



(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) 
1-0020245

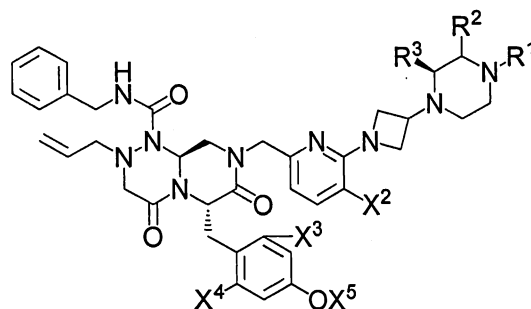
(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/53, 31/661,**
A61P 11/00, 35/00, 43/00, C07F 9/09

(13) **B**

- (21) 1-2016-02104 (22) 22.12.2014
(86) PCT/JP2014/083932 22.12.2014 (87) WO2015/098853A1 02.07.2015
(30) 2013-267687 25.12.2013 JP
(45) 25.01.2019 370 (43) 26.09.2016 342
(73) 1. EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
4-6-10 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
2. PRISM PHARMA CO., LTD. (JP)
4259-3, Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 2268510, Japan
(72) INOUE Satoshi (JP), YAMAMOTO Yuji (JP), ISO Kentaro (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT (6S,9AS)-N-BENZYL-6-[(4-HYDROXYPHENYL)METYL]-4,7-DIOXO-8-({6-[3-(PIPERAZIN-1-YL)AZETIDIN-1-YL]PYRIDIN-2-YL}METYL)-2-(PROP-2-EN-1-YL)-OCTAHYDRO-1H-PYRAZINO[2,1-C][1,2,4]TRIAZIN-1-CARBOXAMIT VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA NÓ**

(57) **Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) hoặc muối dược dụng của chúng:**



(1)

trong đó R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl; R² và R³ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl; X², X³ và X⁴ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen; và X⁵ là nguyên tử hydro hoặc -P(=O)(OH)₂ có hoạt tính điều biến đường dẫn Wnt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất (6S,9aS)-N-benzyl-6-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-4,7-dioxo-8-({6-[3-(piperazin-1-yl)azetidin-1-yl]pyridin-2-yl}methyl)-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit và chế phẩm được chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đường dẫn tín hiệu Wnt được duy trì bất kể sự khác biệt giữa các loài sinh vật, và được biết là đường dẫn quan trọng tham gia vào sự phát triển, sự phân biệt và duy trì sinh vật sống. Tuy nhiên, trong các năm gần đây, đã được báo cáo rằng sự hoạt hóa chủ yếu của đường dẫn tham gia vào sự phát triển biến đổi ác tính của chứng xơ hóa và ung thư. Được biết rằng, đặc biệt là ở ung thư đại trực tràng, khối u ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư gan và ung thư tiền liệt tuyến, đường dẫn tín hiệu Wnt được hoạt hóa chủ yếu bởi đột biến ngăn chặn được của gen đa polyp tuyến (APC) hoặc hoạt hóa đột biến của β -catenin hoặc tương tự. Còn biết rằng, ở ung thư tụy, ung thư máu, ung thư gan và tương tự, đường dẫn tín hiệu Wnt có thể được hoạt hóa sau khi xử lý bằng tác nhân chống u đã biết.

Trong các tài liệu không phải sáng chế 1 và 2, đã mô tả rằng hoạt tính chống u tuyệt vời có thể đạt được bằng cách ức chế đường dẫn tín hiệu Wnt. Trong các tài liệu không phải sáng chế 12, 13 và 14, đã mô tả rằng tác động tuyệt vời lên chứng xơ hóa có thể đạt được bằng cách ức chế đường dẫn tín hiệu Wnt. Do đó, đường dẫn tín hiệu Wnt đã thu hút sự chú ý như một đích mới để điều trị u hoặc điều trị chứng xơ hóa.

Trong các tài liệu không phải sáng chế 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 và 11, hợp chất hoặc kháng thể có khả năng ức chế đường dẫn tín hiệu Wnts được bộc lộ, và được báo cáo rằng hợp chất hoặc kháng thể có thể tác động lên Tankyrase, Traf2- và Nck-tương tác kinase (TNIK), Porcupin, Thụ thể Frizzled và tương tự.

Ngoài ra, mỗi hợp chất có mạch chính octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin được biết đến là chất điều biến của đường dẫn tín hiệu Wnt, và mối quan hệ giữa hợp chất và bệnh như ung thư và chứng xơ hóa được chỉ ra (Các Tài liệu sáng chế 1 đến 3).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2009/051397

[Tài liệu sáng chế 2] US 2010/0286094

[Tài liệu sáng chế 3] WO 2009/148192

Tài liệu không phải sáng chế

[Tài liệu không phải sáng chế 1] Nick Barker và cộng sự, “Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics”, *Nature reviews Drug discovery* 2006 Dec; 5(12):997-1014.

[Tài liệu không phải sáng chế 2] Katayoon H. Emami và cộng sự, “A small molecule inhibitor of beta-catenin/CREB-binding protein transcription”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, 101(34), tr.12682-12687.

[Tài liệu không phải sáng chế 3] Baozhi Chen và cộng sự, “Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer”, *Nat Chem Biol.*, 2009, 5(2), tr.100-107.

[Tài liệu không phải sáng chế 4] Shih-Min A. Huang và cộng sự, “Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling”, *Nature*, 2009, 461, tr.614-620.

[Tài liệu không phải sáng chế 5] Lari Lehtio và cộng sự, “Tankyrases as drug targets”, *The FEBS Journal*, 2013, 280, 3576-3593.

[Tài liệu không phải sáng chế 6] Miki Shitashige và cộng sự, “Traf2- and Nck-Interacting Kinase Is Essential for Wnt Signaling and Colorectal Cancer Growth”, *Cancer Res.*, 2010, 70(12), 5024-5033.

[Tài liệu không phải sáng chế 7] Austin Gurney và cộng sự, “Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2012, 109(29), 11717-11722.

[Tài liệu không phải sáng chế 8] Xiaomo Jiang và cộng sự, “Inactivating mutations of RNF43 confer Wnt dependency in pancreatic ductal adenocarcinoma”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2013, 110(31), 12649-12654.

[Tài liệu không phải sáng chế 9] Jo Waaler và cộng sự, “Novel Synthetic Antagonists of Canonical Wnt Signaling Inhibit Colorectal Cancer Cell Growth”, *Cancer Res*, 2011, 71(1), 197-205.

[Tài liệu không phải sáng chế 10] H Yao và cộng sự, “AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model”, *Blood Cancer Journal*, 2011, 1, e43.

[Tài liệu không phải sáng chế 11] De Robertis A và cộng sự, “Identification and characterization of a small-molecule inhibitor of Wnt signaling in glioblastoma cells”, *Mol Cancer Ther.*, 2013, 12(7), 1180-1189.

[Tài liệu không phải sáng chế 12] Anna P. Lam và cộng sự, “ β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target”, *Curr Opin Rheumatol.* 2011 November; 23(6): 562-567.

[Tài liệu không phải sáng chế 13] Sha Hao và cộng sự, “Targeted Inhibition of β -Catenin/CBP Signaling Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis”, *J. Am. Soc. Nephrol.* 22: 1642-1653, 2011.

[Tài liệu không phải sáng chế 14] William R. Henderson, Jr. và cộng sự, "Inhibition of Wnt/ β -catenin/CREB binding protein(CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107(32), 14309-14314.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

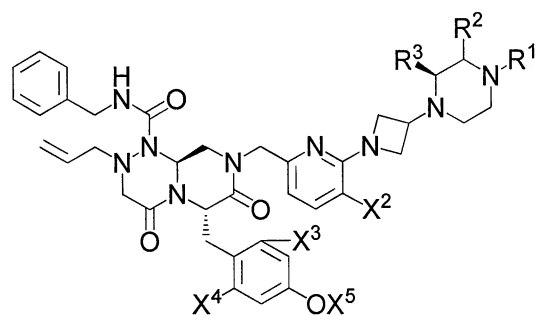
Vấn đề kỹ thuật

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế theo đơn này là đề xuất hợp chất có hoạt tính điều biến đường dẫn Wnt.

Giải pháp cho vấn đề

Là kết quả của các nghiên cứu toàn diện để giải quyết vấn đề nêu trên, tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế. Tức là, sáng chế đề cập đến hợp chất [1] đến [21] sau:

[1] Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của chúng:



(1)

trong đó R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl; R² và R³ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl; X², X³ và X⁴ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen; và X⁵ là nguyên tử hydro hoặc -P(=O)(OH)₂.

[2] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo [1], trong đó R¹ là nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm isopropyl.

[3] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo [1], trong đó R² và R³ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

[4] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo [1], trong đó X² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

[5] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo [1], trong đó X³ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

[6] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo [1], trong đó X⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

[7] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được chọn từ:

(6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((5-fluoro-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-(4-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)-3-flophenyl dihydro fosfat, và,

4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)phenyl dihydro phosphat.

[8] Hợp chất hoặc muối được dùng của chúng được chọn từ:

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((5-fluoro-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

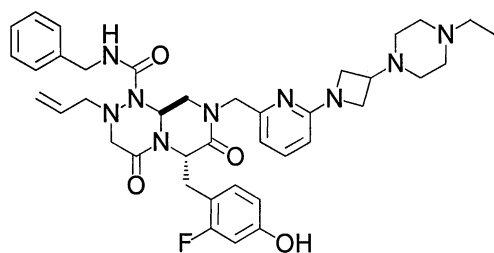
(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

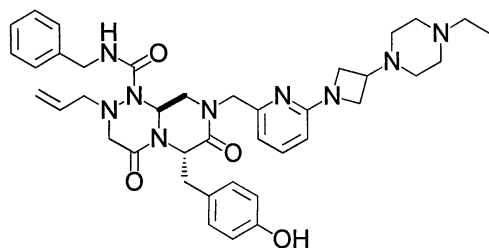
4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)-3-flophenyl dihydro phosphat, và

4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)phenyl dihydro phosphat.

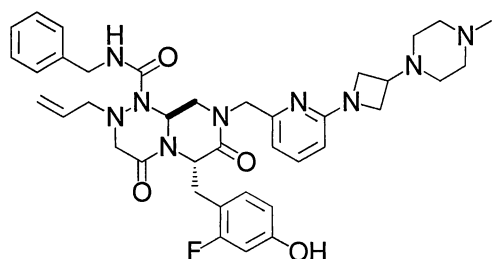
[9] (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



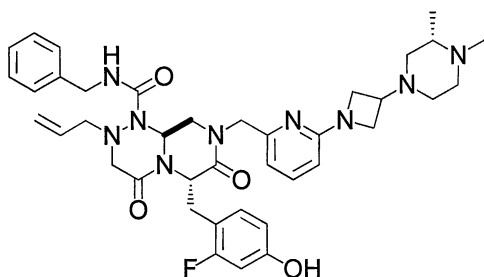
[10] (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



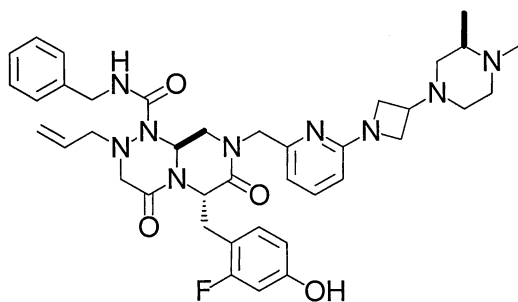
[11] (6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamide hoặc muối được dùng của chúng:



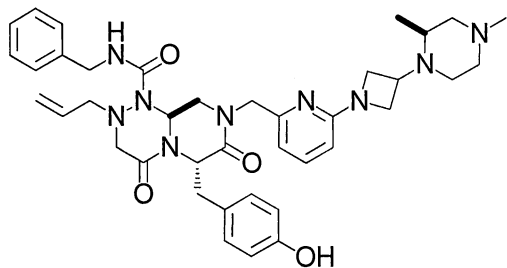
[12] (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamide hoặc muối được dùng của chúng:



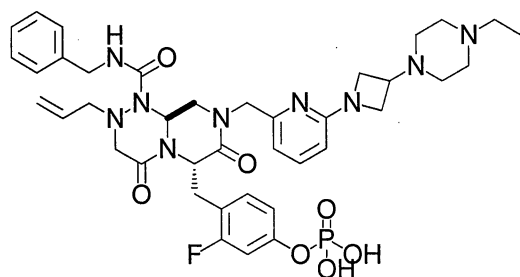
[13] (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamide hoặc muối được dùng của chúng:



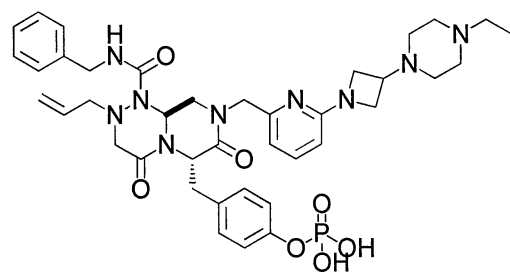
[14] (6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



[15] 4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat hoặc muối được dụng của chúng:



[16] 4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)phenyl dihydro phosphat hoặc muối được dụng của chúng:



[17] Chế phẩm dược chứa hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo hợp chất bất kỳ trong số [1] đến [16].

[18] Tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa ung thư hoặc chứng xơ hóa, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo hợp chất bất kỳ trong số [1] đến [16].

[19] Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ung thư hoặc chứng xơ hóa, bao gồm việc dùng hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo hợp chất bất kỳ trong số [1] đến [16] cho người bệnh.

[20] Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo hợp chất bất kỳ trong số [1] đến [16] dùng để điều trị hoặc phòng ngừa ung thư hoặc chứng xơ hóa.

[21] Sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo hợp chất bất kỳ trong số [1] đến [16] trong sản xuất tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa ung thư hoặc chứng xơ hóa.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính điều biến đường dẫn Wnt và do đó có tiềm năng sử dụng như tác nhân điều trị ung thư, chứng xơ hóa và tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các kết quả của ví dụ thử nghiệm 6.

Fig.2 thể hiện các kết quả của ví dụ thử nghiệm 7.

Fig.3 thể hiện các kết quả của ví dụ thử nghiệm 7.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, nội dung của sáng chế sẽ được mô tả cụ thể. Trong phần mô tả, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” nghĩa là hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của chúng. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) đôi khi được gọi là “hợp chất (1)”.

Trong hợp chất theo sáng chế, gốc có công thức (1) trong đó đặc điểm hóa học lập thể được xác định rõ ràng là cấu trúc như được thể hiện trong công thức, và gốc có công thức (1) mà là phần còn lại của gốc nói trên và trong đó đặc điểm hóa học lập thể không được xác định rõ ràng có thể chứa chất đồng phân lập thể và chất đồng phân lập thể có thể là một loại trong các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể. Hợp chất có thể bao gồm tính đa hình tinh thể của chúng. Tính đa hình tinh thể không bị giới hạn ở dạng tinh thể cụ thể, và có thể là dạng tinh thể đơn hoặc hỗn hợp của các dạng tinh thể. Hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng vô định hình, và còn bao gồm anhydrit và solvat như hydrat.

Dưới đây, nghĩa của các thuật ngữ, biểu tượng và tương tự được mô tả trong sáng chế sẽ được giải thích để mô tả chi tiết sáng chế.

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” như được sử dụng ở đây đề cập đến nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt.

Thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể của nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm 1-propyl, nhóm 2-propyl, nhóm 2-metyl-1-propyl, nhóm 2-metyl-2-propyl, nhóm 1-butyl, nhóm 2-butyl, nhóm 1-pentyl, nhóm 2-pentyl, nhóm 3-pentyl, nhóm 1-hexyl, nhóm 2-hexyl và nhóm 3-hexyl.

R¹ trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) là nhóm C₁₋₆ alkyl. R¹ tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm isopropyl, và R¹ tốt hơn nữa là nhóm etyl.

Trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1), R² và R³ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl. Tốt hơn là, R² và R³ là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl. Tốt hơn nữa là, cả R² và R³ là nguyên tử hydro.

X^2 trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, tốt hơn là nguyên tử hydro.

X^3 trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

X^4 trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

X^5 trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc -P(=O)(OH)₂, tốt hơn là nguyên tử hydro.

Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong sáng chế không có giới hạn cụ thể miễn là muối được dụng là muối được tạo thành với hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) và dùng được trong lĩnh vực được, và các ví dụ muối được dụng bao gồm muối axit vô cơ, muối axit hữu cơ, muối bazơ vô cơ, muối bazơ hữu cơ, và muối axit amin axit hoặc bazơ.

Các ví dụ được ưu tiên của muối axit vô cơ bao gồm hydroclorua, hydrobromua, muối sulfat, muối nitrat và muối phosphat, và các ví dụ được ưu tiên của muối axit hữu cơ bao gồm: muối carboxylat như muối axetat, muối succinat, muối fumarat, muối maleat, muối tartrat, muối xitrat, muối lactat, muối stearat, muối benzoat và muối mandelat; và muối sulfonat như muối metansulfonat, muối etansulfonat, muối p-toluensulfonat và muối benzensulfonat.

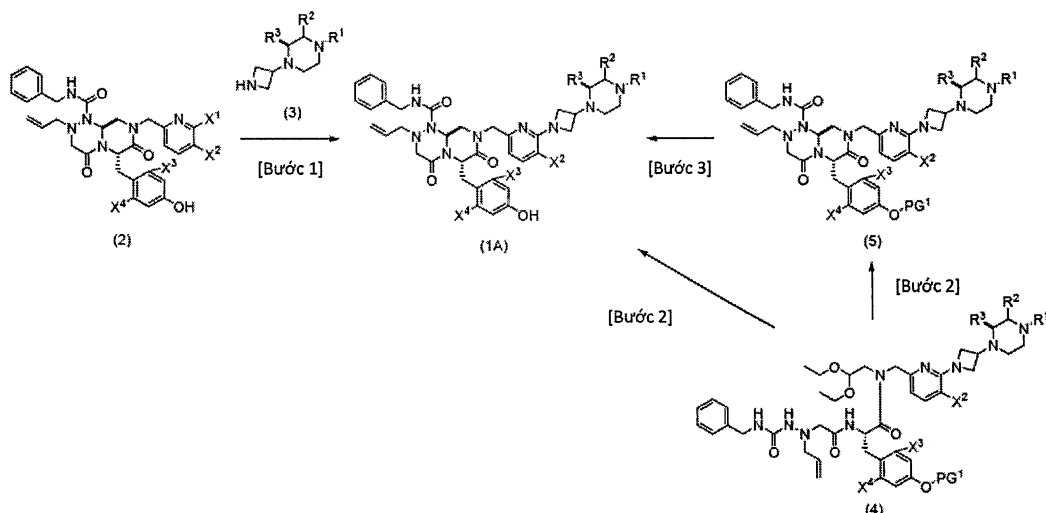
Các ví dụ được ưu tiên của muối bazơ vô cơ bao gồm: muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magiê; muối nhôm; và muối amoni. Các ví dụ được ưu tiên của muối bazơ hữu cơ bao gồm: muối dietylamin, muối dietanolamin, muối meglumin và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Các ví dụ được ưu tiên của muối axit amin axit bao gồm muối aspartat và muối glutamat. Các ví dụ được ưu tiên của muối axit amin bazơ bao gồm muối arginin, muối lysin và muối ornithin.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1), như hợp chất được mô tả trong các ví dụ 1 đến 6, 8, 12, 13, 15 đến 19 và 22 đề cập dưới đây, đặc biệt là hợp chất được mô tả trong các ví dụ 1 đến 6, có thể được sử dụng làm chất dùng được qua đường miệng từ quan điểm của các thông số như độ tan, tính ổn định chuyển hóa và độ thấm qua màng.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) có thể được điều chế bởi phương pháp như đề cập dưới đây. Phương pháp điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) không giới hạn ở phương pháp này, và có thể được điều chế bằng cách cải biến phương pháp nêu trên bởi chuyên gia trong lĩnh vực trên cơ sở hiểu biết chung.

[Phương pháp điều chế 1] Phương pháp điều chế hợp chất (1A)



trong đó R¹, R², R³, X², X³ và X⁴ là như được định nghĩa ở trên; X¹ là nguyên tử halogen; và PG¹ là nhóm bảo vệ cho nhóm phenolic hydroxy.

Phương pháp điều chế hợp chất (1A), là một trong các hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) trong đó X⁵ là nguyên tử hydro, được đề cập dưới đây.

Hợp chất (2) có thể được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế hoặc Phương pháp điều chế 2 trong các ví dụ hoặc tương tự.

Đối với hợp chất (3), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất (3) có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Tùy ý, hợp chất (3) có thể được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế hoặc Phương pháp điều chế 3 trong các ví dụ hoặc tương tự.

Hợp chất (4) có thể được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế hoặc Phương pháp điều chế 4 trong các ví dụ hoặc tương tự.

[Bước 1]

Bước này là bước cho hợp chất (2) phản ứng với amin được thể hiện bởi hợp chất (3) hoặc muối của chúng while chiếu xạ hợp chất bằng vi sóng với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (1A). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Về dung môi, dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc dung môi trộn lẫn của bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi này có thể được sử dụng. Về bazơ được sử dụng trong phản ứng, bazơ hữu cơ như N,N-diisopropyletylamin, trietylamin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (còn gọi là "DBU") và pyridin có thể được sử dụng, hoặc chính hợp chất (3) cũng có thể được sử dụng. Hợp chất (3) có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đương lượng hoặc hơn, tốt hơn là 1,5 đến 5 đương lượng, so với lượng của hợp chất (2). Bazơ có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đương lượng hoặc hơn, tốt hơn là 1,5 đến 5 đương lượng, so với lượng của hợp chất (2).

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 50°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 72 giờ.

Hợp chất (1A) có thể được điều chế từ hợp chất (2) bằng phương pháp được mô tả là bước thay thế (1) dưới đây.

Bước thay thế (1): bước này là bước gia nhiệt hợp chất (2) và hợp chất (3) trong dung môi để tạo ra hợp chất (1A). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu pyridin như pyridin hoặc dung môi trộn lẫn của dung môi nêu trên với nước có thể được sử dụng. Để thu được sản lượng tốt, bazơ như kali cacbonat và cexi cacbonat có thể được thêm với lượng bằng 1 đến 2 đương lượng. Hợp chất (3) có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đương lượng hoặc hơn, tốt hơn là 1,5 đến 5 đương lượng, so với lượng của hợp chất (2). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 50°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 72 giờ.

[Bước 2]

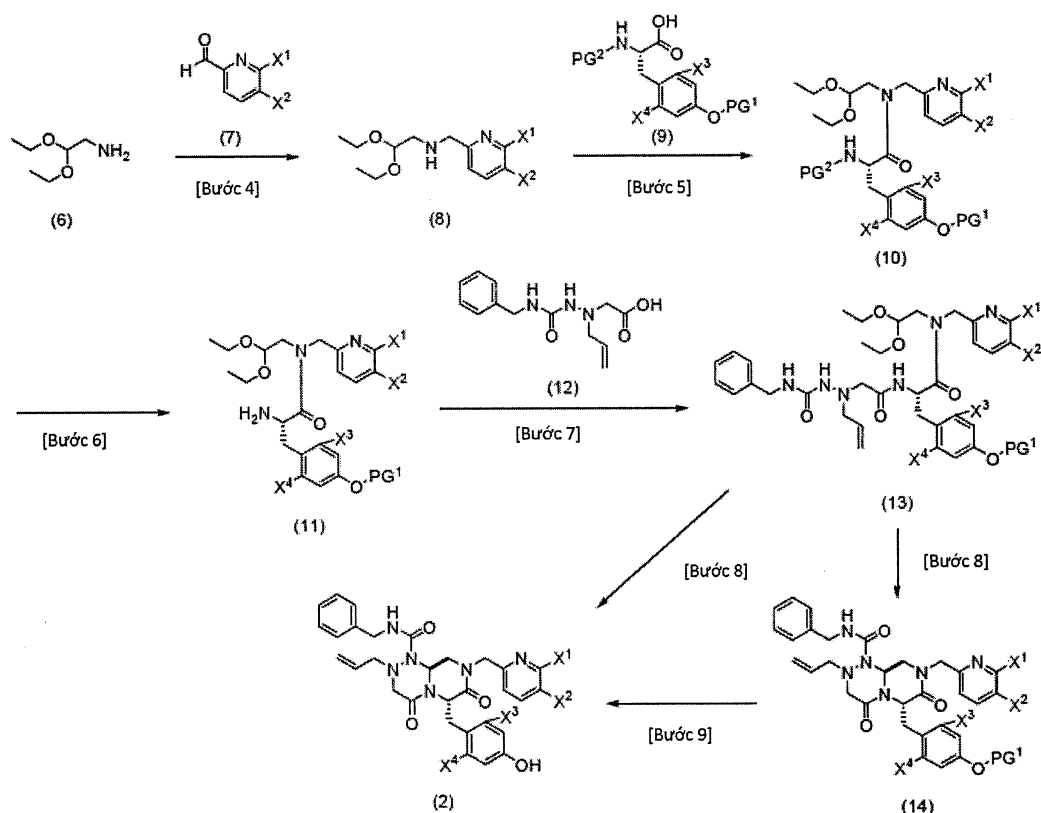
Bước này là bước cho hợp chất (4) phản ứng dưới điều kiện axit để chuyển đổi gốc axetal thành aldehyt, và sau đó thực hiện phản ứng vòng hóa để tạo ra hợp chất (5). Khi nhóm bảo vệ mà phản ứng khử bảo vệ cho nó thực hiện dưới điều kiện axit của bước này được sử dụng làm nhóm bảo vệ PG¹ cho nhóm phenolic hydroxy, như nhóm tert-butyl, phản ứng vòng hóa nêu trên cũng như loại bỏ nhóm bảo vệ PG¹ xảy ra, tạo thành hợp chất (1A). Về axit được sử dụng trong phản ứng, axit formic, axit p-toluensulfonic hoặc tương tự có thể được sử dụng. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran, tert-butyl methyl ete và 1,4-dioxan; dung môi phân cực không proton như N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, dimetyl sulfoxit, sulfolan, N-metylpyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon và hexametylphosphoramit; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; dung môi kiểu hydrocacbon thơm như benzen và toluen; và nước có thể được sử dụng. Tùy ý, chính axit hoặc dung môi trộn lẫn của bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng. Axit có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ lượng xúc tác đến lượng dung môi, tốt hơn là 3 đương lượng đến lượng dung môi, so với lượng của hợp chất (4). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 168 giờ.

[Bước 3]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ PG¹ cho nhóm phenolic hydroxy trong hợp chất (5) để tạo ra hợp chất (1A). Điều kiện cho phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ PG¹ cho nhóm phenolic hydroxy được sử dụng. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ loại benzylete như

nhóm benzyl được loại bỏ, phản ứng được thực hiện dưới điều kiện axit để tạo ra hợp chất (1A). Về axit được sử dụng, axit hữu cơ như axit trifloaxetic và axit metansulfonic; axit vô cơ như axit sulfuric; và axit Lewis như boron triflorua diethyl eterat có thể được sử dụng. Để thu được kết quả tốt hơn, chất phụ gia như thioanisol và pentametylbenzen có thể được thêm vào phản ứng. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Tốt hơn là, dung môi kiểu ete như diethyl ete và tetrahydrofuran và dung môi chứa halogen như diclometan có thể được sử dụng. Tùy ý, chính axit hoặc dung môi trộn lẫn của bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về chất phụ gia, thioanisol, etanthiol, dimethionin, pentametylbenzen và tương tự có thể được sử dụng. Axit có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đương lượng của lượng dung môi so với lượng của hợp chất (5). Chất phụ gia có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 5 đương lượng so với lượng của hợp chất (5). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 72 giờ.

[Phương pháp điều chế 2] Phương pháp điều chế hợp chất (2)



trong đó, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 và PG^1 là như được định nghĩa trong các định nghĩa nêu trên; và PG^2 là nhóm bảo vệ cho nhóm amino.

Liên quan đến mỗi trong số các hợp chất (6) và hợp chất (7), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ, hoặc hợp chất có thể được điều

chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế bằng cách phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ hoặc tương tự.

Liên quan đến hợp chất (9), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ, hoặc hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 863-872 hoặc tương tự. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế bằng cách phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ hoặc tương tự.

Liên quan đến hợp chất (12), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ, hoặc hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số 2009/148192 hoặc tương tự.

[Bước 4]

Bước này là bước cho hợp chất (7) phản ứng với hợp chất (6) hoặc muối của chúng để thực hiện phản ứng amin hóa khử, từ đó tạo ra hợp chất (8). Để đẩy nhanh phản ứng, axit như axit axetic và axit clohydric có thể được thêm. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như 1,4-dioxan và tetrahydrofuran; dung môi kiểu rượu như metanol và etanol; dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về chất khử, lithi nhôm hydrit, natri borohydrit, natri xyanoborohydrit, natri triaxetoxylborohydrit và phức chất 2-picolin-boran có thể được sử dụng. Thay vì chất khử, phản ứng khử bằng cách hydro hóa xúc tác sử dụng chất xúc tác được mô tả trong bước thay thế (2) được mô tả trong bước 6 có thể được sử dụng. Hợp chất (7) có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 2 đương lượng so với lượng của hợp chất (6). Lượng của chất khử được sử dụng thay đổi phụ thuộc vào loại chất khử, và chất khử có thể được sử dụng với lượng bằng 0,25 đến 5 đương lượng so với lượng của hợp chất (6). Khi axit được thêm, axit có thể được thêm với lượng nằm trong khoảng từ lượng xúc tác đến lượng dung môi so với lượng của hợp chất (6). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

[Bước 5]

Bước này là bước cho hợp chất (9) hoặc muối của chúng phản ứng với hợp chất (8) hoặc muối của chúng với sự có mặt của chất ngưng tụ để tạo ra hợp chất (10). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi chứa halogen

như diclometan và cloform; dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi kiểu este như etyl axetat; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về chất ngưng tụ, HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat), HBTU (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat), TBTU (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafloroborat), DMT-MM (4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua n-hydrat), Bop (1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat), WSC (1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)carbodiimit hydroclorua), DCC (N,N-dixyclohexylcarbodiimit) có thể được sử dụng. Để đẩy nhanh phản ứng, lượng xúc tác của 4-dimetylamino pyridin hoặc 1-hydroxybenzotriazol có thể được thêm. Bazo như trietylamin có thể được thêm với lượng bằng 1 đến 5 đương lượng và lượng có thể thay đổi phụ thuộc vào loại chất ngưng tụ được sử dụng. Hợp chất (8) có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 3 đương lượng, tốt hơn là 1 đến 1,5 đương lượng, so với lượng của hợp chất (9). Chất ngưng tụ có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 3 đương lượng, tốt hơn là 1 đến 1,5 đương lượng so với lượng của hợp chất (9). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

[Bước 6]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino cho nhóm amino trong hợp chất (10) để tạo ra hợp chất (11). Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino được sử dụng. Ví dụ, khi nhóm 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc) hoặc tương tự được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino, hợp chất (11) có thể được điều chế bằng cách tiến hành phản ứng dưới các điều kiện bazo. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng, và dung môi chứa halogen như diclometan và cloform, dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi kiểu rượu như metanol và etanol; dung môi kiểu este như etyl axetat; nước; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Chính bazo cũng có thể được sử dụng làm dung môi, miễn là bazo có thể hòa tan vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Về bazo, bazo hữu cơ như piperidin, morpholin, dimetylamino, dietylamino, dixyclohexylamin, 4-dimetylamino pyridin, N,N-diisopropyletylamino, trietylamin và DBU; hoặc bazo vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat và cexi cacbonat có thể được sử dụng. Bazo có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ lượng xúc tác

đến lượng dung môi, tốt hơn là 1 đương lượng đến lượng dung môi, so với lượng của hợp chất (10). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 96 giờ.

Hợp chất (11) còn có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong bước thay thế (2) đề cập dưới đây, tức là, bằng cách tiến hành phản ứng khử bảo vệ của nhóm bảo vệ cho nhóm amino trong hợp chất (10), trong đó nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz hoặc Z), nhóm 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) hoặc tương tự được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino.

Bước thay thế (2): bước này là bước điều chế hợp chất (11) bằng phản ứng hydro hóa xúc tác. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể, miễn là dung môi có thể hòa tan vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu rượu như metanol và etanol; dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran; dung môi kiểu amit như N,N-dimethylformamit và N-methylpyrrolidinon; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi kiểu este như etyl axetat; axit axetic; nước; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về chất xúc tác được sử dụng trong bước này, paladi-carbon hoặc paladi hydroxit-carbon có thể được sử dụng. Chất xúc tác có thể được sử dụng với lượng bằng lượng xúc tác hoặc nhiều hơn so với lượng của hợp chất (10). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

[Bước 7]

Bước này là bước cho hợp chất (12) hoặc muối của chúng phản ứng với hợp chất (11) hoặc muối của chúng với sự có mặt của chất ngưng tụ để tạo ra hợp chất (13). Hợp chất (13) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 5.

[Bước 8]

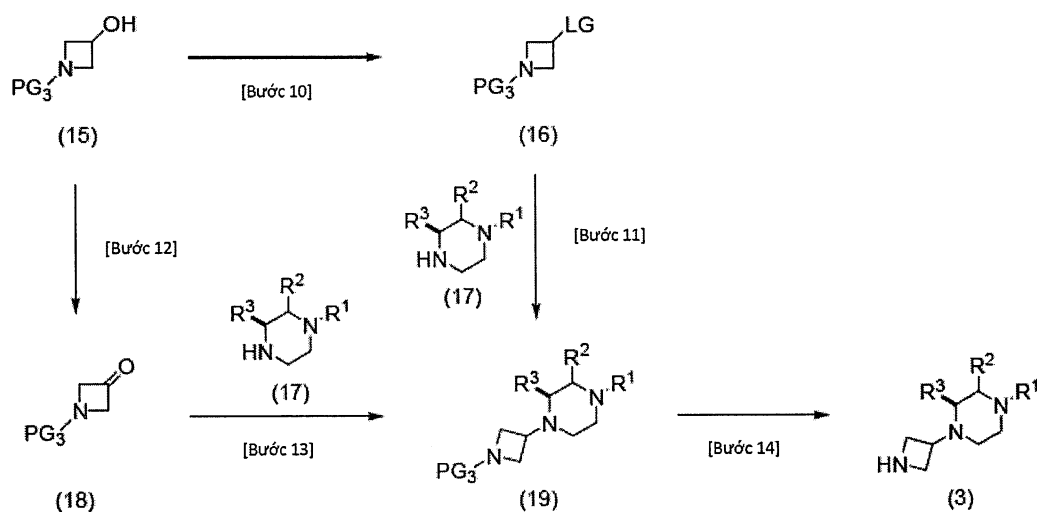
Bước này là bước cho hợp chất (13) phản ứng dưới điều kiện axit để chuyển đổi gốc axetal thành aldehyt và sau đó thực hiện phản ứng vòng hóa để tạo ra hợp chất (14). Hợp chất (14) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 2. Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm phenolic hydroxy. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ PG¹ cho nhóm phenolic hydroxy là nhóm bảo vệ trong đó việc khử bảo vệ có thể tiến hành dưới điều kiện axit được dùng trong bước này, như nhóm tert-butyl, phản ứng khử bảo vệ tiến hành đồng thời với phản ứng vòng hóa trong bước này, từ đó tạo ra hợp chất (2).

[Bước 9]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm phenolic hydroxy trong hợp chất (14) để tạo ra hợp chất (2). Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm phenolic hydroxy. Ví dụ, khi nhóm benzyl ete như nhóm benzyl được sử dụng làm

nhóm bảo vệ cho nhóm phenolic hydroxy, hợp chất (2) có thể được điều chế bởi các điều kiện phản ứng tương tự trong bước 3 để khử bảo vệ.

[Phương pháp điều chế 3] Phương pháp điều chế hợp chất (3)



trong đó R¹, R² và R³ là như được định nghĩa trong định nghĩa; LG là nhóm rời chuyển; và PG³ là nhóm bảo vệ cho nhóm amino.

Liên quan đến mỗi trong số các hợp chất (15), hợp chất (16), hợp chất (17), hợp chất (18) và hợp chất (19), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ, hoặc hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Tùy ý, mỗi trong số các hợp chất có thể được điều chế bằng cách phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ.

[Bước 10]

Bước này là bước chuyển đổi nhóm hydroxy trong hợp chất (15) thành nhóm rời chuyển để tạo ra hợp chất (16). Khi LG là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom, bước là bước halogen hóa hợp chất (15) với sự có mặt của triphenylphosphin sử dụng tetraclometan hoặc tetrabromometan để tạo ra hợp chất (16). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Tetraclometan hoặc tetrabromometan cũng có thể được sử dụng làm dung môi. Triphenylphosphin có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng so với lượng của hợp chất (15). Tetraclometan hoặc tetrabromometan có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi so với lượng của

hợp chất (15). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

Hợp chất (16) còn có thể được điều chế thông qua hợp chất (15) bằng phương pháp được mô tả trong theo bất kỳ trong số các bước thay thế (3), (4) và (5) đề cập dưới đây.

Bước thay thế (3): Hợp chất (15) có thể được chuyển đổi thành hợp chất (16) bằng cách phản ứng dưới điều kiện axit. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể, miễn là dung môi có thể hòa tan vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như dietyl ete, nước, etyl axetat hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Trong phản ứng, chất xúc tác chuyển pha như tetrabutylamonium bromua có thể được thêm với lượng nằm trong khoảng từ lượng xúc tác đến 2 đương lượng so với lượng của hợp chất (15). Về axit, axit clohydric, axit hydrobromic và tương tự có thể được sử dụng. Để thu được sản lượng tốt, axit sulfuric cũng có thể được thêm. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

Bước thay thế (4): Hợp chất (16) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (15) phản ứng với thionyl clorua. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể, miễn là dung môi có thể hòa tan vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu hydrocacbon thơm như benzen và toluen; dung môi kiểu nitril như axetonitril; dung môi chứa halogen như cloform và diclometan; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng, và thionyl clorua cũng có thể được sử dụng làm dung môi. Để thu được sản lượng tốt, lượng xúc tác của pyridin có thể được thêm. Thionyl clorua có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi so với lượng của hợp chất (15). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

Bước thay thế (5): Hợp chất (16) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (15) phản ứng với phospho halogenua. Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như dietyl ete; dung môi kiểu nitril như axetonitril; dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về phospho halogenua, phospho oxyclorua, phospho triclорua, phospho tribromua và tương tự có thể được sử dụng. Phospho halogenua có thể được sử dụng với lượng bằng 0,33 đến 3 đương lượng so với lượng của hợp chất (15). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

Khi LG là este axit sulfonic như nhóm metansulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy hoặc nhóm p-toluensulfonyloxy, bước là bước cho hợp chất (15) phản ứng với axit sulfonic clorua hoặc axit sulfonic anhydrit dưới điều kiện bazơ để tạo ra hợp chất (16). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như 1,4-dioxan và tetrahydrofuran; dung môi kiểu hydrocacbon thơm như benzen và toluen; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; dung môi chứa halogen như diclometan; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về bazơ, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin và tương tự có thể được sử dụng. Về axit sulfonic clorua, metansulfonyl clorua, triflometansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua và tương tự có thể được sử dụng. Về axit sulfonic anhydrit, axit metansulfonic anhydrit, axit triflometansulfonic anhydrit, axit p-toluensulfonic anhydrit và tương tự có thể được sử dụng. Bazơ có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 5 đương lượng so với lượng của hợp chất (15). Axit sulfonic clorua hoặc axit sulfonic anhydrit có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 3 đương lượng so với lượng của hợp chất (15). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

[Bước 11]

Bước này là bước cho hợp chất (16) phản ứng với hợp chất (17) hoặc muối của chúng với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (19). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng. Ví dụ, dung môi kiểu ete như tetrahydrofuran và dietyl ete; dung môi kiểu hydrocacbon thơm như benzen và toluen; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu rượu như metanol và etanol; dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; dung môi bazơ như pyridin; dung môi kiểu este như etyl axetat; hoặc dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên có thể được sử dụng. Về bazơ được sử dụng trong phản ứng, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, DBU, natri hydro cacbonat, kali cacbonat và tương tự có thể được sử dụng, và hợp chất (17) itself cũng có thể được sử dụng. Hợp chất (17) có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là 1 đến 2 đương lượng, so với lượng của hợp chất (16). Bazơ có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đương lượng đến lượng dư so với lượng của hợp chất (16). Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

[Bước 12]

Bước này là bước oxy hóa hợp chất (15) để tạo ra hợp chất (18). Dung môi được sử dụng trong phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó và không ức chế phản ứng, và dung môi chứa halogen như diclometan và cloform; dung môi kiểu hydrocacbon thơm như benzen và toluen; dung môi kiểu amit như N,N-dimetylformamit và N-metylpyrrolidinon; dung môi kiểu este như etyl axetat; dung môi kiểu nitril như axetonitril và propionitril; dung môi kiểu sulfoxit như dimetyl sulfoxit; axeton; dung môi trộn lẫn chứa bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi nêu trên, hoặc tương tự có thể được sử dụng. Về chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng, mangan dioxit, pyridinium clocromat, pyridinium dicromat, chất hoạt hóa dimetyl sulfoxit, tetrapropylamoni peruthenat, diclotris(triphenylphosphin)rutheni (II), 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (Dess-Martin periodinan), 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxit (IBX) và tương tự có thể được sử dụng. Chất oxy hóa có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ lượng xúc tác đến lượng dư so với lượng của hợp chất (15). Khi sự oxy hóa được thực hiện sử dụng chất hoạt hóa dimetyl sulfoxit, axit anhydrit như axetic anhydrit và trifloaxetic anhydrit; axit clorua như oxalyl clorua và thionyl clorua; clo, N-closuccinimit; và tương tự có thể được sử dụng làm chất hoạt hóa. Dimetyl sulfoxit có thể được sử dụng với lượng bằng 1 đến 20 đương lượng so với lượng của chất hoạt hóa. Khi tetrapropylamoni peruthenat hoặc diclotris(triphenylphosphin)rutheni (II) được sử dụng với lượng xúc tác, có thể sử dụng chất oxy hóa như N-metylmorpholin-N-oxit hoặc bis(trimetylsilyl)peroxit đồng thời. Nhiệt độ phản ứng thay đổi phức thuộc vào loại chất oxy hóa được sử dụng và nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 phút đến 96 giờ.

[Bước 13]

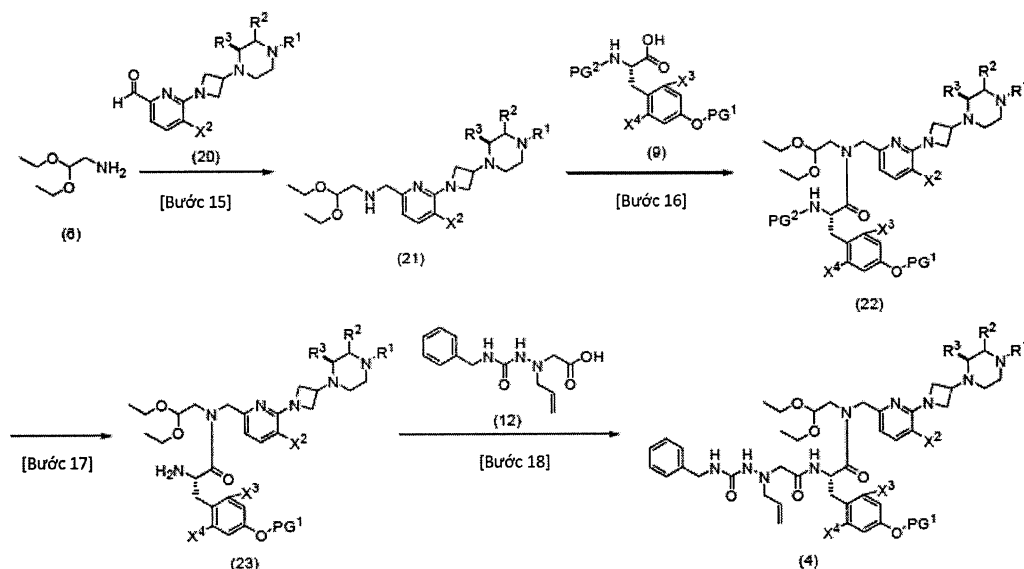
Bước này là bước cho hợp chất (18) phản ứng với hợp chất (17) hoặc muối của chúng để thực hiện phản ứng amin hóa khử, từ đó tạo ra hợp chất (19). Hợp chất (19) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 4.

[Bước 14]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino trong hợp chất (19) để tạo ra hợp chất (3). Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino. Ví dụ, khi nhóm kiểu benzyl như nhóm benzyl và nhóm benzhydryl, nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz hoặc Z) hoặc tương tự được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino, các điều kiện để khử bảo vệ là các điều kiện được sử dụng trong phương pháp hydro hóa xúc tác mà giống như được sử dụng trong bước thay thế (2) trong bước 6 hoặc các điều kiện thường dùng để loại nhóm benzyl, và hợp chất (3) có thể được điều chế sử dụng các điều kiện. Khi nhóm tert-butyloxycarbonyl (Boc) hoặc tương tự được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino, các điều kiện để khử bảo vệ được sử dụng là các điều kiện axit sử dụng

axit clohydric, axit trifloaxetic hoặc tương tự, các điều kiện sử dụng axit Lewis như nhôm clorua và kẽm bromua, các điều kiện sử dụng tetrabutylamoni florua hoặc tương tự, các điều kiện sử dụng hợp chất silyl như trimetyl silyl iodua, trimetyl silyl clorua và tetraclosilan, và tương tự.

[Phương pháp điều chế 4] Phương pháp điều chế hợp chất (4)



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , X^4 , PG^1 và PG^2 là như được định nghĩa trong định nghĩa.

Liên quan đến hợp chất (20), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Hợp chất còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 5 hoặc tương tự.

Liên quan đến mỗi trong số các hợp chất (6), hợp chất (9) và hợp chất (12), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế tương ứng từ các sản phẩm bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết.

[Bước 15]

Bước này là bước cho hợp chất (20) phản ứng với hợp chất (6) hoặc muối của chúng để thực hiện phản ứng amin hóa khử, từ đó tạo ra hợp chất (21). Hợp chất (21) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 4.

[Bước 16]

Bước này là bước cho hợp chất (21) hoặc muối của chúng phản ứng với hợp chất (9) hoặc muối của chúng với sự có mặt của chất ngưng tụ để tạo ra hợp chất (22). Hợp chất (22) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 5.

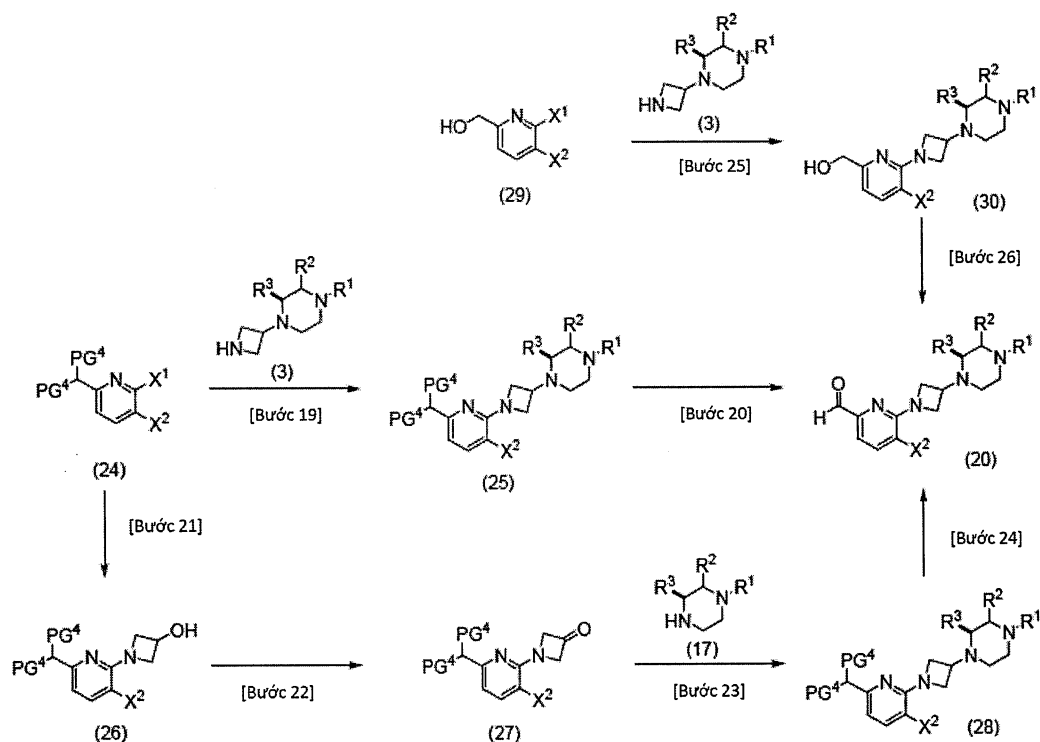
[Bước 17]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino trong hợp chất (22) để tạo ra hợp chất (23). Hợp chất (23) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 6.

[Bước 18]

Bước này là bước cho hợp chất (23) hoặc muối của chúng phản ứng với hợp chất (12) hoặc muối của chúng với sự có mặt của chất ngưng tụ để tạo ra hợp chất (4). Hợp chất (4) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 5.

[Phương pháp điều chế 5] Phương pháp điều chế hợp chất (20)



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , X^1 và X^2 là như được định nghĩa trong định nghĩa; và PG^4 là nhóm bảo vệ cho aldehyt.

Liên quan đến hợp chất (3), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tuy ý, hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Hợp chất còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 3 hoặc tương tự.

Liên quan đến mỗi trong số các hợp chất (17), hợp chất (24) và hợp chất (29), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ, hoặc hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Mỗi trong số các hợp chất có thể được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ.

[Bước 19]

Bước này là bước cho hợp chất (24) phản ứng với hợp chất (3) hoặc muối của chúng để tạo ra hợp chất (25). Hợp chất (25) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 1.

[Bước 20]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm aldehyt trong hợp chất (25) để tạo ra hợp chất (20). Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm aldehyt. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ kiểu axetal được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm aldehyt, hợp chất (20) có thể được điều chế bởi các điều kiện để khử bảo vệ mà thường được dùng để loại axetal, như các điều kiện được dùng trong phương pháp để phản ứng dưới điều kiện axit sử dụng axit formic, axit p-toluensulfonic hoặc tương tự.

[Bước 21]

Bước này là bước cho hợp chất (24) phản ứng với azetidin-3-ol hoặc muối của chúng để tạo ra hợp chất (26). Hợp chất (26) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 1.

[Bước 22]

Bước này là bước oxy hóa hợp chất (26) để tạo ra hợp chất (27). Hợp chất (27) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 12.

[Bước 23]

Bước này là bước cho hợp chất (27) phản ứng với hợp chất (17) để thực hiện phản ứng amin hóa khử, từ đó tạo ra hợp chất (28). Hợp chất (28) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 4.

[Bước 24]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ cho nhóm aldehyt trong hợp chất (28) để tạo ra hợp chất (20). Hợp chất (20) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 20.

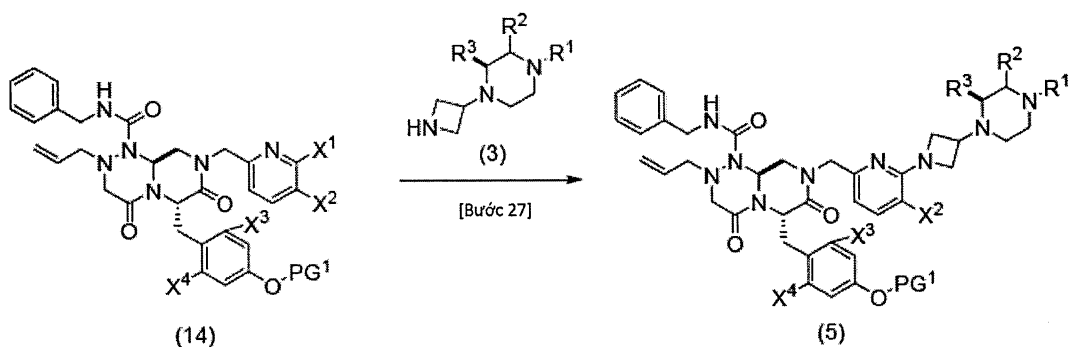
[Bước 25]

Bước này là bước cho hợp chất (29) phản ứng với hợp chất (3) hoặc muối của chúng để tạo ra hợp chất (30). Hợp chất (30) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 1.

[Bước 26]

Bước này là bước oxy hóa hợp chất (30) để tạo ra hợp chất (20). Hợp chất (20) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 12.

[Phương pháp điều chế 6] Phương pháp điều chế hợp chất (5)



trong đó $R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4$ và PG^1 là như được định nghĩa trong định nghĩa.

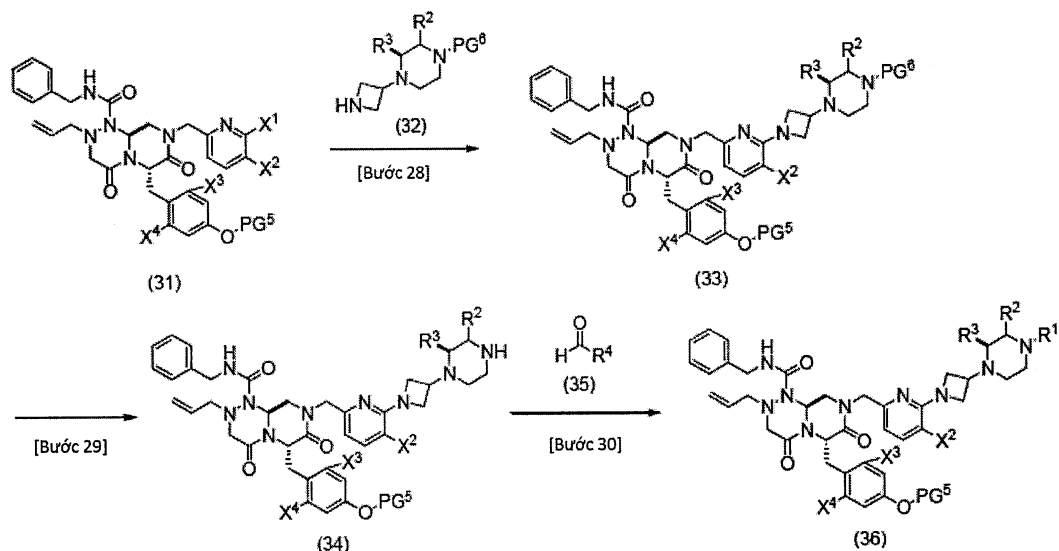
Liên quan đến hợp chất (3), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Hợp chất còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 3 hoặc tương tự.

Hợp chất (14) có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết, và còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 2 hoặc tương tự.

[Bước 27]

Bước này là bước cho hợp chất (14) phản ứng với hợp chất (3) hoặc muối của chúng để tạo ra hợp chất (5). Hợp chất (5) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 1.

[Phương pháp điều chế 7] Phương pháp điều chế hợp chất (36)



trong đó $R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3$ và X^4 là như được định nghĩa trong định nghĩa; PG^5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ nguyên tử hydro hoặc nhóm phenolic hydroxy; PG^6 là nhóm bảo vệ cho nhóm amino; và R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-5} alkyl, khi R^1 là $-CH_2R^4$.

Hợp chất (31) có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết, và còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 2 hoặc tương tự.

Liên quan đến hợp chất (32), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết. Tùy ý, hợp chất còn có thể được điều chế sử dụng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế trong các ví dụ, phương pháp điều chế 3 hoặc tương tự.

Liên quan đến hợp chất (35), hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng mà không cần cải biến bất kỳ. Tùy ý, hợp chất có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường bằng phương pháp đã biết.

[Bước 28]

Bước này là bước cho hợp chất (31) phản ứng với hợp chất (32) hoặc muối của chúng để tạo ra hợp chất (33). Hợp chất (33) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 1.

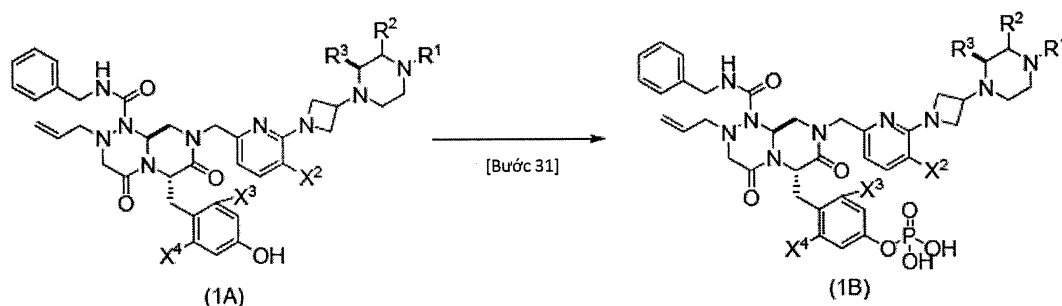
[Bước 29]

Bước này là bước loại nhóm bảo vệ PG⁶ cho nhóm amino trong hợp chất (33) để tạo ra hợp chất (34). Các điều kiện để khử bảo vệ thay đổi phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ cho nhóm amino. Ví dụ, khi nhóm tert-butyloxycarbonyl hoặc tương tự được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino, hợp chất (34) có thể được điều chế bởi điều kiện tương tự để khử bảo vệ trong bước 14.

[Bước 30]

Bước này là bước cho hợp chất (34) hoặc muối của chúng phản ứng với hợp chất (35) để thực hiện phản ứng amin hóa khử, từ đó tạo ra hợp chất (36). Hợp chất (36) có thể được điều chế theo cách tương tự như ở bước 4.

[Phương pháp điều chế 8] Phương pháp điều chế hợp chất (1B)



trong đó R¹, R², R³, X², X³ và X⁴ là như được định nghĩa trong định nghĩa.

Phương pháp điều chế hợp chất (1B) mà là hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) trong đó X⁵ là -P(=O)(OH)₂ được đề cập dưới đây.

[Bước 31]

Bước này là bước cho nhóm phenolic hydroxy trong hợp chất (1A) phản ứng với chất este hóa phosphat như phospho oxyclorea, sau đó thực hiện xử lý sau sản phẩm thu được với dung dịch nước natri hydroxit hoặc tương tự, và sau đó trung hòa sản phẩm được xử lý, từ đó tạo ra hợp chất (1B). Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là 0°C hoặc thấp hơn, và thời gian phản ứng tốt hơn là 10 phút đến 3 giờ. Lượng của chất este hóa phosphat tốt hơn là 1 đến 5 đương lượng so với lượng của hợp chất (1A).

Sau khi hoàn thành mỗi phương pháp hoặc mỗi bước, hợp chất mong muốn trong mỗi bước có thể được gom từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường.

Phương pháp chính để điều chế hợp chất (1) là như được đề cập trên đây. Mỗi trong số các hợp chất vật liệu khởi đầu và chất phản ứng được sử dụng trong điều chế hợp chất (1) có thể có dạng muối hoặc solvat như hydrat, và có thể thay đổi phụ thuộc vào loại vật liệu khởi đầu, dung môi được sử dụng và tương tự, và không có giới hạn cụ thể miễn là nó không ức chế phản ứng. Dung môi được sử dụng còn có thể thay đổi phụ thuộc vào loại vật liệu khởi đầu, chất phản ứng và tương tự, và không có giới hạn cụ thể miễn là chúng không ức chế phản ứng và có thể hòa tan các vật liệu khởi đầu ở mức độ nào đó. Khi hợp chất (1) được điều chế ở dạng tự do, dạng tự do có thể được chuyển đổi thành muối hoặc solvat mà hợp chất (1) có thể được tạo thành bằng phương pháp thông thường.

Khi hợp chất (1) được điều chế ở dạng muối hoặc solvat, muối hoặc solvat có thể được chuyển đổi thành dạng tự do của hợp chất (1) bằng phương pháp thông thường.

Nhiều chất đồng phân khác nhau (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học, chất đồng phân quay, chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến) của hợp chất (1) hoặc hợp chất trung gian của chúng có thể được tinh chế và được phân lập bằng các phương pháp phân tách thông thường, như phương pháp tinh thể hóa, phương pháp muối đồng phân phi đối hình, phương pháp phân giải enzym, nhiều kiểu sắc ký khác nhau (ví dụ, sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột, sắc ký khí).

Nếu cần, hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng có thể được trộn lẫn với chất phụ gia được dụng chất phụ gia được dụng để điều chế chế phẩm được. Ví dụ về dạng liều dùng của chế phẩm được bao gồm chế phẩm dùng theo đường miệng (ví dụ, viên nén, hạt, bột, viên nang, xi rô), chế phẩm tiêm (ví dụ, để dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng dưới da, dùng trong bụng) và chế phẩm để dùng bên ngoài (ví dụ, chế phẩm dùng áp da, (thuốc mỡ, miếng dán ngoài da, v.v.), thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc đạn).

Chế phẩm rắn như viên nén, viên nang, hạt và bột có thể thường chứa 0,001 đến 99,5 % khối, tốt hơn là 0,001 đến 90 % khối hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng.

Khi chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng được điều chế, tá dược, chất liên kết, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo màu và tương tự có thể được thêm nếu cần vào hợp chất

(1) hoặc muối được dụng của chúng để tạo ra viên nén, hạt, bột, viên nang hoặc tương tự bằng phương pháp thông thường. Khi cần thiết, viên nén, hạt, bột, viên nang hoặc tương tự có thể được bao màng.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, bột ngô và xenluloza tinh thể, ví dụ về chất liên kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropylmetyl xenluloza, và ví dụ về chất phân rã bao gồm carboxymetyl xenluloza canxi và croscarmelloza natri.

Ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magiê stearat và canxi stearat, và ví dụ về chất tạo màu bao gồm sắt sesquioxit, sắt sesquioxit vàng và titan oxit.

Ví dụ về chất bao màng bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza và metyl xenluloza.

Ví dụ về các chất phụ gia nêu trên không giới hạn ở các chất đề cập ở trên.

Khi chế phẩm tiêm (ví dụ, để dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng dưới da, dùng trong bụng) được điều chế, chế phẩm tiêm có thể được điều chế bởi phương pháp thông thường bằng cách thêm chất biến đổi độ pH, chất độn, chất tạo huyền phù, chất trợ tan, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (chất chống nhiễm trùng), chất bổ và tương tự vào hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng nếu cần. Chế phẩm tiêm có thể được đông khô để điều chế chế phẩm đông khô mà có thể được hòa tan ngay trước khi dùng. Chế phẩm tiêm có thể được cho dùng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc tương tự.

Ví dụ về chất biến đổi độ pH và chất độn bao gồm axit hữu cơ hoặc axit vô cơ và/hoặc muối của chúng, natri hydroxit và meglumin, và ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm metyl xenluloza, polysorbat 80 và natri carboxymetyl xenluloza. Ví dụ về chất tan bao gồm polysorbat 80 và polyoxyetylen sorbitan monolaurat, ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và α -tocopherol, ví dụ về chất bảo quản bao gồm metyl paraoxybenzoat và etyl paraoxybenzoat, và ví dụ về chất bổ bao gồm glucoza, natri clorua và manitol. Các thành phần này không giới hạn ở các chất nêu trên.

Dung dịch tiêm có thể thường chứa hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng với lượng bằng 0,000001 đến 99,5 % khối, tốt hơn là 0,000001 đến 90 % khối.

Khi chế phẩm dùng bên ngoài được điều chế, chế phẩm có thể được điều chế bởi phương pháp thông thường bằng cách thêm vật liệu thô bazơ vào hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng và, nếu cần, còn thêm chất nhũ hóa, chất bảo quản, chất biến đổi độ pH, chất tạo màu và tương tự nêu trên vào hỗn hợp thu được, từ đó tạo ra chế phẩm áp da (ví dụ, thuốc mỡ, miếng dán ngoài da), thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc đạn và tương tự.

Về vật liệu thô bazơ được sử dụng, nhiều vật liệu thô khác nhau mà thường được dùng trong thuốc, chất giống thuốc, mỹ phẩm và tương tự. Ví dụ về vật liệu thô bazơ bao gồm vật liệu thô như dầu động vật/thực vật, dầu khoáng, dầu este, sáp ong, rượu bậc cao và nước chung chất.

Chế phẩm để dùng bên ngoài có thể thường chứa hợp chất (1) hoặc muối được dụng của chúng với lượng bằng 0,000001 đến 99,5 % khối, tốt hơn là 0,000001 đến 90 % khối.

Phân liều thuốc theo sáng chế thường thay đổi phụ thuộc vào điều kiện cơ thể, độ tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể và tương tự, và có thể là lượng vừa đủ để phát triển tác dụng mong muốn. Ví dụ, trong trường hợp người lớn, khoảng 0,1 đến 5000 mg (tốt hơn là 0,5 đến 1000 mg) mỗi ngày được cho dùng một lần mỗi ngày hoặc vài ngày một lần hoặc từ 2 đến 6 liều chia mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng đánh dấu đồng vị của hợp chất (1). Dạng đánh dấu đồng vị chủ yếu giống như hợp chất (1), ngoại trừ ít nhất một nguyên tử được thế bởi một nguyên tử có nguyên tử khối khác nhau hoặc số nguyên tử khối khác nhau từ đó thường tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể kết hợp vào hợp chất (1) bao gồm chất đồng vị của hydro, chất đồng vị của carbon, chất đồng vị của nitơ, chất đồng vị của oxy, chất đồng vị của phospho, chất đồng vị của flo, chất đồng vị của iốt hoặc chất đồng vị của clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I và ^{125}I .

Hợp chất (1) chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác hoặc dẫn xuất được dụng của chúng (ví dụ, muối) đều thuộc phạm vi hợp chất theo sáng chế. Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ, hợp chất trong đó chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được bao gồm, là hữu dụng cho thuốc hoặc thử nghiệm phân bố mô chất nền. Các chất đồng vị ^3H và ^{14}C được xem là hữu dụng vì dễ điều chế và phát hiện chúng. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F được xem là hữu dụng đối với PET (chụp positron cắt lớp), chất đồng vị ^{125}I được xem là hữu dụng đối với SPECT (chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon), và tất cả các chất đồng vị là hữu dụng để chụp hình não. Sự thay thế bằng chất đồng vị nặng hơn như ^2H tạo ra hiệu quả chữa bệnh nhất định như tăng chu kỳ bán rã trong cơ thể, giảm lượng liều dùng cần thiết hoặc tương tự nhờ tính ổn định chuyển hóa cao hơn, và do đó được xem là hữu dụng trong một số trường hợp. Dạng đánh dấu đồng vị của hợp chất (1) có thể được điều chế cố định bằng cách tiến hành quy trình được bộc lộ trong các ví dụ đề cập dưới đây sử dụng chất đánh dấu đồng vị đã áp dụng thay vì chất không đánh dấu đồng vị.

Hợp chất (1) có thể được sử dụng làm chất dò hóa học để giữ protein đích của hợp chất phân tử khối thấp hoạt tính sinh lý. Tức là, hợp chất (1) có thể được chuyển đổi thành mẫu dò sắc ký ái lực, mẫu thử sắc ký ái lực quang hoặc tương tự bằng cách đưa nhóm đánh dấu, nhóm liên kết hoặc tương tự vào gốc của hợp chất (1) mà khác gốc cấu trúc chủ yếu để phát triển hoạt tính của hợp chất bằng phương pháp được bộc lộ trong J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Tập 51, Số 5 2003, tr492-498, Công bố đơn quốc tế số 2007/139149 hoặc tương tự.

Ví dụ về nhóm đánh dấu, nhóm liên kết hoặc tương tự được sử dụng trong mẫu dò hóa học bao gồm các nhóm nêu trong các nhóm từ (1) đến (5) dưới đây:

- (1) nhóm đánh dấu protein như nhóm đánh dấu ái lực quang (ví dụ, nhóm benzoyl, nhóm benzophenon, nhóm azit, nhóm carbonylazit, nhóm diaziridin, nhóm enon, nhóm diazo và nhóm nitro) và nhóm ái lực hóa học (ví dụ, nhóm keton trong đó nguyên tử cacbon alpha được thế bởi nguyên tử halogen, nhóm carbamoyl, nhóm este, nhóm alkylthio, tụ thể Michael như nhóm keton không bão hòa α,β và nhóm este không bão hòa α,β , và nhóm oxiran);
- (2) nhóm liên kết phân cắt được như -S-S-, -O-Si-O-, nhóm monosaccarit (ví dụ, nhóm glucoza, nhóm galactoza) hoặc nhóm disaccarit (ví dụ, nhóm lactoza), và nhóm liên kết oligopeptit có thể bị phân cắt bởi phản ứng enzym;
- (3) nhóm gắn tại chỗ lai huỳnh quang như biotin và nhóm 3-(4,4-diflo-5,7-dimetyl-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-yl) propionyl;
- (4) nhóm đánh dấu phóng xạ như ^{125}I , ^{32}P , ^3H và ^{14}C ; nhóm đánh dấu huỳnh quang như fluorescein, rhodamin, dansyl, umbeliferon, nhóm 7-nitrofurazanyl, 3-(4,4-diflo-5,7-dimetyl-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-yl) propionyl; nhóm phát quang hóa học như luxiferin và luminol; chất đánh dấu có khả năng phát hiện ion kim loại nặng như ion kim loại lanthanoid và ion radi;
- (5) nhóm có khả năng được liên kết với chất mang rắn như hạt thủy tinh, nền thủy tinh, tấm vi chuẩn, hạt agarosa, nền agarosa, hạt polystyren, nền polystyren, hạt nylon và nền nylon; và các chất khác.

Mẫu dò được điều chế bằng cách đưa nhóm đánh dấu hoặc tương tự được chọn từ nhóm chứa các mục từ (1) đến (5) nêu trên vào hợp chất (1) bằng phương pháp được mô tả trong các công bố nêu trên hoặc tương tự có thể được sử dụng làm mẫu dò hóa học để xác định protein đánh dấu mà hữu dụng cho việc nghiên cứu nhằm mục đích tìm ra thuốc mới và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế và các ví dụ như đề cập dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ cụ thể đề cập dưới đây theo cách bất kỳ.

Trong các ví dụ điều chế và các ví dụ, trừ khi có đề cập cụ thể khác, silica gel để tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel là YMC GEL SILICA (YMC Co., Ltd, mã catalo: SL06I52W), silica gel để tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel NH là NH silica gel (Fuji Silysia Chemical LTD., mã catalo: DM2035), silica gel để tinh chế bằng cách sử dụng ODS sắc ký cột silica gel là YAMAZEN GEL ODS-SM (YAMAZEN Corporation, mã catalo: W113, W116, v.v.), tấm TLC để tinh chế bằng cách sử dụng silica gel sắc ký lớp mỏng là TLC Silica gel 60F₂₅₄ (Merck KGaA, mã catalo: 1.05715.0001), và tấm TLC để tinh

chế bằng cách sử dụng NH silica gel sắc ký lớp mỏng là tấm NH SILICA GEL TLC (Fuji Silysia Chemical LTD., mã catalo: T050908).

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này là như sau:

NMP: N-metylpyrrolidinon

THF: tetrahydrofuran

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat

HBTU: O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat

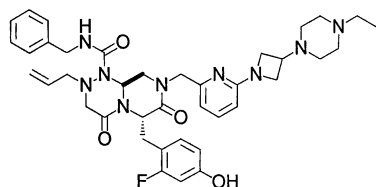
TFA: axit trifloaxetic

DMF: N,N-dimetylformamit

DBU: 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene

[Ví dụ 1]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-(4-etylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



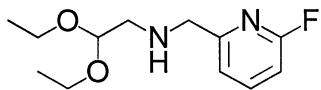
Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (397 mg, 0,689 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-6 và NMP (10 mL) được thêm hỗn hợp (1,16 g) 1-(azetidin-3-yl)-4-etylpiiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3-2 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng vi sóng ở 140°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào sau đó, sau đó dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metanol) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (402 mg, sản lượng: 80%).

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,00(3H, t, J = 6,8 Hz), 2,10-2,65(10H, m), 3,10-3,21(2H, m), 3,41-3,74(8H, m), 3,84-3,89(1H, m), 3,95-4,05(2H, m), 4,17-4,23(2H, m), 4,51(1H, dd, J = 6,8 Hz, 15,6 Hz), 4,95(1H, d, J = 13,6 Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,50-5,60(1H, m), 5,70-5,80(1H, m), 5,82-5,87(1H, m), 6,24(1H, d, J = 8,0 Hz), 6,41(1H, dd, J = 2,0 Hz, 11,2 Hz), 6,47(1H, dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz), 6,69(1H, d, J = 7,2 Hz), 6,80-6,86(1H, m), 7,20-7,31(3H, m), 7,35-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 726,57 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-1-1]

(2,2-Dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)amin

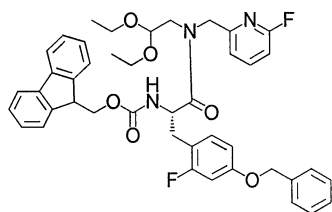


Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 2,2-dietoxyetan-1-amin (926 μ L, 6,39 mmol), THF (10,0 mL) và axit axetic (1,00 mL) được thêm sản phẩm bán trên thị trường của 6-flopyridin-2-carbaldehyt (800 mg, 6,39 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 25 phút. Tiếp theo, natri triaxetoxymorhydrit (2,71 g, 12,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong 1 giờ và 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm natri hydro cacbonat và nước để kết thúc phản ứng. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 1 : 1), và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,14 g, sản lượng: 74%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,22(6H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,76(2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,50-3,61(2H, m), 3,65-3,76(2H, m), 3,89(2H, s), 4,64(1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,80(1H, dd, $J = 2,8$ Hz, 8,2 Hz), 7,22(1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 7,3 Hz), 7,74(1H, q, $J = 7,9$ Hz).

[Ví dụ điều chế 1-1-2]

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-((1S)-2-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-1-(2,2-dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyletyl)carbammat



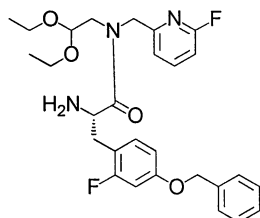
Dung dịch trộn lẫn của (2,2-dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)amin (3,50 g, 14,4 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-1 và diclometan (25 mL) được thêm axit (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoic (7,76 g, 15,1 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-7, N-metylmorpholin (2,06 mL, 18,7 mmol) và HATU (6,04 g, 15,8 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm

thô (14,4 g) của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 758,50 $[M+Na]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-1-3]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

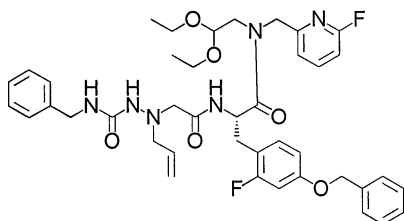


Dung dịch trộn lẫn của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-((1S)-2-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-1-((2,2-dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyletyl)carbamate được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-2 (14,4 g) và THF (30 mL) được thêm diethylamin (5,27 mL, 50,4 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, metanol, nước và heptan được thêm vào cặn, và hỗn hợp thu được được phân chia. Lớp nước được rửa bằng heptan, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cặn, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 1 : 1, và sau đó etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (6,87 g, sản lượng: 93%).

ESI-MS (m/z): 514,32 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-1-4]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyletyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit



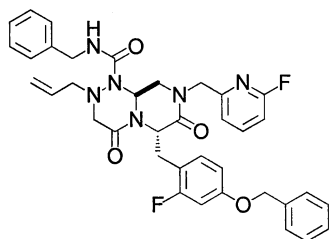
Dung dịch trộn lẫn của (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (4,87 g, 9,48 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-3 và diclometan (100 mL) được thêm chất đã biết (WO2009148192) axit 2-(((benzylcarbamoyletyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino) axetic (2,62 g, 9,95 mmol), triethylamin (2,64 mL, 19,0 mmol) và HBTU (3,96 g, 10,4 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat và sau đó etyl axetat : metanol = 30 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,28 g, sản lượng: định lượng).

ESI-MS (m/z): 759,43 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-1-5]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((4-(benzyloxy)-2-flophenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

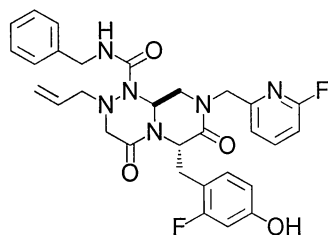


Dung dịch trộn lẫn của (2S)-2-(2-(((benzylcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (7,28 g, 9,48 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-4 và axit formic (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ và 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, dung dịch nước amoni được thêm vào cặn, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 1 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (5,04 g, sản lượng: 80%).

ESI-MS (m/z): 667,39 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-1-6]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



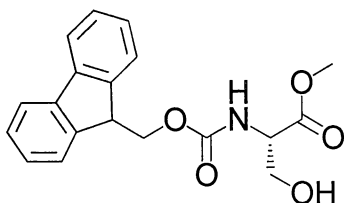
Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-6-((4-(benzyloxy)-2-flophenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (5,04 g, 7,56 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-5 và TFA (20 mL) được thêm thioanisol (3,55 mL, 30,2 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ và 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, natri hydro cacbonat và nước được thêm vào cặn, và dung dịch thu được

được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,34 g, sản lượng: định lượng).

ESI-MS (m/z): 577,31 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 1-2-1]

Metyl (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypropanoat

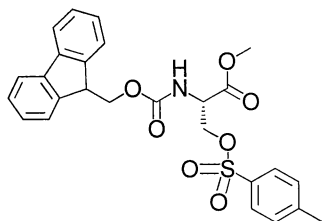


Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của L-serin metyl este hydroclorua (10,0 g, 64,3 mmol), 1,4-dioxan (15 mL) và nước (90 mL) được thêm natri hydro cacbonat (10,8 g, 129 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tiếp theo, dung dịch của 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 9H-fluoren-9-ylmetylcacbonat (21,7 g, 64,3 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat ba lần, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, dietyl ete và heptan được thêm vào cặn thu được, và chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề (22,3 g, sản lượng: định lượng).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00-2,15(1H, m), 3,81(3H, s), 3,89-4,07(2H, m), 4,20-4,28(1H, m), 4,39-4,53(3H, m), 5,63-5,74(1H, m), 7,29-7,37(2H, m), 7,38-7,46(2H, m), 7,55-7,65(2H, m), 7,74-7,82(2H, m).

[Ví dụ điều chế 1-2-2]

Metyl (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-(((4-metylbenzen)sulfonyl)oxy)propanoat



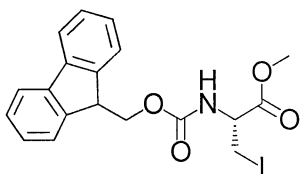
Dung dịch trộn lẫn của metyl (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypropanoat (5,00 g, 14,6 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-1 và pyridin (25

mL) được thêm 4-dimethylaminopyridin (18,0 mg, 0,146 mmol) và p-toluensulfonyl clorua (5,58 g, 29,3 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 7 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit clohydric 1N ba lần, sau đó bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó etyl axetat, dietyl ete và heptan được thêm vào cặn thu được, và sau đó chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề (6,20 g, sản lượng: 85%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,37(3H, s), 3,74(3H, s), 4,16-4,23(1H, m), 4,23-4,31(1H, m), 4,32-4,40(2H, m), 4,41-4,48(1H, m), 4,54-4,62(1H, m), 5,63-5,66(1H, m), 7,26-7,37(4H, m), 7,38-7,45(2H, m), 7,56-7,64(2H, m), 7,72-7,81(4H, m).

[Ví dụ điều chế 1-2-3]

Metyl (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-iodopropanoat

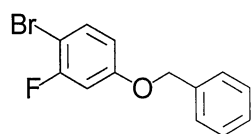


Dung dịch trộn lẫn của metyl (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-(((4-metylbenzen)sulfonyl)oxy)propanoat (6,20 g, 12,5 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-2 và axeton (50 mL) được thêm natri iodua (9,38 g, 62,6 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 giờ và 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cặn, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó bằng dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat, và sau đó nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó dietyl ete và heptan được thêm vào cặn thu được, và chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,82 g, sản lượng: 68%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,55-3,66(2H, m), 3,84(3H, s), 4,20-4,30(1H, m), 4,35-4,48(2H, m), 4,56-4,62(1H, m), 5,63-5,72(1H, m), 7,30-7,37(2H, m), 7,38-7,45(2H, m), 7,62(2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,78(2H, d, $J = 7,5$ Hz).

[Ví dụ điều chế 1-2-4]

4-(Benzyloxy)-1-bromo-2-fluorobenzen

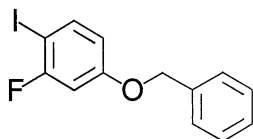


Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 4-bromo-3-flophenol (15,0 g, 78,5 mmol) và DMF (30 mL) được thêm kali cacbonat (21,7 g, 157 mmol) và benzyl bromua (10,2 mL, 86,4 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút và sau đó ở 70°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (heptan : etyl axetat = 5 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (22,7 g, sản lượng: định lượng).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 5,04(2H, s), 6,65-6,72(1H, m), 6,75-6,80(1H, m), 7,30-7,45(6H, m).

[Ví dụ điều chế 1-2-5]

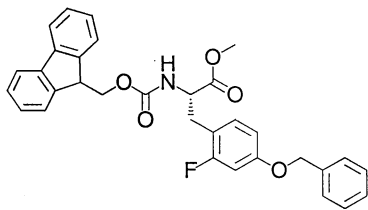
4-(Benzyloxy)-2-flo-1-iodobenzen



Dung dịch trộn lẫn của 4-(benzyloxy)-1-bromo-2-flobenzen (187 g, 665 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-4 và 1,4-dioxan (300 mL) được thêm đồng ioduua (I) (12,6 g, 66,1 mmol), natri ioduua (200 g, 1,33mol) và N,N'-dimetyletylendiamin (14,0 mL, 132 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển nitơ ở 110 đến 115°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được được lọc sử dụng Xêlit, và dịch lọc được phân chia giữa lớp nước và lớp hữu cơ. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc sử dụng phin lọc thủy tinh có silica gel đặt trên đó. Silica gel được rửa bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ thu được được gom, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (heptan : etyl axetat = 7 : 1 và sau đó 4 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (195 g, sản lượng: 89%). Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 5,04(2H, s), 6,57-6,62(1H, m), 6,73(1H, dd, $J = 2,8 \text{ Hz}, 10,0 \text{ Hz}$), 7,31-7,43(5H, m), 7,55-7,60(1H, m).

[Ví dụ điều chế 1-2-6]

Metyl (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoat

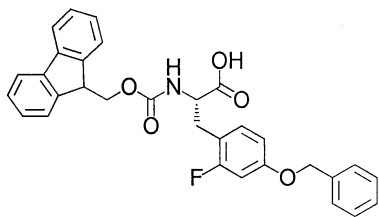


Bột kẽm (51,6 g, 789 mmol) được thêm vào axit clohydric 1N (100 mL), hỗn hợp thu được được nghiền bằng sóng âm và sau đó giữ nguyên, và sau đó chất nổi trên mặt được loại bỏ. Quy trình này được lặp lại hai lần. Nước (300 mL) được thêm vào cặn kẽm thu được, dung dịch thu được được khuấy và sau đó giữ nguyên, và sau đó chất nổi trên mặt được loại bỏ. Quy trình này được lặp lại ba lần. Axeton (300 mL) được thêm vào sản phẩm thu được, hỗn hợp được khuấy và sau đó giữ nguyên, chất nổi trên mặt được loại bỏ, sau đó dietyl ete (300 mL) được thêm vào dung dịch, dung dịch thu được được khuấy và sau đó giữ nguyên, chất nổi trên mặt được loại bỏ, và cặn sau đó được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra kẽm hoạt hóa. Kẽm hoạt hóa được thêm DMF (120 mL) và iốt (3,36 g, 13,2 mmol) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm dung dịch của metyl (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl)amino)-3-iodopropanoat (120 g, 266 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-3 trong DMF (500 mL) qua 30 phút dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm 4-(benzyloxy)-2-fluorobenzene (104 g, 318 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-5, tris(dibenzylidenaxeton)paladi (0) (6,00 g, 6,55 mmol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (5,40 g, 13,2 mmol) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và 40 phút. Nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được phân chia, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó dietyl ete (1,00 L) và heptan (1,00 L) được thêm vào cặn thu được, và sau đó chất kết tủa được gom bằng cách lọc. Dietyl ete (500 mL) và heptan (500 mL) được thêm vào chất rắn đã lọc, và chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề (107 g, sản lượng: 77%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,03-3,20(2H, m), 3,75(3H, s), 4,20(1H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,25-4,38(1H, m), 4,43(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 10,4 Hz), 4,58-4,70(1H, m), 4,99(2H, s), 5,33(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,63-6,72(2H, m), 6,94-7,03(1H, m), 7,26-7,48(9H, m), 7,52-7,62(2H, m), 7,77(2H, d, $J = 7,7$ Hz).

[Ví dụ điều chế 1-2-7]

axit (2S)-3-(4-(Benzyloxy)-2-flophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoic



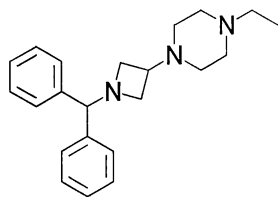
Dung dịch trộn lẫn của metyl (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoat (60,0 g, 114 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-6 và etyl axetat (1331 mL) được thêm lithi iodua (92,0 g, 685 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong 23 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C, và chất kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được thêm axit clohydric 1N (228 mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (42,2 g, sản lượng: 72%).

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3,05-3,15(1H, m), 3,18-3,30(1H, m), 4,15-4,23(1H, m), 4,25-4,50(2H, m), 4,60-4,70(1H, m), 4,99(2H, m), 5,29(1H, d, J = 7,6 Hz), 6,64-6,73(2H, m), 7,06(1H, dd, J = 8,0 Hz, 9,6 Hz), 7,24-7,44(9H, m), 7,55(2H, dd, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 7,76(2H, d, J = 7,6 Hz).

ESI-MS (m/z): 512,30 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 1-3-1]

1-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-etylpiperazin



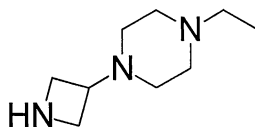
Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (10,1 g, 42,6 mmol), THF (100 mL) và axit axetic (5,00 mL) được thêm etylpiperazin (6,48 mL, 51,1 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Natri triaxetoxymorohydrit (18,1 g, 85,1 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan, và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat-metanol) và sau đó được

tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 2 : 1 và 1 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (12,7 g, sản lượng: 89%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,07(3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,20-2,65(10H, m), 2,85-2,93(2H, m), 2,95-3,05(1H, m), 3,35-3,45(2H, m), 4,41(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,23-7,29(4H, m), 7,37-7,42(4H, m).

[Ví dụ điều chế 1-3-2]

1-(Azetidin-3-yl)-4-etylpiiperazin

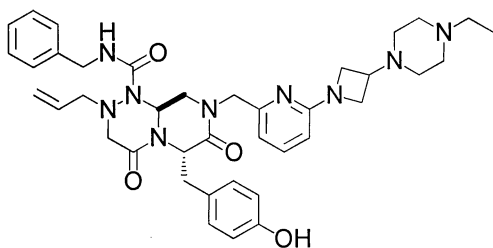


Dung dịch trộn lẫn của 1-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-etylpiiperazin (12,7 g, 37,9 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3-1 và metanol (50 mL) được thêm paladi hydroxit-carbon (5,00 g) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng và ở 0,35 MPa đến 0,40 MPa trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được súc bằng khí quyển nitơ và sau đó được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp (12,4 g) với benzylbenzen. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,09(3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,10-2,80(10H, m), 3,20-3,30(1H, m), 3,53-3,60(2H, m), 3,60-3,70(2H, m).

[Ví dụ 2]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-(4-etylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (30,0 mg, 0,0537 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và NMP (2,0 mL) được thêm hỗn hợp (45,0 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-etylpiiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3-2 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng vi sóng ở 140°C trong 8 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được

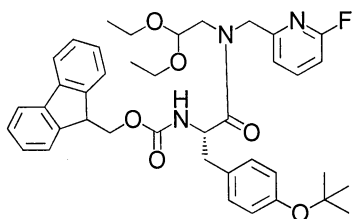
làm bay hơi dưới áp suất giảm, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1), và sau đó được tinh chế thêm bằng silica gel sắc ký lớp mỏng NH (etyl axetat). Sản phẩm thu được được tinh chế thêm bằng silica gel sắc ký lớp mỏng (metanol) và sau đó được lọc sử dụng silica gel NH để tạo ra hợp chất tiêu đề (14,0 mg, sản lượng: 37%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,02(3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,30-2,70(10H, m), 3,05-3,15(1H, m), 3,15-3,30(1H, m), 3,43(2H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,50-3,70(5H, m), 3,75-3,83(1H, m), 3,83-3,90(1H, m), 4,00-4,10(2H, m), 4,15-4,30(2H, m), 4,35-4,45(1H, m), 5,00(1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,03-5,10(1H, m), 5,15-5,30(3H, m), 5,60-5,80(1H, m), 6,30(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,39(2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,56(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,70-6,78(2H, m), 7,18-7,24(2H, m), 7,26-7,32(1H, m), 7,34-7,40(2H, m), 7,44-7,52(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708,67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 2-1]

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-((1S)-2-(4-(tert-butoxy)phenyl)-1-((2,2-dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)etyl)carbammat

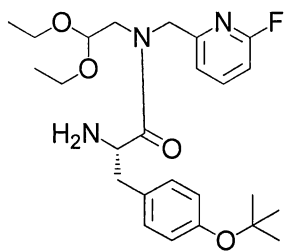


Dung dịch trộn lẫn của (2,2-dietoxyetyl)((6-flopyridin-2-yl)metyl)amin (514 mg, 2,12 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-1 và DMF (10 mL) được thêm sản phẩm bán trên thị trường của axit (2S)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoic (886 mg, 2,12 mmol), triethylamin (355 μL , 2,54 mmol) và HATU (968 mg, 2,54 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp thu được sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan, và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (heptan : etyl axetat = 1 : 1 và sau đó etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,37 g, sản lượng: 94%).

ESI-MS (m/z): 684,58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 2-2]

(2S)-2-Amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

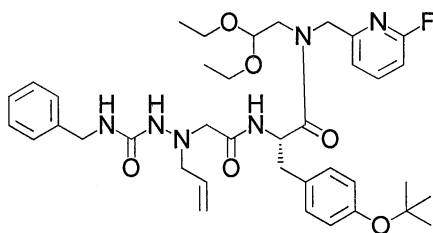


Dung dịch trộn lẫn của 9H-fluoren-9-ylmethyl N-((1S)-2-(4-(tert-butoxy)phenyl)-1-((2,2-dietoxyethyl)((6-flopyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)ethyl)carbamate (1,37 g, 2,00 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-1 và diclometan (7,0 mL) được thêm piperidin (7,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (881 mg, sản lượng: 95%).

ESI-MS (m/z): 462,49 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 2-3]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyethyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit

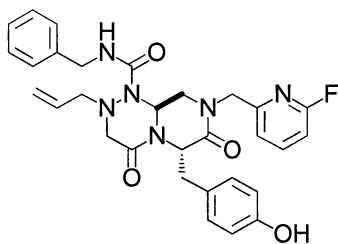


Dung dịch trộn lẫn của (2S)-2-amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyethyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (881 mg, 1,91 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-2 và DMF (10,0 mL) được thêm axit 2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino) axetic (503 mg, 1,91 mmol) được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số 2009148192, triethylamin (532 μ L, 3,82 mmol) và HATU (871 mg, 2,29 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 35 phút. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan, và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,22 g, sản lượng: 91%).

ESI-MS (m/z): 707,67 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 2-4]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



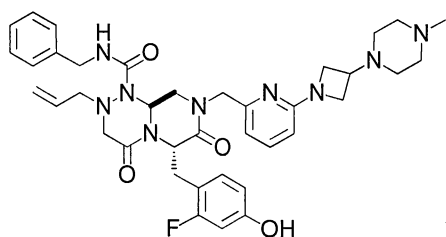
Dung dịch trộn lẫn của (2S)-2-(2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)acetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyethyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (1,22 g, 1,73 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-3 và axit formic (26 mL) được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, nước được thêm vào cạn, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan, và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (865 mg, sản lượng: 90%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,30-3,42(4H, m), 3,42-3,64(3H, m), 3,81(1H, dd, $J = 10,8$ Hz, 11,2 Hz), 4,30-4,38(1H, m), 4,40-4,48(1H, m), 4,56-4,68(2H, m), 5,16-5,24(2H, m), 5,30(1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 5,6 Hz), 5,35-5,44(1H, m), 5,54-5,74(2H, m), 6,66(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,76(1H, m), 6,82-6,88(1H, m), 6,96-7,03(2H, m), 7,06-7,12(1H, m), 7,22-7,34(2H, m), 7,35-7,42(2H, m), 7,74-7,83(1H, m).

ESI-MS (m/z): 559,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 3]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (40,0 mg, 0,0694 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-6 và NMP (2,0 mL) được thêm hỗn hợp (112 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-methylpiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2 ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng vi sóng ở 140°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, dung dịch thu được được chiết bằng etyl

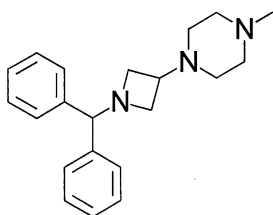
axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) và sau đó được tinh chế thêm bằng silica gel sắc ký lớp mỏng NH (etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (26,0 mg, sản lượng: 53%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2,20-2,60(11H, m), 3,10-3,25(2H, m), 3,43(1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,45-3,75(7H, m), 3,86(1H, dd, $J = 7,3$ Hz, 9,9 Hz), 4,01(2H, dd, $J = 3,5$ Hz, 6,4 Hz), 4,15-4,30(2H, m), 4,48(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 15,2 Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,53(1H, dd, $J = 4,0$ Hz, 10,8 Hz), 5,65-5,80(1H, m), 5,85(1H, dd, $J = 2,1$ Hz, 8,5 Hz), 6,24(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,41(1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 11,6 Hz), 6,47(1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 8,8 Hz), 6,69(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,78-6,86(1H, m), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,47(3H, m).

ESI-MS (m/z): 712,57 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 3-1]

1-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-metylpiperazin



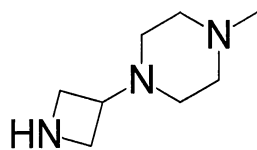
Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (1,00 g, 4,21 mmol), THF (20 mL) và axit axetic (1,00 mL) được thêm metylypiperazin (561 μL , 5,05 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm natri triaxetoxyborohydrit (1,79 g, 8,42 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và 15 phút. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan, và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat-metanol) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 1 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,21 g, sản lượng: 89%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2,20-2,55(11H, m), 2,85-2,95(2H, m), 2,95-3,05(1H, m), 3,35-3,45(2H, m), 4,41(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,23-7,30(4H, m), 7,37-7,43(4H, m).

ESI-MS (m/z): 322,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 3-2]

1-(Azetidin-3-yl)-4-methylpiperazin



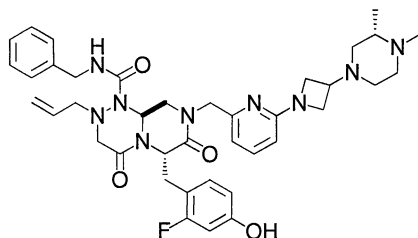
Dung dịch trộn lẫn của 1-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-metylpipezazin (1,21 g, 3,75 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 3-1 và metanol (20 mL) được thêm paladi hydroxit-carbon (500 mg) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng và ở 0,35 MPa đến 0,40 MPa trong 4 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí quyển nitơ, và sau đó được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp (1,00 g) với benzylbenzen. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2,25-2,60(11H, m), 3,20-3,30(1H, m), 3,50-3,70(4H, m).

ESI-MS (m/z): 155,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 4]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (4,00 g, 6,94 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-6 và pyridin (100 mL) được thêm (2S)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimetylpipezazin (2,35 g, 13,9 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 4-3 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong 6 giờ và 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metanol), và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,93 g, sản lượng: 58%).

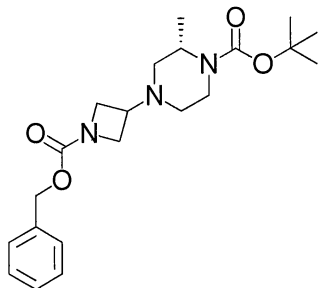
Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,03(3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,76(2H, t, $J = 10,8$ Hz), 1,90-2,00(1H, m), 2,10-2,35(6H, m), 2,73(1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,08-3,20(2H, m), 3,40-3,50(2H, m), 3,50-3,62(3H, m), 3,62-3,75(3H, m), 3,85(1H, dd, $J = 7,0$ Hz, 9,9 Hz), 3,95-

4,10(2H, m), 4,18-4,26(2H, m), 4,50(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, $15,6$ Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,55(1H, dd, $J = 4,0$ Hz, $10,6$ Hz), 5,70-5,80(1H, m), 5,84(1H, dd, $J = 2,2$ Hz, $8,4$ Hz), 6,24(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,40(1H, dd, $J = 2,2$ Hz, $11,7$ Hz), 6,47(1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $8,8$ Hz), 6,69(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,83(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, $6,8$ Hz), 7,22(2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,24-7,32(1H, m), 7,34-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 726,60 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 4-1]

tert-Butyl (2S)-4-(1-((benzyloxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat

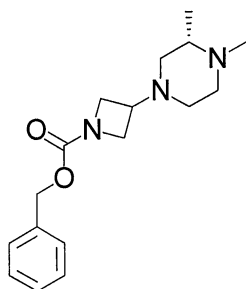


Dung dịch trộn lẫn của benzyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (30,0 g, 146 mmol), mà là sản phẩm đã biết và được bán trên thị trường, THF (100 mL) và axit axetic (60 mL) được thêm sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (2S)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (32,2 g, 161 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm natri triaxetoxymorhydrit (46,5 g, 219 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm natri hydro cacbonat và nước ở 0°C. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 5 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (36,7 g, sản lượng: 64%).

ESI-MS (m/z): 390,31 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 4-2]

Benzyl 3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



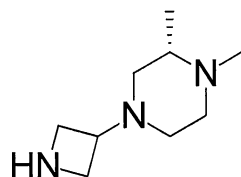
Dung dịch trộn lẫn của tert-butyl (2S)-4-(1-((benzyloxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (36,7 g, 94,2 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 4-1 và diclometan (20 mL) được thêm TFA (30 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dung dịch nước formaldehyt (70,1 mL, 942 mmol) được thêm vào dung dịch trộn lẫn của cặn thu được và THF (100 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxymorhydrit (29,9 g, 141 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và 45 phút. Dung dịch nước formaldehyt (10,0 mL) và natri triaxetoxymorhydrit (17,5 g, 82,6 mmol) được thêm tiếp vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat và sau đó bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : metanol = 3 : 1) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (28,6 g, sản lượng: định lượng).

ESI-MS (m/z): 304,13 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 4-3]

(2S)-4-(Azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin

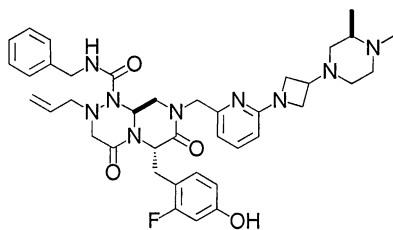


Dung dịch trộn lẫn của benzyl 3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (28,6 g, 94,3 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 4-2 và metanol (150 mL) được thêm 10% paladi-carbon (50% nước, 10,0 g) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng và ở 0,35 MPa đến 0,40 MPa trong 1 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí quyển nitơ, và sau đó được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (21,2 g, sản lượng: định lượng). Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,06(3H, d, J = 6,4 Hz), 1,70-1,82(2H, m), 2,05-2,25(2H, m), 2,25-2,50(4H, m), 2,58(1H, d, J = 10,6 Hz), 2,67(1H, dd, J = 2,2 Hz, 10,6 Hz), 2,75-2,85(1H, m), 3,25-3,38(1H, m), 3,70-3,80(4H, m).

[Ví dụ 5]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid

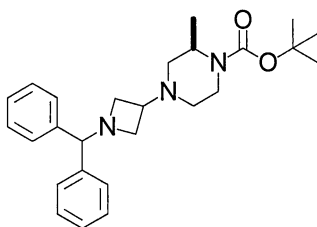


Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (20,0 mg, 0,0347 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-6 và NMP (2,0 mL) được thêm hỗn hợp (59,0 mg) của (2R)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin và benzylobenzen, được mô tả trong ví dụ điều chế 5-3 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng vi sóng ở 140°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó nước được thêm vào đó, dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) và sau đó được tinh chế thêm bằng silica gel sắc ký lớp mỏng NH (etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (10,8 mg, sản lượng: 43%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,884(3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,60-1,90(1H, m), 2,13-2,25(2H, m), 2,29(3H, s), 2,33-2,42(1H, m), 2,43-2,54(1H, m), 2,75-2,92(2H, m), 3,08-3,24(2H, m), 3,25-3,35(1H, m), 3,40(1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,45-3,77(7H, m), 3,83-3,93(1H, m), 4,00(2H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,16-4,25(1H, m), 4,32(1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 14,4 Hz), 4,47(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 15,3 Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,16-5,28(2H, m), 5,56-5,66(1H, m), 5,66-5,80(1H, m), 5,82-5,91(1H, m), 6,24(1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,39(1H, d, $J = 11,4$ Hz), 6,47-6,56(1H, m), 6,67(1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,76-6,81(1H, m), 7,20-7,33(3H, m), 7,33-7,47(3H, m). ESI-MS (m/z): 726,71 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 5-1]

tert-Butyl (2R)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat



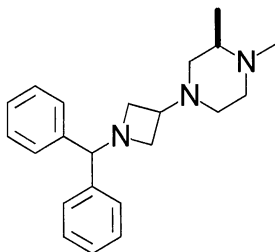
Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (300 mg, 1,26 mmol), THF (6,0 mL) và axit axetic (500 μL) được thêm sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (2R)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (304 mg, 1,51 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 25 phút. Natri

triacetoxymethylhydrit (536 mg, 2,52 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và 35 phút. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 5 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (476 mg, sản lượng: 90%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,20(3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,44(9H, s), 1,77(1H, td, $J = 3,4$ Hz, 11,7 Hz), 1,96(1H, dd, $J = 4,0$ Hz, 11,2 Hz), 2,40(1H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,56(1H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,78(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 6,8 Hz), 2,83-2,95(2H, m), 2,98-3,05(1H, m), 3,39(2H, dd, $J = 5,6$ Hz, 6,4 Hz), 3,78(1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,12-4,22(1H, m), 4,38(1H, s), 7,15-7,21(2H, m), 7,24-7,30(4H, m), 7,41(4H, d, $J = 7,2$ Hz).

[Ví dụ điều chế 5-2]

(2R)-4-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin

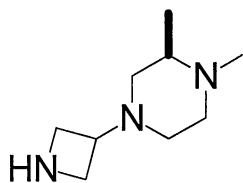


Dung dịch trộn lẫn của tert-butyl (2R)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (476 mg, 1,13 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 5-1 và THF (10,0 mL) được thêm lithi nhôm hydrit (171 mg, 4,52 mmol) ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong 1 giờ và 55 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C , nước (171 μL) và dung dịch nước natri hydroxit 5 N (171 μL) được thêm vào đó, và nước (513 μL) được thêm bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xêlít và sau đó được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 2 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (342 mg, sản lượng: 90%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,01(3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,67(1H, dd, $J = 10,4$ Hz, 10,8 Hz), 2,00-2,10(2H, m), 2,20-2,33(4H, m), 2,54(1H, d, $J = 10,8$ Hz), 2,63(1H, d, $J = 12,3$ Hz), 2,75(1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87-3,00(3H, m), 3,35-3,42(2H, m), 4,14(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,23-7,29(4H, m), 7,37-7,42(4H, m).

[Ví dụ điều chế 5-3]

(2R)-4-(Azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin

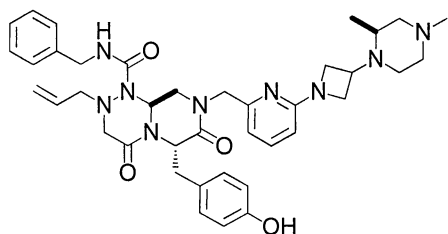


Dung dịch trộn lẫn của (2R)-4-(1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin (342 mg, 1,02 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 5-2 và metanol (10 mL) được thêm paladi hydroxit-carbon (200 mg) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng và ở 0,35 MPa đến 0,40 MPa trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được súc bằng khí quyển nitơ, và sau đó được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (287 mg) của hợp chất tiêu đề và benzylbenzen. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,06(3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,65-1,80(2H, m), 1,90-2,20(2H, m), 2,25-2,35(4H, m), 2,58(1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,67(1H, d, $J = 9,2$ Hz), 2,80(1H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,22-3,30(1H, m), 3,60-3,75(4H, m).

[Ví dụ 6]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



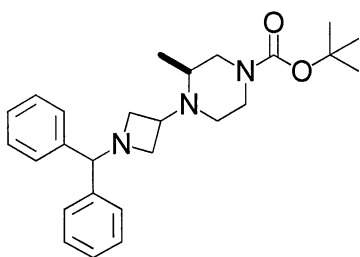
Dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (3,68 g, 6,59 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và pyridin (20 mL) được thêm hỗn hợp (4,45 g) của (2S)-1-(azetidin-3-yl)-2,4-dimethylpiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 6-3 ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong 5 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat : metanol = 20 : 1 và tiếp theo metanol) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : metanol = 20 : 1) để tạo ra vật liệu rắn. Etyl axetat, dietyl ete và heptan được thêm vào vật liệu rắn, và chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,44 g, sản lượng: 74%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,07(3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,50-1,70(1H, m), 1,95-2,10(2H, m), 2,18(3H, s), 2,25-2,40(2H, m), 2,59(1H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,10(1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 13,9 Hz), 3,25-3,50(4H, m), 3,52-3,75(6H, m), 3,85-3,92(1H, m), 4,10-4,26(4H, m), 4,37(1H, dd, $J = 6,6$ Hz, 15,4 Hz), 4,99(1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,08-5,15(1H, m), 5,16-5,30(3H, m), 5,68-5,80(1H, m), 6,33(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,43(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,55(2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,69(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,4$ Hz), 6,78(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,19(2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,24-7,32(1H, m), 7,34-7,40(2H, m), 7,46-7,52(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 6-1]

tert-Butyl (3S)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

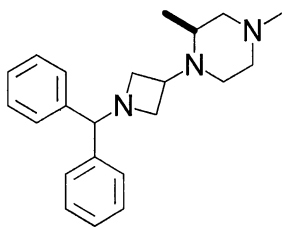


Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (300 mg, 1,26 mmol), THF (6,0 mL) và axit axetic (500 μL) được thêm sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (3S)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (304 mg, 1,51 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và 40 phút. Natri triaxetoxxyborohydrit (536 mg, 2,52 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ và 45 phút. Natri hydro cacbonat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 5 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (493 mg, sản lượng: 93%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,89(3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,44(9H, s), 1,90-2,05(1H, m), 2,20-2,35(1H, m), 2,54(1H, d, $J = 10,6$ Hz), 2,65-3,00(4H, m), 3,08-3,23(2H, m), 3,35-3,42(1H, m), 3,43-3,52(1H, m), 3,60-3,70(1H, m), 4,37(1H, s), 7,15-7,22(2H, m), 7,23-7,30(4H, m), 7,36-7,42(4H, m).

[Ví dụ điều chế 6-2]

(2S)-1-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2,4-dimetylpiperazin

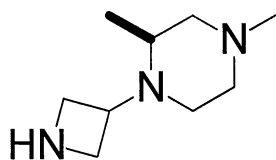


Dung dịch trộn lẫn của tert-butyl (3S)-4-(1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxylat (493 mg, 1,17 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 6-1 và THF (10,0 mL) được thêm lithi nhôm hydrit (178 mg, 4,68 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong 5 giờ và 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C, sau đó nước (178 μ L) và dung dịch nước natri hydroxit 5 N (178 μ L) được thêm vào đó, và nước (534 μ L) được thêm tiếp vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xêlit và sau đó được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (heptan : etyl axetat = 2 : 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (321 mg, sản lượng: 82%).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90(3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,85-2,00(1H, m), 2,03-2,13(1H, m), 2,13-2,40(5H, m), 2,52-2,70(3H, m), 2,84(1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 7,2 Hz), 2,94(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 7,2 Hz), 3,13(1H, dt, $J = 6,7$ Hz, 13,7 Hz), 3,39(1H, td, $J = 2,6$ Hz, 6,6 Hz), 3,49(1H, td, $J = 2,7$ Hz, 6,5 Hz), 4,38(1H, s), 7,15-7,21(2H, m), 7,23-7,30(4H, m), 7,36-7,43(4H, m).

[Ví dụ điều chế 6-3]

(2S)-1-(Azetidin-3-yl)-2,4-dimethylpiperazin

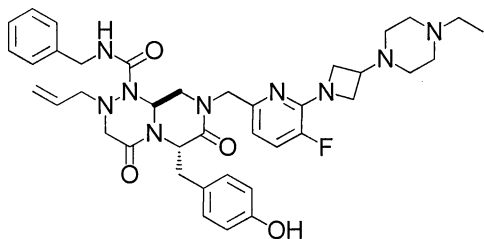


Dung dịch trộn lẫn của (2S)-1-(1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-2,4-dimethylpiperazin (321 mg, 0,957 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 6-2 và metanol (7,0 mL) được thêm paladi hydroxit-carbon (150 mg) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng và ở 0,35 MPa đến 0,40 MPa trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí quyển nitơ và sau đó được lọc sử dụng Xêlit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (263 mg) của hợp chất tiêu đề và benzylbenzen. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 170,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 7]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



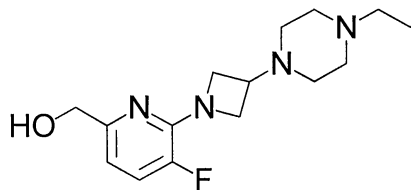
Hợp chất tiêu đề (39,0 mg, sản lượng: 36%) được điều chế từ (2S)-2-(2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (131 mg, 0,150 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 7-5 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-4.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,00(3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,25-2,72(10H, m), 3,14(1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 13,7 Hz), 3,17-3,25(1H, m), 3,40-3,70(9H, m), 3,80-3,89(2H, m), 4,08(1H, dd, $J = 4,5$ Hz, 11,1 Hz), 4,18(1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 15,3 Hz), 4,39-4,48(1H, m), 4,95(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,00-5,56(1H, m), 5,15-5,29(3H, m), 5,67-5,79(1H, m), 6,46-6,61(4H, m), 6,67(1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 7,8 Hz), 6,69-6,75(1H, m), 7,12(1H, dd, $J = 7,9$ Hz, 11,8 Hz), 7,18-7,42 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 726,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 7-1]

(6-(3-(4-Etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metanol

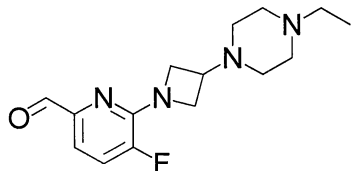


Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của (6-clo-5-flopyridin-2-yl)metanol (200 mg, 1,24 mmol) và NMP (2,00 mL) được thêm hỗn hợp (627 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-etylpiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 1-3-2 và DBU (565 mg, 3,71 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng vi sóng ở 180°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó nước được thêm vào đó, và dung dịch thu được được chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat : heptan = 1 : 4 và tiếp theo etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô (402 mg) của hợp chất tiêu đề.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,10(3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,37-2,66(10H, m), 3,26-3,36(1H, m), 4,00-4,08(2H, m), 4,18-4,29(2H, m), 4,56(2H, s), 6,39-6,50(1H, m), 7,05-7,18(1H, m).

[Ví dụ điều chế 7-2]

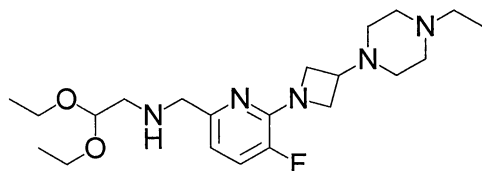
6-(3-(4-Etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt



Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm thô (402 mg) của 6-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metanol được mô tả trong ví dụ điều chế 7-1 và diclometan (10,0 mL) được thêm Dess-Martin periodinan (787 mg, 1,86 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat và dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (362 mg) của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ điều chế 7-3]

(2,2-Dietoxyetyl)((6-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)amin

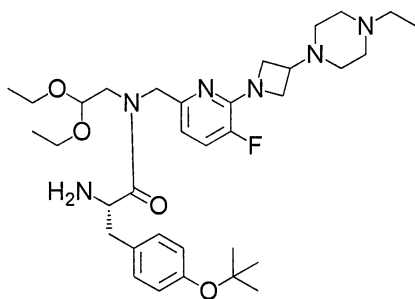


Hợp chất tiêu đề (271 mg, sản lượng: 53%) được điều chế từ sản phẩm thô (362 mg) của 6-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 7-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 410,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 7-4]

(2S)-2-Amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

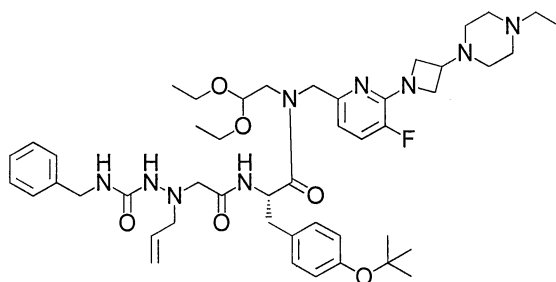


Hợp chất tiêu đề (118 mg, sản lượng: 86%) được điều chế từ (2,2-dietoxyetyl)((6-(3-(4-etylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)amin (90,0 mg, 0,220 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 7-3 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-1 và Ví dụ điều chế 2-2.

ESI-MS (m/z): 629,59 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 7-5]

(2S)-2-(2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-etylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

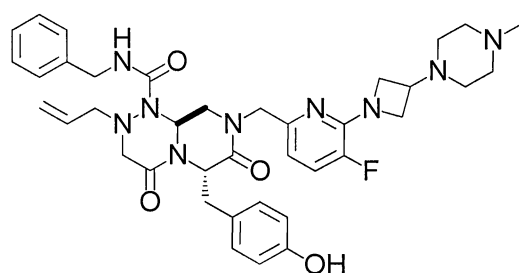


Hợp chất tiêu đề (131 mg, sản lượng: 79%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-etylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (118 mg, 0,188 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 7-4 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-3.

ESI-MS (m/z): 874,81 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 8]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((5-flo-6-(3-(4-metylpiiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



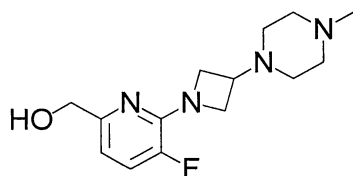
Hợp chất tiêu đề (65,0 mg, sản lượng: 57%) được điều chế từ (2S)-2-((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit (134 mg, 0,156 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 8-5 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-4.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,25(3H, s), 2,29-2,78(8H, m), 3,14(1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 13,8 Hz), 3,18-3,25(1H, m), 3,38-3,70(9H, m), 3,78-3,89(2H, m), 4,08(1H, dd, $J = 4,3$ Hz, 11,3 Hz), 4,20(1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 15,7 Hz), 4,35-4,46(1H, m), 4,95(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 4,99-5,06(1H, m), 5,14-5,29(3H, m), 5,66-5,79(1H, m), 6,47-6,53(2H, m), 6,55-6,61(2H, m), 6,64-6,74(2H, m), 7,13(1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 11,9 Hz), 7,18-7,23(2H, m), 7,28-7,42(3H, m).

ESI-MS (m/z): 712,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 8-1]

(5-Flo-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metanol

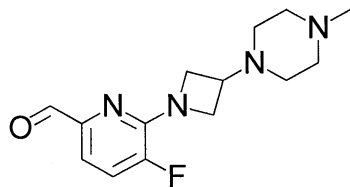


Hợp chất tiêu đề (267 mg, sản lượng: 77%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của (6-clo-5-flopyridin-2-yl)metanol (200 mg, 1,24 mmol) và hỗn hợp (450 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-metyl)piperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 7-1.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,31(3H, s), 2,36-2,63(8H, m), 3,20(1H, m), 3,97-4,07(2H, m), 4,18-4,27(2H, m), 4,56(2H, m), 6,40-6,50(1H, m), 7,06-7,18(1H, m).

[Ví dụ điều chế 8-2]

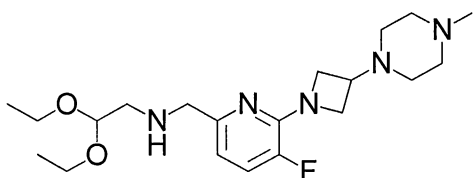
5-Flo-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt



Sản phẩm thô (265 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ (5-flo-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metanol (267 mg, 0,952 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 8-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 7-2. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ điều chế 8-3]

(2,2-Dietoxyetyl)((5-flo-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)amin

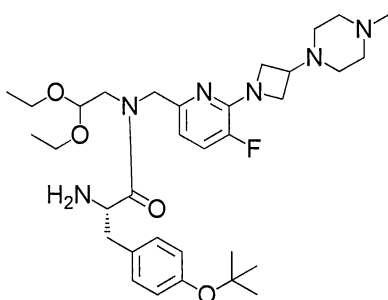


Hợp chất tiêu đề (240 mg, sản lượng: 64%) được điều chế từ sản phẩm thô (265 mg) của 5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 8-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 396,24 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 8-4]

(2S)-2-Amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit

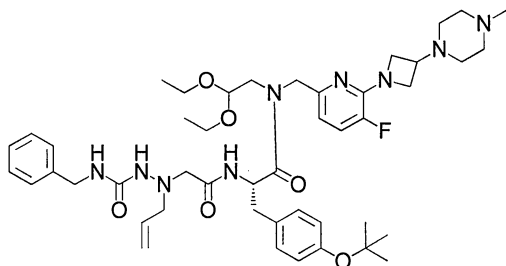


Hợp chất tiêu đề (120 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ (2,2-dietoxyetyl)((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)amin (80,0 mg, 0,202 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 8-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-1 và Ví dụ điều chế 2-2.

ESI-MS (m/z): 615,58 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 8-5]

(2S)-2-2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit

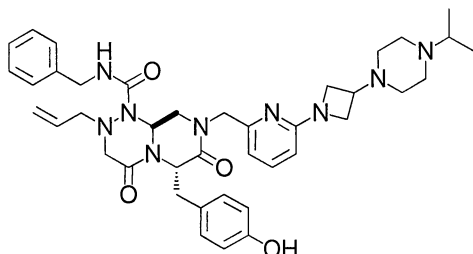


Hợp chất tiêu đề (134 mg, sản lượng: 80%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit (120 mg, 0,202 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 8-4 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-3.

ESI-MS (m/z): 860,94 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 9]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



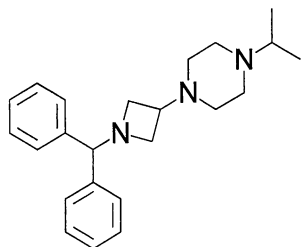
Hợp chất tiêu đề (28,5 mg, sản lượng: 37%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (60 mg, 0,107 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và hỗn hợp (164 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-(propan-2-yl)piperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 9-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,94-1,01(6H, m), 2,20-2,80(9H, m), 3,10(1H, dd, $J = 13,7$ Hz, 5,1 Hz), 3,20(1H, ddd, $J = 6,6$ Hz, 6,6 Hz, 6,6 Hz), 3,37-3,47(2H, m), 3,50-3,70(5H, m), 3,79(1H, dd, $J = 9,8$ Hz, 6,6 Hz), 3,88(1H, dd, $J = 9,8$ Hz, 7,0 Hz), 3,98-4,09(2H, m), 4,14-4,23(2H, m), 4,43(1H, dd, $J = 15,2$ Hz, 7,0 Hz), 4,99(1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,05(1H, dd, $J = 10,9$ Hz, 4,3 Hz), 5,17(1H, dd, $J = 4,7$ Hz, 3,1 Hz), 5,20-5,23(1H, m), 5,23-5,27(1H, m), 5,66-5,78(1H, m), 6,29(1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,36-6,43(2H, m), 6,52-6,58(2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,19-7,23(2H, m), 7,28-7,32(1H, m), 7,34-7,40(2H, m), 7,47(1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 7,2 Hz)

ESI-MS (m/z): 722,59 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 9-1]

1-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-(propan-2-yl)piperazin

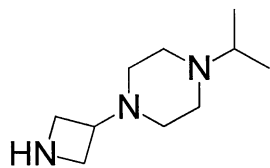


Hợp chất tiêu đề (800 mg, sản lượng: 91%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (600 mg, 2,53 mmol) và 1-(propan-2-yl)piperazin (389 mg, 3,03 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 350,30 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 9-2]

1-(Azetidin-3-yl)-4-(propan-2-yl)piperazin

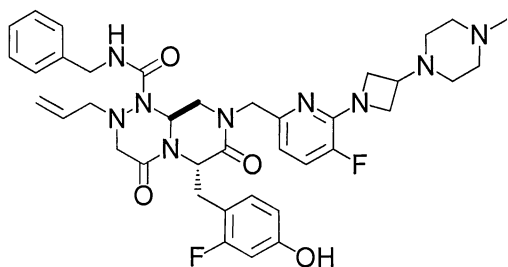


Hợp chất tiêu đề được điều chế dưới dạng hỗn hợp (680 mg) với benzylobenzen từ 1-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-4-(propan-2-yl)piperazin (550 mg, 1,57 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 9-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-2.

ESI-MS (m/z): 184,03 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 10]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flu-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((5-flu-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



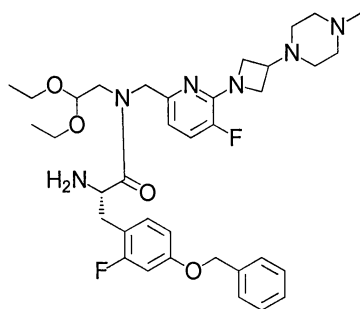
Hợp chất tiêu đề (15,0 mg, sản lượng: 33%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-6-((4-(benzyloxy)-2-fluophenyl)metyl)-8-((5-flu-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (52,0 mg, 0,0634 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 10-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-6.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,21(3H, s), 2,22-2,76(8H, m), 3,09-3,21(2H, m), 3,39-3,87(11H, m), 4,08(1H, dd, $J = 4,3$ Hz, 11,1 Hz), 4,16-4,23(1H, m), 4,50(1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 15,4 Hz), 4,91(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,19-5,29(3H, m), 5,52(1H, dd, $J = 4,0$ Hz, 10,8 Hz), 5,69-5,81(1H, m), 6,01(1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 8,2 Hz), 6,42-6,54(2H, m), 6,61(1H, dd, $J = 2,8$ Hz, 7,9 Hz), 6,78-6,86(1H, m), 7,09(1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 11,9 Hz), 7,19-7,42(5H, m).

ESI-MS (m/z): 730,62 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 10-1]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-fluophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flu-6-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit

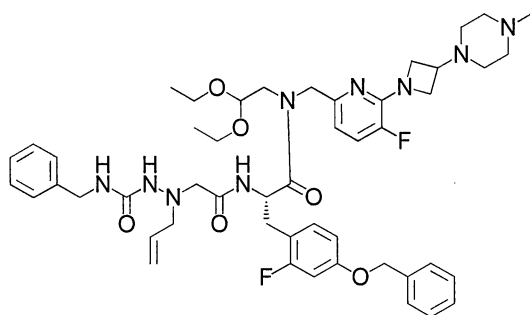


Hợp chất tiêu đề (63,0 mg, sản lượng: 24%) được điều chế từ (2,2-diethoxyetyl)((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)amin (160 mg, 0,405 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 8-3 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và Ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 667,66 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 10-2]

(2S)-2-2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-diethoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit

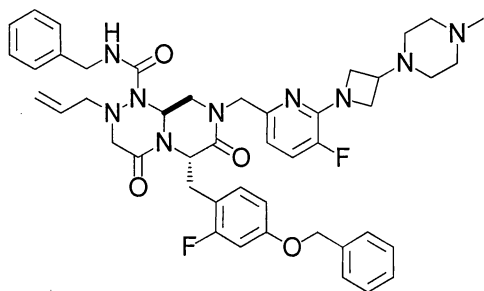


Hợp chất tiêu đề (58,0 mg, sản lượng: 68%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-diethoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit (63,0 mg, 0,0945 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 10-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 912,93 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 10-3]

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((4-(benzyloxy)-2-flophenyl)metyl)-8-((5-flo-6-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Hợp chất tiêu đề (52,0 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ (2S)-2-(2-((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-(4-metyl piperazin-1-yl)azedin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit (58,0 mg, 0,0634 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 10-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-5.

ESI-MS (m/z): 820,74 [M+H]⁺.

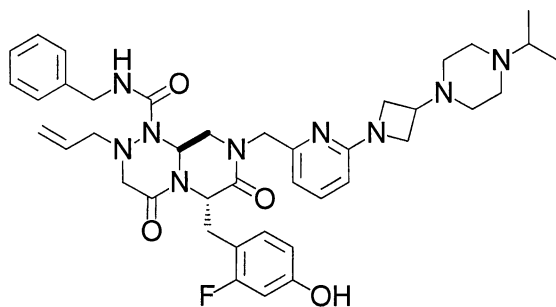
Hợp chất của các ví dụ 11 đến 23 được mô tả dưới đây được tổng hợp bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1 sử dụng các kết hợp nêu dưới đây trong bảng 1 của hợp chất của các ví dụ điều chế 12-2-4, 18-3 và 19-3 được mô tả dưới đây và hợp chất của các ví dụ điều chế 1-1-6, 1-3-2, 2-4, 3-2, 4-3, 6-3 và 9-2 được mô tả trên đây.

[Bảng 1]

Các ví dụ	Các vật liệu khởi đầu	Các vật liệu khởi đầu
11	Ví dụ điều chế 1-1-6	Ví dụ điều chế 9-2
12	Ví dụ điều chế 9-2	Ví dụ điều chế 12-2-4
13	Ví dụ điều chế 1-3-2	Ví dụ điều chế 12-2-4
14	Ví dụ điều chế 3-2	Ví dụ điều chế 12-2-4
15	Ví dụ điều chế 1-1-6	Ví dụ điều chế 6-3
16	Ví dụ điều chế 4-3	Ví dụ điều chế 12-2-4
17	Ví dụ điều chế 6-3	Ví dụ điều chế 12-2-4
18	Ví dụ điều chế 2-4	Ví dụ điều chế 18-3
19	Ví dụ điều chế 2-4	Ví dụ điều chế 19-3
20	Ví dụ điều chế 1-1-6	Ví dụ điều chế 18-3
21	Ví dụ điều chế 1-1-6	Ví dụ điều chế 19-3
22	Ví dụ điều chế 12-2-4	Ví dụ điều chế 18-3
23	Ví dụ điều chế 12-2-4	Ví dụ điều chế 19-3

[Ví dụ 11]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidín-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

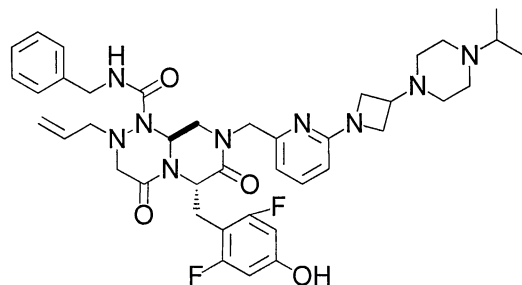


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,97 (6H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,10-2,80(9H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,35-3,75 (8H, m), 3,87 (1H, dd, $J = 7,4, 10$ Hz), 3,95-4,05 (2H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 4,54(1H, dd, $J = 15,6$ Hz, 7,4 Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,19-5,29(3H, m), 5,52(1H, dd, $J = 10,9$ Hz, 3,9 Hz), 5,75(1H, m), 5,86(1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 2,3 Hz), 6,25(1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,41(1H, dd, $J = 11,7$ Hz, 2,3 Hz), 6,46(1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 8,6 Hz), 6,70(1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,84(1H, dd, $J = 7,0$ Hz, 5,9 Hz), 7,21-7,33(3H, m), 7,38(2H, m), 7,43(1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 7,2 Hz).

ESI-MS (m/z): 740,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 12]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-(((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

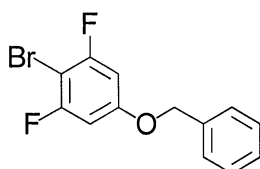


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,93-1,00(6H, m), 2,25-2,75(9H, m), 3,21(1H, ddd, $J = 6,5$ Hz, 6,5 Hz, 6,5 Hz), 3,27-3,42(3H, m), 3,50-3,86(6H, m), 3,88-4,03(3H, m), 4,03-4,13(1H, m), 4,24(1H, dd, $J = 15,6$ Hz, 5,5 Hz), 4,55(1H, dd, $J = 15,4$ Hz, 7,2 Hz), 4,87(1H, m), 5,13-5,28(2H, m), 5,31(1H, dd, $J = 4,5$ Hz, 4,5 Hz), 5,74(1H, m), 5,89(1H, m), 6,05(2H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,20(1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,62(1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,83(1H, dd, $J = 6,2$ Hz, 6,2 Hz), 7,22-7,32(3H, m), 7,32-7,44(3H, m)

ESI-MS (m/z): 758,67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 12-1-1]

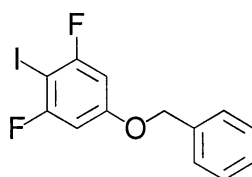
5-(Benzyloxy)-2-bromo-1,3-diflobenzen



Sản phẩm thô (2,68 g) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 4-bromo-3,5-diflophenol (1,00 g, 4,79 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-2-4. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ điều chế 12-1-2]

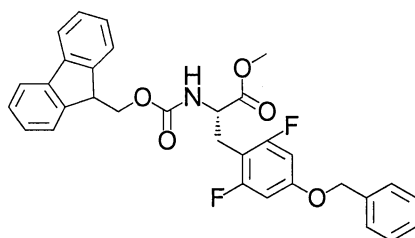
5-(Benzyloxy)-1,3-diflo-2-iodobenzen



Sản phẩm thô (1,66 g) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ 5-(benzyloxy)-2-bromo-1,3-diflobenzen (1,43 g) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-1-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-2-5. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ điều chế 12-1-3]

Metyl (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoat

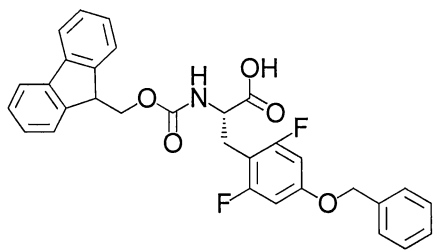


Hợp chất tiêu đề (264 mg, sản lượng: 22%) được điều chế từ 5-(benzyloxy)-1,3-diflo-2-iodobenzen (844 mg, 2,44 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-1-2 và metyl (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)-3-iodopropanoat (1,15 g, 2,22 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-2-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-2-6.

ESI-MS (m/z): 545,2 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 12-1-4]

axit (2S)-3-(4-(Benzyloxy)-2,6-diflophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl)amino)propanoic

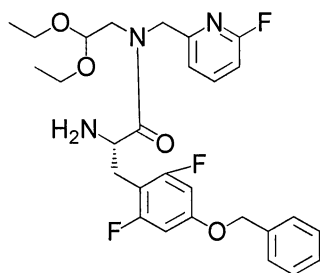


Hợp chất tiêu đề (80,0 mg, sản lượng: 31%) được điều chế từ methyl (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl)amino)propanoat (264 mg, 0,486 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-1-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-2-7.

ESI-MS (m/z): 531,3 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 12-2-1]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit

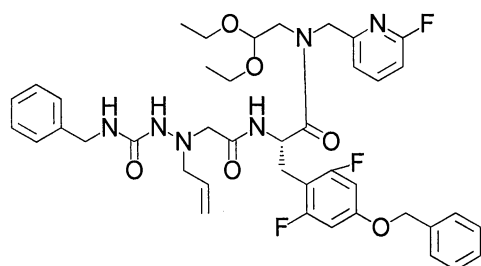


Hợp chất tiêu đề (1,64 g, sản lượng: 91%) được điều chế từ (2,2-diethoxyethyl)((6-flopyridin-2-yl)methyl)amin (821 mg, 3,39 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-1 và axit (2S)-3-(4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl)-2-(((9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl)amino)propanoic (1,67 g, 3,39 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-1-4 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và Ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 532,46 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 12-2-2]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2,6-difluorophenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit

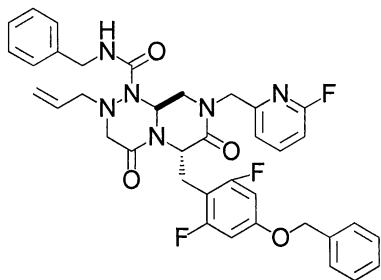


Hợp chất tiêu đề (1,51 g, sản lượng: 63%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (1,64 g, 3,08 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-2-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 777,61 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 12-2-3]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

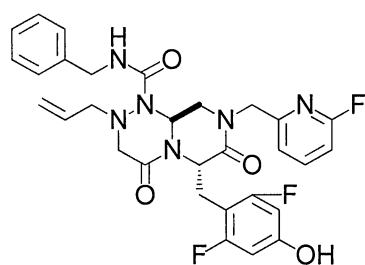


Hợp chất tiêu đề (1,08 g, sản lượng: 81%) được điều chế từ (2S)-2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido-3-(4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (1,51 g, 1,95 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-2-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-5.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3,20-3,30(2H, m), 3,35-3,50(2H, m), 3,51-3,60(2H, m), 3,61-3,69(1H, m), 3,93(1H, dd, J = 11,2 Hz, 11,6 Hz), 4,36-4,56(3H, m), 4,76(1H, d, J = 15,0 Hz), 4,94(2H, d, J = 2,4 Hz), 5,17-5,26(2H, m), 5,45(1H, dd, J = 4,9 Hz, 9,0 Hz), 5,64-5,76(1H, m), 6,16(1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,0 Hz), 6,45(2H, d, J = 9,5 Hz), 6,76(1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 6,85(1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 7,20(1H, dd, J = 2,4 Hz, 7,5 Hz), 7,24-7,33(3H, m), 7,33-7,42(7H, m), 7,77(1H, dd, J = 8,0 Hz, 8,0 Hz).

[Ví dụ điều chế 12-2-4]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



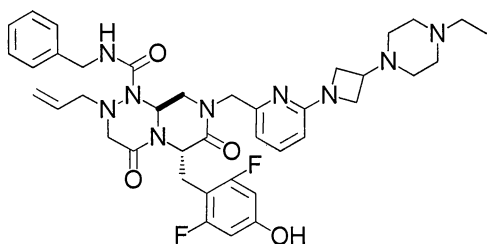
Hợp chất tiêu đề (755 mg, sản lượng: 80%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-6-(((4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-

1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (1,08 g, 1,58 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 12-2-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-6.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3,20-3,30(1H, m), 3,40-3,70(5H, m), 3,97(1H, dd, $J = 10,4$ Hz, 12,0 Hz), 4,35-4,55(3H, m), 4,84(1H, d, $J = 14,9$ Hz), 5,18-5,28(2H, m), 5,45(1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 9,0 Hz), 5,65-5,75(1H, m), 6,14-6,26(3H, m), 6,76(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, 6,4 Hz), 6,82-6,88(1H, m), 7,18-7,24(1H, m), 7,24-7,34(3H, m), 7,34-7,42(2H, m), 7,76-7,90(2H, m).

[Ví dụ 13]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

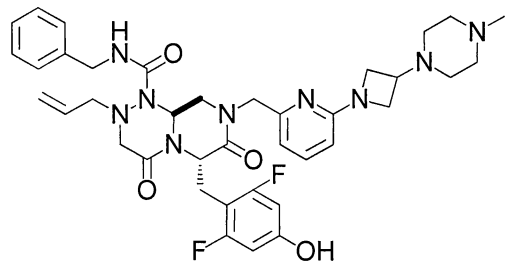


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,01(3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,25-2,70(10H, m), 3,18-3,28(1H, m), 3,35-3,50(3H, m), 3,50-3,80(6H, m), 3,85-3,92(1H, m), 3,92-4,05(2H, m), 4,18-4,28(2H, m), 4,54(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 15,9 Hz), 5,01(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,70-5,80(2H, m), 6,00(2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,22(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,67(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,85(1H, dd, $J = 5,2$ Hz, 7,2 Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 744,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 14]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



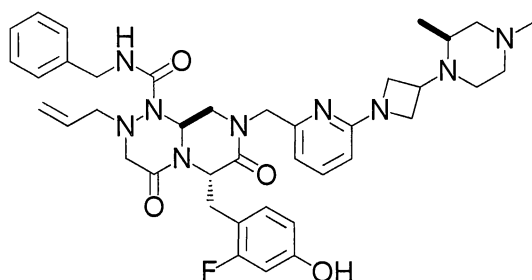
Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2,18-2,30(5H, m), 2,30-2,60(6H, m), 3,18-3,25(1H, m), 3,30-3,45(3H, m), 3,50-3,80(6H, m), 3,85-3,95(1H, m), 3,95-4,03(2H, m), 4,18-4,28(2H, m), 4,51(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 15,9 Hz), 5,06(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,20-5,30(3H, m).

m), 5,70-5,80(2H, m), 6,00(2H, d, $J = 9,9$ Hz), 6,22(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,67(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,84(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 730,62 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 15]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid

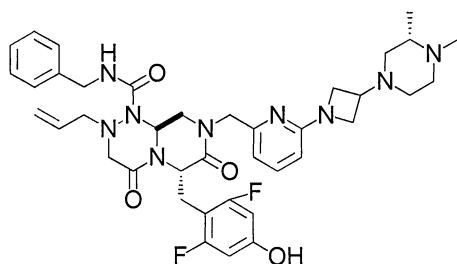


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,05(3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,95-2,10(2H, m), 2,10-2,35(5H, m), 2,40-2,65(1H, m), 3,10-3,20(1H, m), 3,30-3,50(3H, m), 3,50-3,75(8H, m), 3,88(1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 9,6 Hz), 4,05(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 6,8 Hz), 4,13(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 7,2 Hz), 4,18-4,25(2H, m), 4,49(1H, dd, $J = 7,0$ Hz, 15,7 Hz), 4,94(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,18-5,30(3H, m), 5,56(1H, dd, $J = 4,2$ Hz, 10,4 Hz), 5,70-5,80(1H, m), 5,90(1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,2 Hz), 6,27(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,40-6,48(2H, m), 6,74(1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,81(1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 7,2 Hz), 7,22(2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,24-7,32(1H, m), 7,38(2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 8,0 Hz), 7,45(1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 8,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 726,67 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 16]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-difluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid



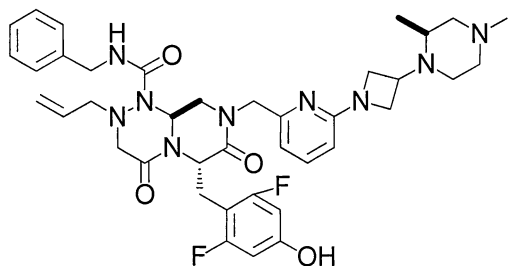
Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,04(3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,60-1,85(2H, m), 1,90-2,00(1H, m), 2,15-2,30(6H, m), 2,74(1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,10-3,20(1H, m), 3,35-3,50(3H, m), 3,50-3,80(6H, m), 3,89(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 10,1 Hz), 3,98(2H, dd, $J = 3,1$ Hz, 6,4 Hz), 4,24(2H, dd, $J = 4,6$ Hz, 14,8 Hz), 4,52(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 16,3 Hz), 5,00(1H, d, $J =$

13,9 Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,75-5,81(2H, m), 5,99(2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,22(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,67(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,85(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 744,69 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 17]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-(((6-(3-((2S)-2,4-dimetyl-piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

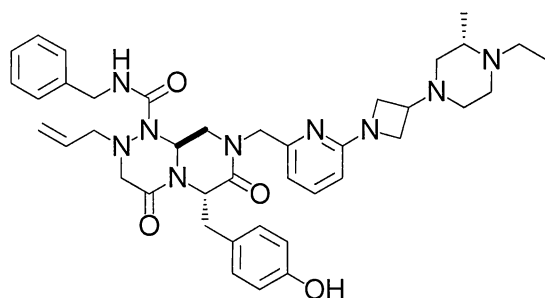


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,05(3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,50-1,90(2H, m), 1,93-2,05(1H, m), 2,10-2,25(5H, m), 2,50-2,65(2H, m), 3,30-3,50(4H, m), 3,50-3,78(6H, m), 3,91(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 9,7 Hz), 4,02-4,12(2H, m), 4,18-4,30(2H, m), 4,52(1H, dd, $J = 7,3$ Hz, 15,7 Hz), 5,00(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,70-5,81(2H, m), 6,03(2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,25(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,71(1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,83(1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,48(3H, m).

ESI-MS (m/z): 744,65 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 18]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metyl-piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



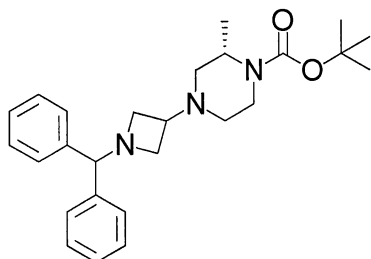
Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,948(3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,05(3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,70-2,00(2H, m), 2,27-2,60(4H, m), 2,70-2,90(2H, m), 3,05-3,22(2H, m), 3,30-3,70(8H, m), 3,70-3,90(2H, m), 4,00-4,10(2H, m), 4,19(2H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,35-4,50(1H, m), 4,99(1H, d, $J = 13,6$ Hz), 5,03-5,12(1H, m), 5,13-5,30(3H, m), 5,68-5,80(1H, m),

6,29(1H, d, J = 8,8 Hz), 6,39(2H, d, J = 8,0 Hz), 6,56(2H, d, J = 7,6 Hz), 6,68-6,78(2H, m), 7,14-7,32(3H, m), 7,32-7,42(2H, m), 7,44-7,50(1H, m).

ESI-MS (m/z): 722,72 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 18-1]

tert-Butyl (2S)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat

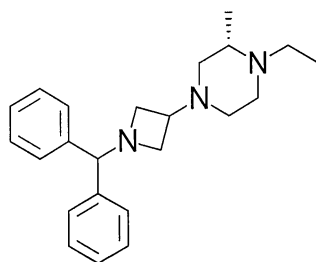


Hợp chất tiêu đề (451 mg, 85%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (300 mg, 1,26 mmol) và sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (2S)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (304 mg, 1,51 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 6-1.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,20(3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44(9H, s), 1,73-1,82(1H, m), 1,96(1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,0 Hz), 2,40(1H, d, J = 11,0 Hz), 2,56(1H, d, J = 11,0 Hz), 2,78(1H, dd, J = 6,4 Hz, 7,6 Hz), 2,83-2,95(2H, m), 3,01(1H, td, J = 3,3 Hz, 12,8 Hz), 3,35-3,43(2H, m), 3,78(1H, d, J = 12,8 Hz), 4,13-4,22(1H, m), 4,38(1H, s), 7,15-7,21(2H, m), 7,23-7,30(4H, m), 7,38-7,43(4H, m).

[Ví dụ điều chế 18-2]

(2S)-4-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin

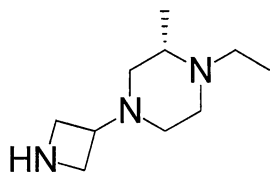


Hợp chất tiêu đề (381 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ tert-butyl (2S)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (451 mg, 1,07 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 18-1 và axetaldehyt (180 μL, 3,21 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 4-2.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,95-1,05(6H, m), 1,73(1H, dd, J = 10,4 Hz, 10,4 Hz), 1,98-2,10(1H, m), 2,30-2,45(3H, m), 2,53(1H, d, J = 11,0 Hz), 2,64(1H, d, J = 11,0 Hz), 2,78-2,98(5H, m), 3,39(2H, dd, J = 5,6 Hz, 7,2 Hz), 4,42(1H, s), 7,18(2H, td, J = 0,80 Hz, 8,0 Hz), 7,23-7,29(4H, m), 7,64(4H, dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz).

[Ví dụ điều chế 18-3]

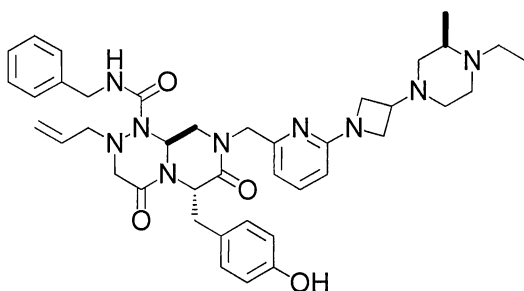
(2S)-4-(azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin



Hợp chất tiêu đề được điều chế dưới dạng hỗn hợp (288 mg) với benzylbenzen từ (2S)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin (381 mg, 1,09 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 18-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 6-3. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ 19]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-3-((3R)-4-etyl-3-metylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

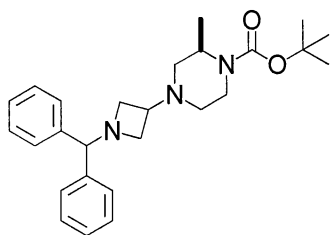


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,91(3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,03(3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,50-1,95(1H, m), 2,13-2,25(1H, m), 2,35-2,55(2H, m), 2,60-2,75(1H, m), 2,80-2,95(3H, m), 3,05-3,25(3H, m), 3,35-3,48(2H, m), 3,50-3,60(5H, m), 3,75(1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 9,2 Hz), 3,89(1H, dd, $J = 7,0$ Hz, 9,5 Hz), 4,03(2H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,19(1H, dd, $J = 4,2$ Hz, 11,2 Hz), 4,25-4,42(2H, m), 4,98(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,15-5,30(4H, m), 5,65-5,78(1H, m), 6,28(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,39(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,59(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,68-6,76(2H, m), 7,20-7,33(3H, m), 7,37(2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 8,0 Hz), 7,46(1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 8,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 722,68 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 19-1]

tert-Butyl (2R)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat

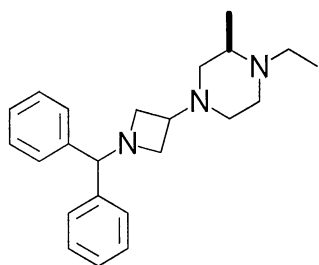


Hợp chất tiêu đề (491 mg, sản lượng: 92%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-on (300 mg, 1,26 mmol) và sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (2R)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (304 mg, 1,51 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 6-1.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,20(3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,44(9H, s), 1,77(1H, td, $J = 3,5$ Hz, 11,6 Hz), 1,96(1H, dd, $J = 4,0$ Hz, 11,3 Hz), 2,40(1H, d, $J = 11,3$ Hz), 2,56(1H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,78(1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 6,8 Hz), 2,83-2,95(2H, m), 3,01(1H, td, $J = 2,9$ Hz, 12,6 Hz), 3,35-3,45(2H, m), 3,78(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,10-4,22(1H, m), 4,38(1H, s), 7,18(2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 7,2 Hz), 7,23-7,30(4H, m), 7,41(4H, d, $J = 7,2$ Hz).

[Ví dụ điều chế 19-2]

(2R)-4-(1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin

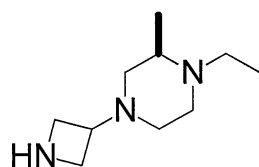


Hợp chất tiêu đề (410 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ tert-butyl (2R)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (491 mg, 1,16 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 19-1 và axetaldehyt (196 μL , 3,48 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 4-2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,95-1,05(6H, m), 1,73(1H, dd, $J = 10,0$ Hz, 10,4 Hz), 1,98-2,10(1H, m), 2,28-2,48(3H, m), 2,53(1H, d, $J = 10,3$ Hz), 2,64(1H, d, $J = 10,3$ Hz), 2,78-3,00(5H, m), 3,39(2H, dd, $J = 5,6$ Hz, 6,8 Hz), 4,42(1H, s), 7,18(2H, dd, $J = 6,8$ Hz, 7,2 Hz), 7,23-7,29(4H, m), 7,37-7,42(4H, m).

[Ví dụ điều chế 19-3]

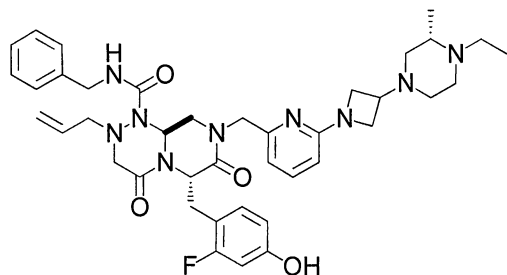
(2R)-4-(Azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin



Hợp chất tiêu đề được điều chế dưới dạng hỗn hợp (343 mg) với benzylbenzen từ (2R)-4-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-1-etyl-2-metylpiperazin (410 mg, 1,17 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 19-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 6-3. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ 20]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-ethyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid

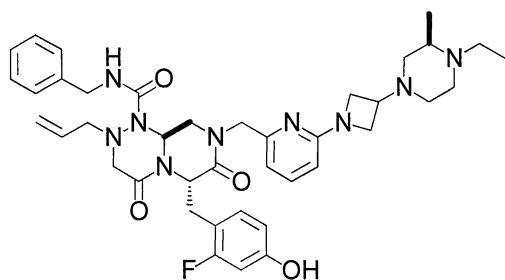


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,926(3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,04(3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,70-1,85(1H, m), 1,88-1,98(1H, m), 2,25-2,40(3H, m), 2,45-2,55(1H, m), 2,70-2,85(2H, m), 3,10-3,20(2H, m), 3,38-3,75(9H, m), 3,80-3,90(1H, m), 3,95-4,05(2H, m), 4,15-4,25(2H, m), 4,53(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 15,9 Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,50-5,60(1H, m), 5,65-5,80(1H, m), 5,80-5,90(1H, m), 6,24(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,40(1H, dd, $J = 2,8$ Hz, 11,6 Hz), 6,47(1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 8,8 Hz), 6,69(1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,84(1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,34-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 740,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Vídř 21]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-ethyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid

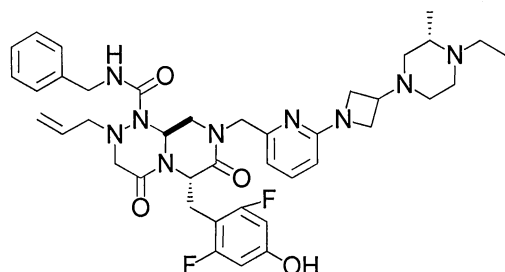


Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,89(3H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,03(3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,50-1,90(1H, m), 2,15-2,25(1H, m), 2,35-2,50(2H, m), 2,60-2,70(1H, m), 2,80-2,95(3H, m), 3,10-3,30(3H, m), 3,35-3,75(8H, m), 3,88(1H, dd, $J = 7,1$ Hz, 10,1 Hz), 4,00(2H, dd, $J = 3,8$ Hz, 6,4 Hz), 4,21(1H, dd, $J = 4,4$ Hz, 11,0 Hz), 4,32(1H, dd, $J = 5,3$ Hz, 15,2 Hz), 4,47(1H, dd, $J = 6,6$ Hz, 15,4 Hz), 4,95(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,62(1H, dd, $J = 3,5$ Hz, 7,5 Hz), 5,65-5,80(1H, m), 5,85-5,90(1H, m), 6,24(1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,39(1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 11,5 Hz), 6,51(1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 8,8 Hz), 6,67(1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 6,0$ Hz, 6,4 Hz), 7,22-7,32 (3H, m), 7,37 (2H, dd, $J = 6,8$ Hz, 7,2 Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 8,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 740,66 [M+H]⁺.

[Ví dụ 22]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-metylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

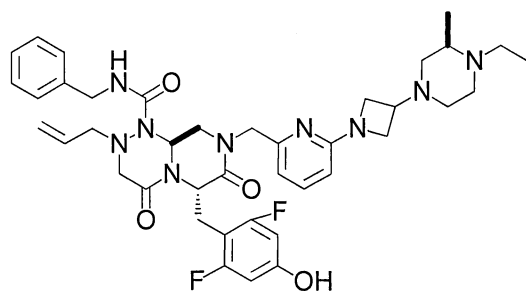


Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,93(3H, t, J = 6,8 Hz), 1,05(3H, d, J = 6,2 Hz), 1,70-2,10(2H, m), 2,25-2,40(3H, m), 2,45-2,55(1H, m), 2,70-2,85(2H, m), 3,15-3,30(1H, m), 3,30-3,82(11H, m), 3,85-3,95(1H, m), 3,95-4,05(2H, m), 4,15-4,25(2H, m), 4,55(1H, dd, J = 7,0 Hz, 15,4 Hz), 5,00(1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,70-5,82(2H, m), 6,00(2H, d, J = 9,9 Hz), 6,22(1H, d, J = 8,1 Hz), 6,67(1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86(1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,8 Hz), 7,20-7,26(1H, m), 7,26-7,32(1H, m), 7,35-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 758,76 [M+H]⁺.

[Ví dụ 23]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-metylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit

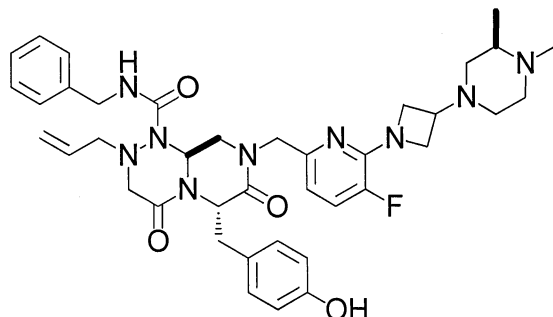


Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,893(3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02(3H, t, J = 6,8 Hz), 1,50-1,90(1H, m), 2,15-2,40(1H, m), 2,35-2,50(2H, m), 2,55-2,68(1H, m), 2,80-2,95(3H, m), 3,15-3,25(2H, m), 3,30-3,80(10H, m), 3,90-4,02(3H, m), 4,21(1H, dd, J = 4,2 Hz, 11,2 Hz), 4,32(1H, dd, J = 5,8 Hz, 15,2 Hz), 4,50(1H, dd, J = 6,8 Hz, 14,8 Hz), 4,99(1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30(3H, m), 5,66-5,84(2H, m), 6,02(2H, d, J = 9,9 Hz), 6,22(1H, d, J = 8,1 Hz), 6,65(1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83(1H, dd, J = 5,6 Hz, 6,4 Hz), 7,22-7,33(2H, m), 7,35-7,46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 758,72 [M+H]⁺.

[Ví dụ 24]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



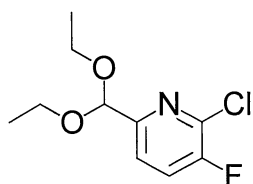
Hợp chất tiêu đề (47,0 mg, sản lượng: 24%) được điều chế từ (2S)-2-(2-((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-(((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (241 mg, 0,276 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-6 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-4.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,91(3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,65-1,76(1H, m), 2,10-2,21(2H, m), 2,30(3H, s), 2,38-2,56(2H, m), 2,77-2,91(2H, m), 3,12(1H, dd, $J = 4,7$ Hz, 13,9 Hz), 3,17-3,24(2H, m), 3,39-3,70(8H, m), 3,74-3,81(1H, m), 3,84-3,91(1H, m), 4,07(1H, dd, $J = 4,4$ Hz, 11,2 Hz), 4,26-4,44(3H, m), 4,94(1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,17-5,27(3H, m), 5,64-5,77(1H, m), 6,47-6,53(2H, m), 6,59-6,66(3H, m), 6,69-6,74(1H, m), 7,11(1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 12,1 Hz), 7,21-7,42(5H, m).

ESI-MS (m/z): 726,59 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 24-1-1]

2-Clo-6-(diethoxymethyl)-3-flopyridin



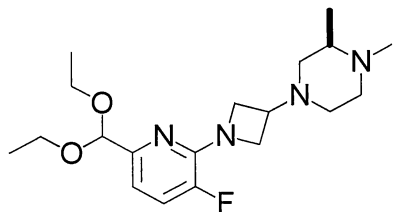
Dung dịch trộn lẫn của sản phẩm bán trên thị trường của 6-clo-5-flopyridin-2-carbaldehyt (820 mg, 5,14 mmol) và ethanol (10,0 mL) được thêm triethyl orthoformat (2,56 mL, 15,4 mmol) và pyridinium p-toluensulfonat (64,6 mg, 0,257 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, nước được thêm vào cạn, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat hai lần. Lóp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được

làm bay hơi dưới áp suất giảm, để tạo ra sản phẩm thô (977 mg) của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 234,91 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-1-2]

(2R)-4-(1-(6-(Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin

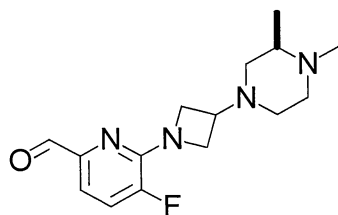


Sản phẩm thô (157 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ 2-clo-6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin (100 mg, 0,428 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-1 và sản phẩm thô (229 mg) của (2R)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin được mô tả trong ví dụ điều chế 24-2-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 7-1. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 367,24 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-1-3]

6-(3-((3R)-3,4-Dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt

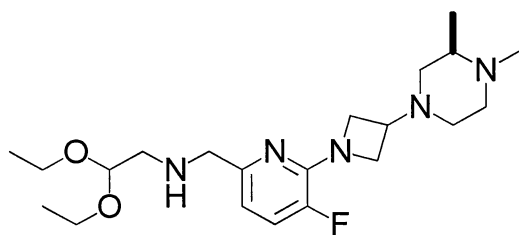


(2R)-4-(1-(6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin (157 mg, 0,428 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-2 được thêm axit formic (5,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, để tạo ra sản phẩm thô (125 mg) của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 293,13 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-1-4]

(2,2-Dietoxyetyl)((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)amin

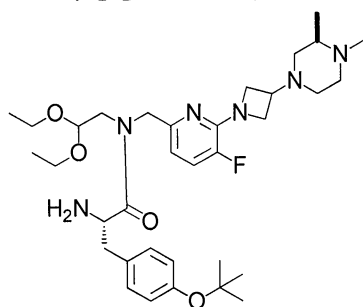


Hợp chất tiêu đề (176 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ sản phẩm thô (125 mg) của 6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 410,35 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 24-1-5]

(2S)-2-Amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

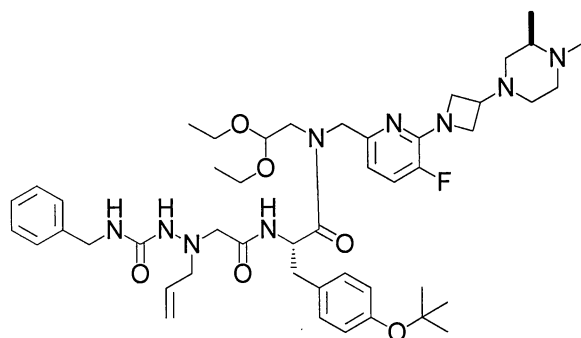


Hợp chất tiêu đề (206 mg, sản lượng: 77%) được điều chế từ (2,2-dietoxyetyl)((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)amin (176 mg, 0,430 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-4 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-1 và Ví dụ điều chế 2-2.

ESI-MS (m/z): 629,57 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 24-1-6]

(2S)-2-(2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

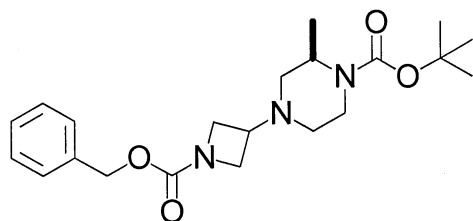


Hợp chất tiêu đề (241 mg, sản lượng: 82%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (206 mg, 0,328 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-5 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-3.

ESI-MS (m/z): 874,84 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-2-1]

tert-Butyl (2R)-4-(1-((benzyloxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat

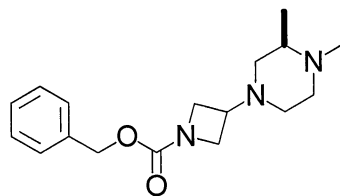


Hợp chất tiêu đề (610 mg, sản lượng: 83%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của tert-butyl (2R)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (451 mg, 2,25 mmol) và benzyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (500 mg, 1,88 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 4-1.

ESI-MS (m/z): 390,35 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-2-2]

Benzyl 3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat

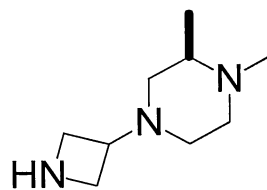


Hợp chất tiêu đề (423 mg, sản lượng: 82%) được điều chế từ tert-butyl (2R)-4-(1-((benzyloxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (660 mg, 1,70 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-2-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 4-2.

ESI-MS (m/z): 304,18 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 24-2-3]

(2R)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin



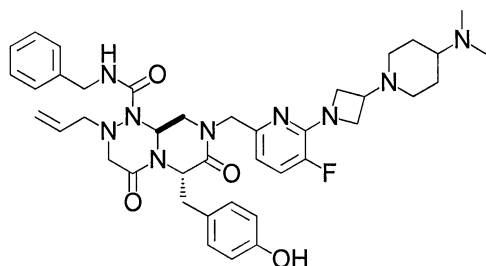
Sản phẩm thô (236 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ benzyl 3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (423 mg, 1,39 mmol) được mô tả trong ví dụ

điều chế 24-2-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 4-3. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 169,83 [M+H]⁺.

[Ví dụ tham khảo 1]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



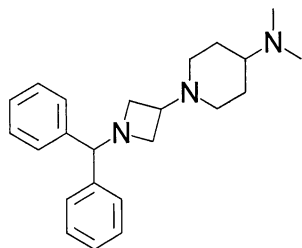
Hợp chất tiêu đề (37,1 mg, sản lượng: 22%) được điều chế từ (2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)propanamit (200 mg, 0,225 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-7 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-4.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,60-2,00(6H, m), 2,08-2,18(1H, m), 2,21(6H, s), 2,95(1H, d, J = 10,7 Hz), 3,09-3,22(2H, m), 3,35-3,71(8H, m), 3,86(2H, d, J = 7,0 Hz), 4,09(1H, dd, J = 4,1 Hz, 11,1 Hz), 4,20(1H, dd, J = 5,3 Hz, 15,2 Hz), 4,27-4,47(3H, m), 4,90-5,02(2H, m), 5,12-5,33(3H, m), 5,64-5,79(1H, m), 6,45-6,62(4H, m), 6,63-6,73(2H, m), 7,13(1H, dd, J = 7,9 Hz, 11,4 Hz), 7,19-7,44(5H, m), 9,82(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 740,70 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 25-1]

1-(1-(Diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin

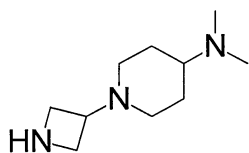


Hợp chất tiêu đề (1,30 g, sản lượng: 89%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của N,N-dimethylpiperidin-4-amin (640 mg, 5,00 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 350,35 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 25-2]

1-(Azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin

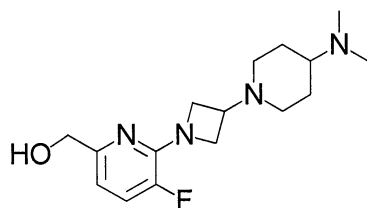


Hợp chất tiêu đề được điều chế dưới dạng hỗn hợp (1,24 g) với benzylbenzen từ 1-(1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin (1,30 g, 3,71 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,46-1,60(2H, m), 1,73-1,87(4H, m), 2,07-2,22(1H, m), 2,28(6H, s), 2,77-2,87(2H, m), 3,12-3,21(1H, m), 3,50-3,58(2H, m), 3,59-3,66(2H, m).

[Ví dụ điều chế 25-3]

(6-(3-(4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metanol

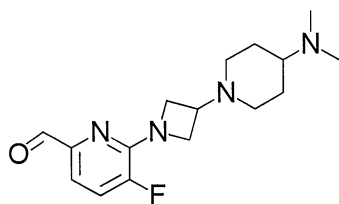


Hợp chất tiêu đề (240 mg, sản lượng: 63%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của (6-clo-5-flopyridin-2-yl)metanol (200 mg, 1,24 mmol) và hỗn hợp (650 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 25-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1.

ESI-MS (m/z): 309,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 25-4]

6-(3-(4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt

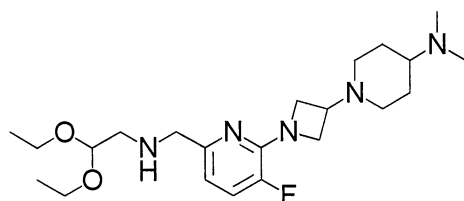


Dung dịch trộn lẫn của (6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metanol (240 mg, 0,779 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-3 và diclometan (6,00 mL) được thêm Dess-Martin periodinan(400 mg) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1,5 giờ. Được dừng bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và natri thiosulfat, và dung dịch phản ứng được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và sau đó được lọc, và dung môi sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm để

tạo ra hợp chất tiêu đề (320 mg). Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ điều chế 25-5]

1-(1-(6-(((2,2-Dietoxyetyl)amino)metyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin

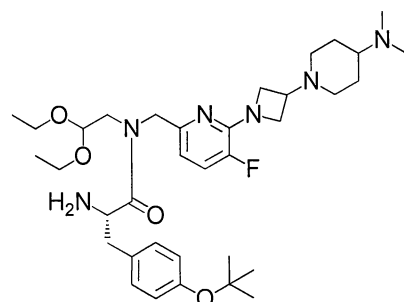


Hợp chất tiêu đề (230 mg, sản lượng: 54%) được điều chế từ 6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt (320 mg, 1,04 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-4 và sản phẩm bán trên thị trường của 2,2-dietoxyetan-1-amin (170 mg, 1,28 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 424,42 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 25-6]

(2S)-2-Amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

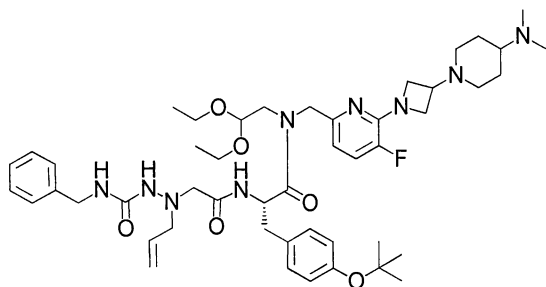


Hợp chất tiêu đề (250 mg, sản lượng: 72%) được điều chế từ 1-(1-(6-(((2,2-dietoxyetyl)amino)metyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amin (230 mg, 0,542 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-5 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 2-1 và ví dụ điều chế 2-2 (trong đó chất ngưng tụ được sử dụng là HBTU thay vì HATU).

ESI-MS (m/z): 643,64 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 25-7]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

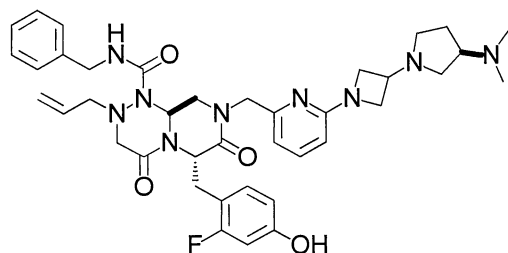


Hợp chất tiêu đề (290 mg, sản lượng: 84%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(tert-butoxy)phenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (250 mg, 0,389 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-6 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 888,99 [M+H]⁺.

[Ví dụ tham khảo 2]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



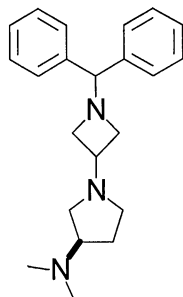
Hợp chất tiêu đề (5,90 mg, sản lượng: 16%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (30,0 mg, 0,0520 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 1-1-6 và (3R)-1-(azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin (88,0 mg, 0,260 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 26-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,56-1,69(1H, m), 1,84-1,96(1H, m), 2,18(6H, s), 2,27-2,36(1H, m), 2,71-2,87(2H, m), 2,92-3,00(1H, m), 3,08-3,18(2H, m), 3,29-3,35(1H, m), 3,48-3,60(3H, m), 3,60-3,72(2H, m), 3,75-3,82(1H, m), 3,84-3,91(1H, m), 3,94-4,00(1H, m), 4,01-4,07(1H, m), 4,17-4,30(2H, m), 4,37-4,50(1H, m), 4,93-5,01(1H, m), 5,17-5,24(2H, m), 5,24-5,28(1H, m), 5,38-5,47(1H, m), 5,65-5,80(2H, m), 5,86-5,93(1H, m), 6,22-6,25(1H, m), 6,37-6,39(1H, m), 6,44-6,48(1H, m), 6,68-6,72(1H, m), 6,75-6,81(1H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,28-7,32(1H, m), 7,34-7,40(2H, m), 7,41-7,47(1H, m).

ESI-MS (m/z): 726,59 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 26-1]

(3R)-1-(1-(Diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin

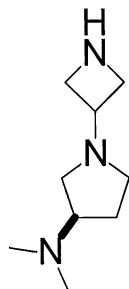


Hợp chất tiêu đề (458 mg, sản lượng: 65%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 1-(diphenylmethyl)azetidin-3-on (500 mg, 2,11 mmol) và sản phẩm bán trên thị trường của (3R)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidin (289 mg, 2,53 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,63-1,74(1H, m), 1,91-2,03(1H, m), 2,09-2,15(1H, m), 2,18(6H, s), 2,27-2,37(1H, m), 2,66-2,76(2H, m), 2,79-2,83(1H, m), 2,92-2,96(2H, m), 3,06-3,13(1H, m), 3,33-3,38(2H, m), 4,40(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,24-7,29(4H, m), 7,38-7,42(4H, m).

[Ví dụ điều chế 26-2]

(3R)-1-(azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin

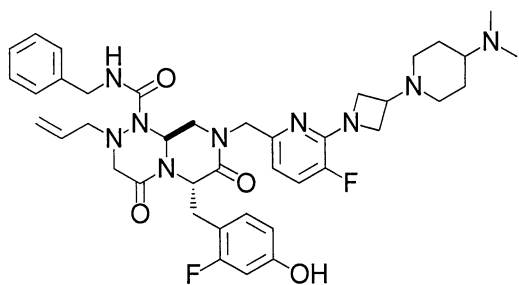


Hợp chất tiêu đề được điều chế dưới dạng hỗn hợp (408 mg) với benzylbenzen từ (3R)-1-(1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin (458 mg, 1,37 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 26-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-2. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 170,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ tham khảo 3]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



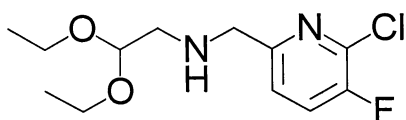
Hợp chất tiêu đề (19,0 mg, sản lượng: 39%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (40,0 mg, 0,0655 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 27-4 và 1-(azetidin-3-yl)-N,N-dimetylpiperidin-4-amin (40,0 mg, 0,0655 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 25-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,21-2,16(7H, m), 2,20(6H, s), 2,88-2,98(1H, m), 3,09-3,20(1H, m), 3,35-3,78(10H, m), 3,81-3,89(1H, m), 4,09(1H, dd, $J = 4,2$ Hz, 11,2 Hz), 4,16-4,31(2H, m), 4,34-4,42(1H, m), 4,52(1H, dd, $J = 7,4$ Hz, 15,6 Hz), 4,91(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,19-5,29(3H, m), 5,45-5,53(1H, m), 5,67-5,81(1H, m), 6,00-6,07(1H, m), 6,42-6,51(2H, m), 6,62(1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 7,8 Hz), 6,77-6,83(1H, m), 7,09(1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 11,9 Hz), 7,23-7,43(5H, m).

ESI-MS (m/z): 758,67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 27-1]

((6-Clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)(2,2-dietoxyetyl)amin

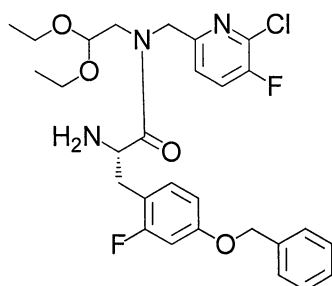


Hợp chất tiêu đề (233 mg, sản lượng: 68%) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 6-clo-5-flopyridin-2-carbaldehyt (198 mg) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,22(6H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,75(2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,47-3,61(2H, m), 3,64-3,77(2H, m), 3,90(2H, s), 4,63(1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,32(1H, dd, $J = 3,3$ Hz, 8,2 Hz), 7,40-7,49(1H, m).

[Ví dụ điều chế 27-2]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)propanamit

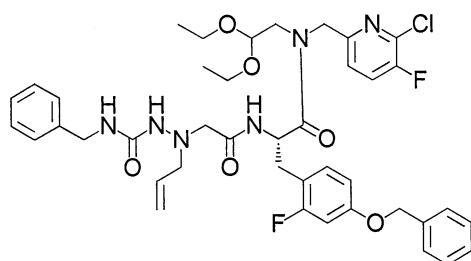


Hợp chất tiêu đề (445 mg, sản lượng: 97%) được điều chế từ ((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)(2,2-dietoxyetyl)amin (233 mg, 0,842 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 27-1 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 548,38 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 27-3]

(2S)-2-(2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)propanamit

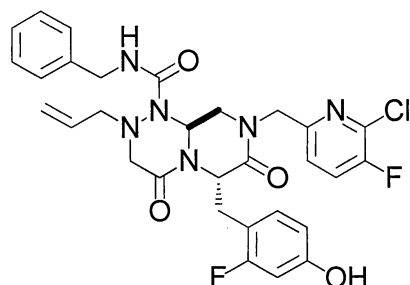


Hợp chất tiêu đề (579 mg, sản lượng: 90%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)propanamit (445 mg, 0,812 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 27-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 793,62 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 27-4]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



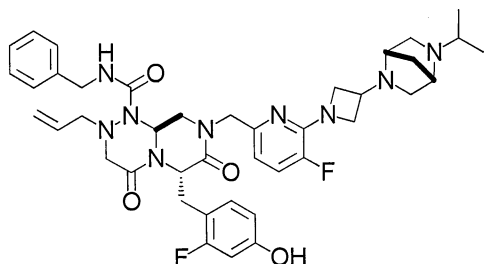
Hợp chất tiêu đề (288 mg, sản lượng: 65%) được điều chế từ (2S)-2-(2-((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-((6-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)propanamit (579 mg, 0,730

mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 27-3 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-5 và Ví dụ điều chế 1-1-6.

ESI-MS (m/z): 611,34 [M+H]⁺.

[Ví dụ tham khảo 4]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flu-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((5-flu-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



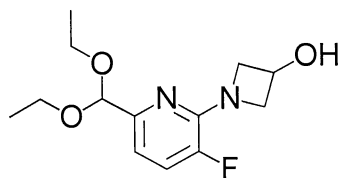
Hợp chất tiêu đề (14,6 mg, sản lượng: 16%) được điều chế từ (2S)-2-(2-((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flu-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit (116 mg) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-7 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-5 và Ví dụ điều chế 1-1-6.

Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,97(3H, d, J = 6,3 Hz), 1,04(3H, d, J = 5,9 Hz), 1,61-1,70(1H, m), 1,73-1,81(1H, m), 2,36-2,46(1H, m), 2,59-2,83(4H, m), 2,98-3,05(1H, m), 3,10-3,18(1H, m), 3,39-3,79(10H, m), 3,82-3,90(1H, m), 4,08(1H, dd, J = 4,3 Hz, 11,1 Hz), 4,13-4,21(1H, m), 4,21-4,34(2H, m), 4,49(1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,9 Hz), 4,91(1H, d, J = 13,9 Hz), 5,18-5,30(3H, m), 5,49(1H, dd, J = 4,2 Hz, 10,8 Hz), 5,69-5,82(1H, m), 6,03-6,09(1H, m), 6,42-6,52(2H, m), 6,57-6,63(1H, m), 6,80-6,88(1H, m), 7,08(1H, dd, J = 7,8 Hz, 11,9 Hz), 7,18-7,42(5H, m).

ESI-MS (m/z): 770,73 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 28-1]

1-(6-(Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol



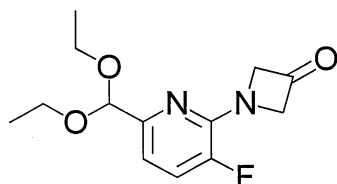
Hợp chất tiêu đề (89,0 mg, sản lượng: 51%) được điều chế từ 2-clo-6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin (150 mg, 0,642mol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-1-1 và

sản phẩm bán trên thị trường của azetidin-3-ol hydroclorua (105 mg, 0,963 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 24-1-2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,19-1,31(6H, m), 3,51-3,76(4H, m), 3,93-4,04(2H, m), 4,34-4,47(2H, m), 4,68-4,81(1H, m), 5,29(1H, s), 6,85-6,94(1H, m), 7,10-7,21(1H, m).

[Ví dụ điều chế 28-2]

1-(6-(Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-on

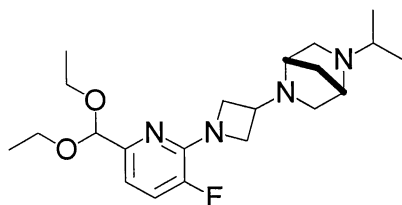


Sản phẩm thô (212 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol (214 mg, 0,792 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 7-2. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,20-1,32(6H, m), 3,53-3,77(4H, m), 4,92(4H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,32(1H, s), 7,01-7,09(1H, m), 7,27-7,32(1H, m).

[Ví dụ điều chế 28-3]

(1S,4S)-2-(1-(6-Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan

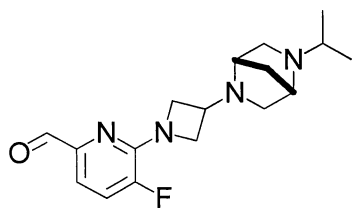


Hợp chất tiêu đề (66,0 mg, sản lượng: 78%) được điều chế từ 1-(6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-on (57,6 mg, 0,215 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-2 và sản phẩm bán trên thị trường của (1S,4S)-2-(propan-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan (95,0 mg, 0,258 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 393,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 28-4]

5-Flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt

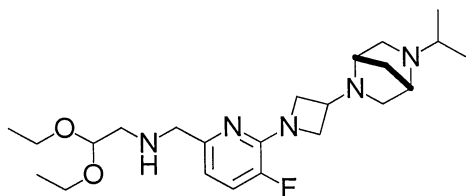


Sản phẩm thô (53,5 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ (1S,4S)-2-(1-(6-dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (157 mg, 0,428 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 24-1-3. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 319,18 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 28-5]

(2,2-Dietoxyetyl)((5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)amin

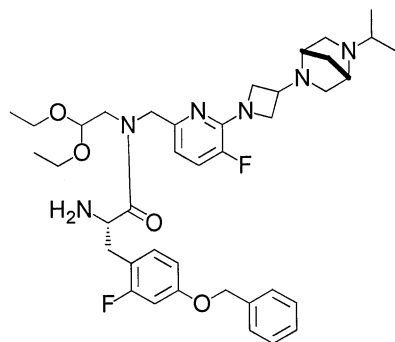


Hợp chất tiêu đề (62,0 mg, sản lượng: 82%) được điều chế từ sản phẩm thô (53,5 mg) 5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 28-4 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 436,39 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 28-6]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)propanamit



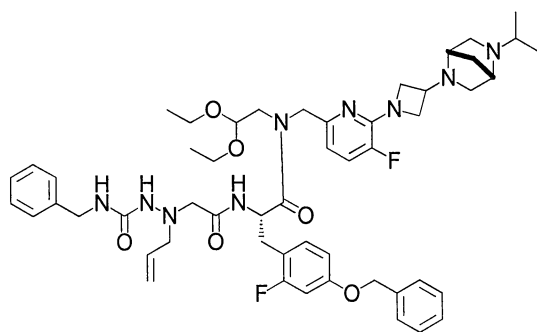
Hợp chất tiêu đề (84,0 mg, sản lượng: 86%) được điều chế từ (2,2-dietoxyetyl)((5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-

yl)methyl)amin (62,0 mg, 0,142 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-5 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và Ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 707,69 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 28-7]

(2S)-2-(2-((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit

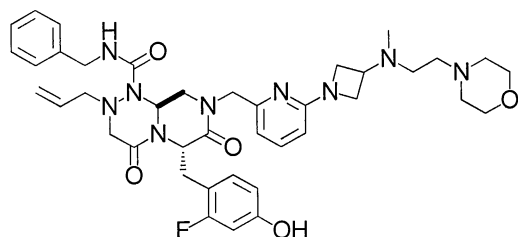


Hợp chất tiêu đề (116 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((5-flo-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit (84,0 mg, 0,119 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-6 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 952,95 [M+H]⁺.

[Ví dụ tham khảo 5]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)etyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Hợp chất tiêu đề (35,0 mg, sản lượng: 39%) được điều chế từ (2S)-2-(2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)etyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit (110 mg, 0,117 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-7 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-5 và ví dụ điều chế 1-1-6.

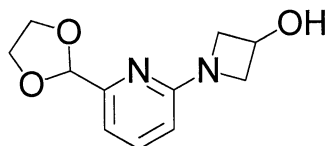
Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,27(3H, s), 2,37-2,52(6H, m), 2,54-2,71(2H, m), 3,11-3,20(1H, m), 3,34-3,44(2H, m), 3,48-3,77(11H, m), 3,87-3,95(2H, m),

3,99-4,06(1H, m), 4,16-4,30(2H, m), 4,43(1H, dd, $J = 6,7$ Hz, $15,3$ Hz), 4,97(1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,18-5,28(3H, m), 5,39(1H, dd, $J = 4,2$ Hz, $10,6$ Hz), 5,66-5,78(1H, m), 5,93(1H, dd, $J = 2,1$ Hz, $8,4$ Hz), 6,25(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,33-6,39(1H, m), 6,40-6,47(1H, m), 6,68-6,77(2H, m), 7,21-7,47(6H, m).

ESI-MS (m/z): 756,62 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 29-1]

1-(6-(1,3-Dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-ol

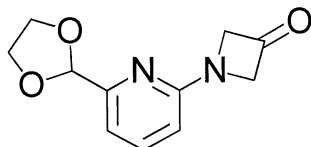


Hợp chất tiêu đề (263 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ sản phẩm bán trên thị trường của 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flopyridin (200 mg, 1,18 mol) và sản phẩm bán trên thị trường của azetidin-3-ol hydroclorua (194 mg, 1,77 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 24-1-2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3,83-3,91(2H, m), 4,00-4,20(4H, m), 4,26-4,35(2H, m), 4,70-4,83(1H, m), 5,72(1H, s), 6,24-6,31(1H, m), 6,80-6,89 (1H, m), 7,42-7,53(1H, m).

[Ví dụ điều chế 29-2]

1-(6-(1,3-Dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-on

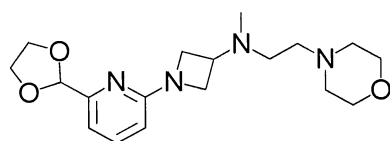


Sản phẩm thô (261 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-ol(263 mg, 1,18 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 7-2. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3,99-4,23(4H, m), 4,82(4H, s), 5,75(1H, s), 6,47-6,57(1H, m), 6,98-7,04(1H, m), 7,55-7,65(1H, m).

[Ví dụ điều chế 29-3]

1-(6-(1,3-Dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)-N-metyl-N-(2-(morpholin-4-yl)etyl)azetidin-3-amin

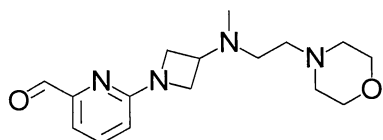


Hợp chất tiêu đề (157 mg, sản lượng: 76%) được điều chế từ 1-(6-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-on (130 mg, 0,590 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-2 và sản phẩm bán trên thị trường của methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amin (176 mg, 0,767 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 349,22 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 29-4]

6-(3-(Methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt

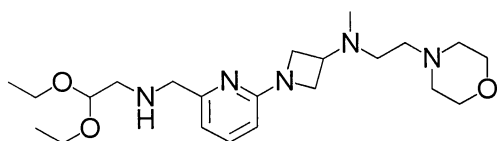


Dung dịch trộn lẫn của 1-(6-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)-N-methyl-N-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)azetidin-3-amin (157 mg, 0,451 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-3, axetonitril (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được thêm axit p-toluensulfonic monohydrat (386 mg, 2,03 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat được thêm vào cẩn, và dung dịch thu được được chiết bằng diclometan ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được lọc. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (122 mg) của hợp chất tiêu đề. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 305,19 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 29-5]

1-(6-(((2,2-Dietoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-N-methyl-N-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)azetidin-3-amin

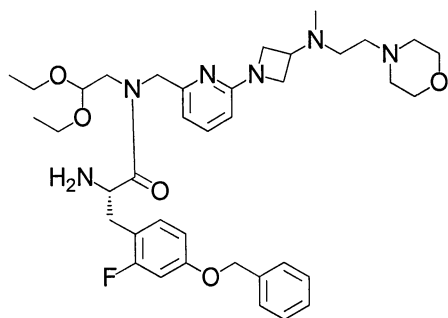


Hợp chất tiêu đề (55,0 mg, sản lượng: 33%) được điều chế từ sản phẩm thô (122 mg) 6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 29-4 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 422,40 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 29-6]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyethyl)-N-((6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit

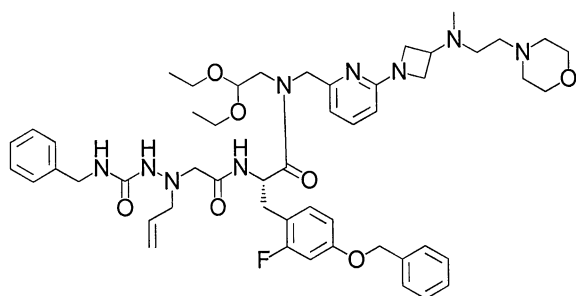


Hợp chất tiêu đề (94,0 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ 1-(6-(((2,2-diethoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-N-methyl-N-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)azetidin-3-amin (55,0 mg, 0,130 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-5 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 693,62 $[M+H]^+$.

[Ví dụ điều chế 29-7]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)acetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-(((6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit

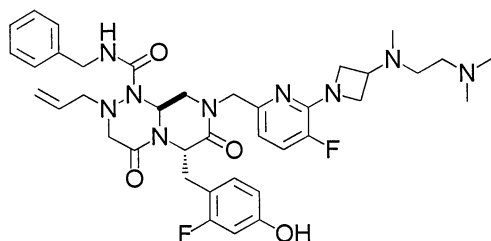


Hợp chất tiêu đề (110 mg, sản lượng: 92%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-N-(((6-(3-(methyl(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)propanamit (94,0 mg) được mô tả trong ví dụ điều chế 29-6 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 938,84 $[M+H]^+$.

[Ví dụ tham khảo 6]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



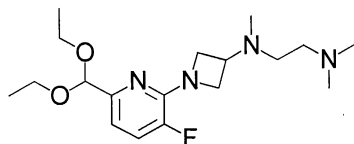
Hợp chất tiêu đề (59,0 mg, sản lượng: 28%) được điều chế từ (2S)-2-(2-(((benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (263 mg, 0,288 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 30-5 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 27-4.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,23(3H, s), 2,24(6H, s), 2,24-2,44(2H, m), 2,54-2,66(2H, m), 3,15-3,72(10H, m), 3,76-3,93(2H, m), 4,07-4,31(3H, m), 4,39-4,51(1H, m), 4,96(1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,15-5,28(3H, m), 5,34-5,42(1H, m), 5,65-5,80(1H, m), 6,09-6,17(1H, m), 6,36-6,45(1H, m), 6,48-6,56(1H, m), 6,59-6,74(2H, m), 7,09(1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 11,7 Hz), 7,20-7,43(5H, m).

ESI-MS (m/z): 732,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 30-1]

1-(6-(Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)-N-(2-(dimethylamino)etyl)-N-metyl azetidin-3-amin

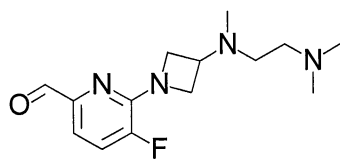


Hợp chất tiêu đề (128 mg, sản lượng: 54%) được điều chế từ 1-(6-(dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-on (180 mg, 0,671 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 28-2 và sản phẩm bán trên thị trường của (2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amin (103 mg, 1,01 mmol) sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 355,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 30-2]

6-(3-((2-(Dimethylamino)etyl)(metyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt

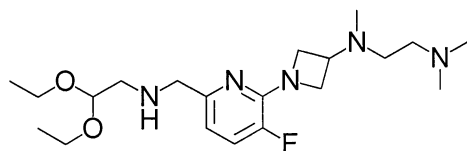


Sản phẩm thô (101 mg) của hợp chất tiêu đề được điều chế từ 1-(6-(Dietoxymetyl)-3-flopyridin-2-yl)-N-(2-(dimethylamino)etyl)-N-metylazetidin-3-amin (128 mg, 0,361 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 30-1 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 24-1-3. Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

ESI-MS (m/z): 281,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ điều chế 30-3]

1-(6-(((2,2-Dietoxyetyl)amino)metyl)-3-flopyridin-2-yl)-N-(2-(dimethylamino)etyl)-N-metyl azetidin-3-amin

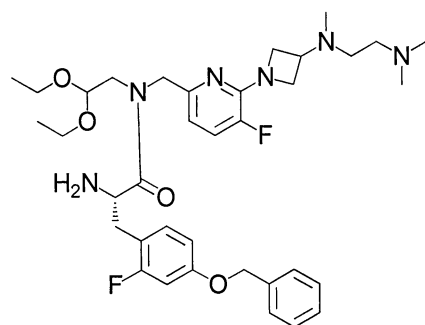


Hợp chất tiêu đề (125 mg, sản lượng: 87%) được điều chế từ sản phẩm thô (101 mg) của 6-(3-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-carbaldehyt được mô tả trong ví dụ điều chế 30-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 398,33 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 30-4]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

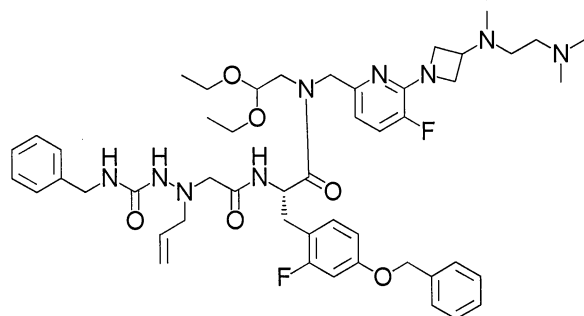


Hợp chất tiêu đề (250 mg, sản lượng: định lượng) được điều chế từ 1-(6-(((2,2-dietoxyetyl)amino)metyl)-3-flopyridin-2-yl)-N-(2-(dimethylamino)etyl)-N-metylazetidin-3-amin (125 mg, 0,314 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 30-3 sử dụng các quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-2 và Ví dụ điều chế 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 669,64 [M+H]⁺.

[Ví dụ điều chế 30-5]

(2S)-2-(2-(((Benzylcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-yl)amino)axetamido)-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-((6-(3-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit

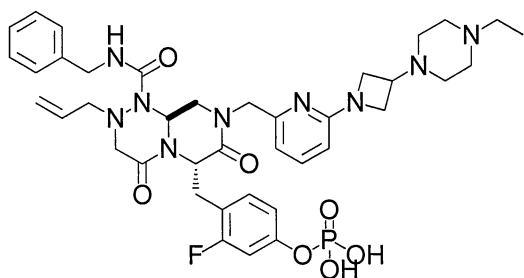


Hợp chất tiêu đề (263 mg, sản lượng: 94%) được điều chế từ (2S)-2-amino-3-(4-(benzyloxy)-2-flophenyl)-N-(2,2-dietoxyetyl)-N-(((6-(3-(((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)propanamit (250 mg) được mô tả trong ví dụ điều chế 30-4 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ điều chế 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 914,82 [M+H]⁺.

[Ví dụ 25]

4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoil)-8-(((6-(3-(4-etylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)-3-flophenyl dihydro phosphat



Dung dịch trộn lẫn của phospho oxyclorua (257 μ L, 2,76 mmol) và THF (10,0 mL) được thêm nhỏ giọt dung dịch trộn lẫn của (6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-(3-(4-etylpipezazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (1,00 g, 1,38 mmol) được mô tả trong ví dụ 1, trietylamin (768 μ L, 5,52 mmol) và THF (10,0 mL) qua 10 phút dưới khí quyển nitơ ở -15°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -15°C hoặc thấp hơn trong 1 giờ và 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm nhỏ giọt dung dịch trộn lẫn của dung dịch nước natri hydroxit 5 N (2,03 mL, 10,1 mmol) và nước (21,0 mL) qua 5 phút ở 10°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 35 phút, sau đó etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó dung dịch thu được được phân chia. Lớp nước được rửa thêm bằng etyl axetat, và sau đó axit clohydric 5 N được thêm vào dung dịch để điều chỉnh giá trị pH của dung dịch ở giá trị trung tính. Dung môi được trung cất bỏ từ hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Diclometan, etanol và metanol được thêm vào cặn thu được và sau đó được khuấy, và sau đó huyền phù thu được được lọc sử dụng Xêlit. Dung môi được trung cất bỏ từ dịch lọc dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng ODS sắc ký cột silica gel (dung môi rửa giải: nước/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (881 mg, sản lượng: 79%).

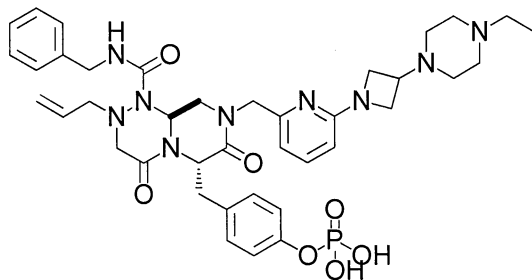
Spektrum ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,08(3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10-2,50(4H, m), 2,55-2,68(2H, m), 2,70-2,90(4H, m), 3,00-3,20(2H, m), 3,23-3,40(3H, m), 3,45-3,90(9H, m), 4,03(1H, dd, J = 7,2 Hz, 7,6 Hz), 4,41(2H, d, J = 6,4 Hz), 5,18-5,28(2H, m), 5,30-5,44(2H,

m), 5,62-5,78(2H, m), 6,14(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,51(1H, d, $J = 6,4$ Hz), 6,70-6,87(2H, m), 6,95(1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 9,2 Hz), 7,14(1H, d, $J = 11,6$ Hz), 7,20-7,33(2H, m), 7,33-7,44(3H, m).

ESI-MS (m/z): 806,58 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 26]

4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)phenyl dihydro phosphat



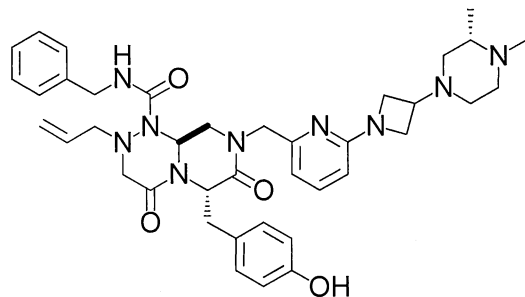
Hợp chất tiêu đề (183 mg, sản lượng: 55%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (298 mg, 0,421 mmol) được mô tả trong ví dụ 2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 25.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10(3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,60-2,30(4H, m), 2,60-2,80(2H, m), 2,80-3,15(4H, m), 3,20-3,42(3H, m), 3,45-3,70(7H, m), 3,78-4,10(5H, m), 4,28-4,45(2H, m), 5,06-5,38(5H, m), 5,62-5,74(1H, m), 6,20(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,61(1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,70(1H, dd, $J = 6,0$ Hz, 6,0 Hz), 6,84(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,16-7,32(3H, m), 7,32-7,46(2H, m).

ESI-MS (m/z): 788,57 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 27]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Hợp chất tiêu đề (33,0 mg, sản lượng: 74%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (298 mg, 0,421 mmol) được mô tả trong ví dụ 2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 25.

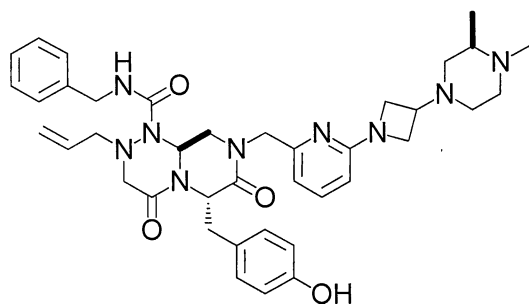
octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (35,0 mg, 0,0627 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và (2S)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin (106 mg, 0,314 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 4-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1,05(3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,50-1,85(1H, m), 1,88-2,00(1H, m), 2,23(3H, s), 2,25-2,50(3H, m), 2,70-2,82(1H, m), 3,05-3,23(2H, m), 3,28-3,38(1H, m), 3,40-3,50(2H, m), 3,52-3,70(5H, m), 3,72-3,82(1H, m), 3,82-3,90(1H, m), 4,00-4,10(2H, m), 4,15-4,28(2H, m), 4,33-4,45(1H, m), 4,99(1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,03-5,13(1H, m), 5,15-5,30(3H, m), 5,65-5,80(1H, m), 6,29(1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,39(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,56(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,65-6,77(2H, m), 7,16-7,25(2H, m), 7,24-7,32(1H, m), 7,34-7,40(2H, m), 7,44-7,52(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 28]

(6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



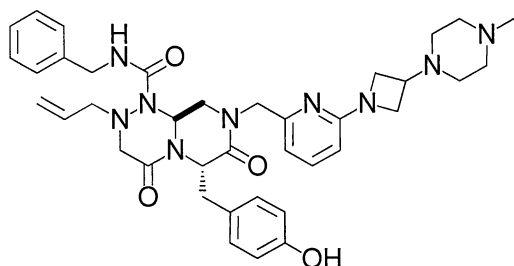
Hợp chất tiêu đề (23,0 mg, sản lượng: 52%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (35,0 mg, 0,0627 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và (2R)-4-(azetidin-3-yl)-1,2-dimethylpiperazin (106 mg, 0,314 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 24-2-3 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 0,91(3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,60-2,00(2H, m), 2,10-2,25(1H, m), 2,30(3H, s), 2,40-2,55(2H, m), 2,80-2,95(2H, m), 3,09(1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 13,6 Hz), 3,15-3,25(2H, m), 3,35-3,48(2H, m), 3,50-3,78(6H, m), 3,85-3,93(1H, m), 4,03(2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,15-4,22(1H, m), 4,30-4,42(2H, m), 4,98(1H, d, $J = 13,6$ Hz), 5,18-5,30(3H, m), 5,13-5,30(1H, m), 6,28(1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,39(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,60(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,72(2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,20-7,28(2H, m), 7,28-7,32(1H, m), 7,33-7,40(2H, m), 7,43-7,50(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ví dụ 29]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-8-(((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



Hợp chất tiêu đề (14 mg, sản lượng: 38%) được điều chế từ (6S,9aS)-N-benzyl-8-(((6-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit (30,0 mg, 0,0537 mmol) được mô tả trong ví dụ điều chế 2-4 và hỗn hợp (87 mg) của 1-(azetidin-3-yl)-4-methylpiperazin và benzylbenzen được mô tả trong ví dụ điều chế 3-2 sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 2.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2,30-2,65(11H, m), 3,05-3,15(1H, m), 3,18-3,25(1H, m), 3,43(2H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,48-3,72(5H, m), 3,78(1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 10,0 Hz), 3,87(1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 9,6 Hz), 3,95-4,10(2H, m), 4,15-4,25(2H, m), 4,39(1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 15,2 Hz), 4,99(1H, d, $J = 13,6$ Hz), 5,03-5,12(1H, m), 5,15-5,30(3H, m), 5,65-5,80(1H, m), 6,29(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,39(2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,56(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,67-6,79(2H, m), 7,20(2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,30(1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,38(2H, dd, $J = 7,2$ Hz, 7,2 Hz), 7,48(1H, dd, $J = 7,2$ Hz, 8,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 694,64 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 7

4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-(((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat được điều chế trong ví dụ 25 được hòa tan trong metanol và isopropanol và sau đó được tinh thể hóa bằng phản ứng tinh thể hóa dễ bay hơi để tạo ra tinh thể đơn của hợp chất. Thử nghiệm nhiễu xạ tia X được thực hiện sử dụng tinh thể đơn thu được. Dữ liệu tinh thể học và dữ liệu phân tích cấu trúc được thể hiện trong bảng 2, và dữ liệu tọa độ nguyên tử được thể hiện trong bảng 3. Cấu trúc tuyệt đối của hợp chất tiêu đề được xác định từ các kết quả.

[Bảng 2]

Nhiệt độ	100 K
Bước sóng	0,7107 Å
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Hệ trục giao, $P2_12_12_1$

Hằng số mạng lưới	a = 12,9468(13) Å
	b = 22,869(3) Å
	c = 35,197(3) Å
Thể tích	10421(2) Å ³
giá trị Z, mật độ tính toán	8, 1,138 g/cm ³
Kích thước tinh thể	1,00 × 0,30 × 0,30 mm
Tổng số phản xạ/số lượng phản xạ đơn	98007/28649 [R(cường độ)=0,0803]
Độ nguyên vẹn	80,3%
Xác định pha	Phương pháp trực tiếp (SHELX97)
Phương pháp tinh lọc	Phương pháp bình phương nhỏ nhất liên quan đến F ²
Dữ liệu/thông số	28649/1135
Độ tương thích	1,432
Giá trị R (giá trị tổng)	0,1102
Giá trị R (I > 2σ(I))	0,1020
Thông số Flack	0,03(10)
Chênh lệch đỉnh lớn nhất và nhỏ nhất	1,61 và -0,61 e/Å ³

[Bảng 3]

Nguyên tử	X	y	z	Beq
P1	0,22234(6)	0,38251(4)	1,02549(2)	2,25(2)
P2	0,32512(7)	0,30387(3)	0,92569(2)	2,26(2)
F1	0,4191(3)	0,59169(11)	1,02897(8)	4,12(5)
F2	0,3083(3)	0,3996(2)	0,78853(10)	5,66(8)
O1	0,2310(3)	0,31558(11)	1,02242(7)	3,18(5)
O2	0,2399(3)	0,41207(10)	0,98840(7)	2,81(4)
O3	0,1257(3)	0,4002(2)	1,04576(8)	3,80(6)
O4	0,3191(2)	0,39571(9)	1,05376(7)	2,40(4)
O5	0,4814(4)	0,73884(13)	1,06753(13)	4,95(8)
O6	0,5379(3)	0,5895(2)	1,16918(9)	3,87(6)
O7	0,6929(3)	0,53722(12)	1,00665(8)	3,27(5)
O8	0,3017(2)	0,27330(10)	0,96224(7)	2,58(4)
O9	0,3168(3)	0,37158(11)	0,92926(7)	3,20(5)
O10	0,4265(2)	0,2892(2)	0,90698(8)	3,28(5)
O11	0,2326(2)	0,28383(11)	0,89774(7)	2,44(4)
O12	0,2243(4)	0,4451(2)	0,70258(10)	5,22(9)
O13	0,0128(4)	0,2671(2)	0,71820(12)	5,43(9)
O14	-0,0428(3)	0,4552(2)	0,84388(9)	4,18(7)
O15	0,4986(5)	0,2079(2)	0,8593(2)	6,34(11)
O16	-0,0930(5)	0,1662(2)	0,6886(2)	6,25(11)
O17	0,2815(7)	0,7842(3)	1,0760(3)	9,8(3)
O18	0,0947(6)	0,3995(3)	1,1241(2)	7,08(13)
O19	0,1129(12)	0,4790(10)	1,1796(5)	26,1(11)

N1	0,5761(3)	0,65699(13)	1,07684(10)	3,15(6)
N2	0,7111(4)	0,6892(2)	1,01973(12)	4,11(8)
N3	0,7036(4)	0,6299(2)	1,02987(10)	3,44(6)
N4	0,6828(3)	0,5949(2)	1,13256(9)	2,90(5)
N5	0,7190(3)	0,6124(2)	0,96551(10)	3,45(6)
N6	0,7146(3)	0,47859(13)	1,12094(8)	2,58(5)
N7	0,6868(3)	0,40412(11)	1,07900(8)	2,37(4)
N8	0,6136(2)	0,36956(10)	1,00168(7)	2,01(4)
N9	0,6018(3)	0,34302(12)	0,92130(8)	2,48(4)
N10	0,0996(4)	0,4139(2)	0,74283(10)	3,87(7)
N11	0,0527(4)	0,5270(2)	0,76191(10)	4,25(8)
N12	0,0262(4)	0,4807(2)	0,78709(10)	4,11(8)
N13	-0,0719(3)	0,3400(2)	0,74727(10)	3,57(6)
N14	-0,0007(4)	0,5509(2)	0,83309(10)	3,84(7)
N15	-0,1204(3)	0,2845(2)	0,81466(12)	3,66(6)
N16	-0,0632(3)	0,2677(2)	0,87552(12)	3,89(7)
N17	-0,0736(3)	0,35284(13)	0,95238(9)	2,65(5)
N18	-0,0585(3)	0,4280(2)	1,01814(9)	2,82(5)
C1	0,3399(2)	0,45232(13)	1,06553(8)	2,03(4)
C2	0,3664(3)	0,4954(2)	1,03944(10)	2,57(5)
C3	0,3929(3)	0,5495(2)	1,05433(11)	2,83(6)
C4	0,3922(3)	0,5634(2)	1,09257(11)	2,84(6)
C5	0,3668(4)	0,5178(2)	1,11731(11)	3,28(7)
C6	0,3396(3)	0,4628(2)	1,10410(9)	2,76(5)
C7	0,4105(4)	0,6247(2)	1,10682(13)	3,50(7)
C8	0,5217(3)	0,6453(2)	1,11250(12)	3,24(6)
C9	0,5499(4)	0,7051(2)	1,0570(2)	3,90(8)
C10	0,6120(6)	0,7163(2)	1,0220(2)	4,92(11)
C11	0,6558(3)	0,6140(2)	1,06547(11)	2,96(6)
C12	0,7331(3)	0,6083(2)	1,09723(12)	3,19(6)
C13	0,5819(3)	0,6061(2)	1,14004(11)	3,00(6)
C14	0,7962(5)	0,7192(2)	1,0410(2)	4,59(10)
C15	0,8250(5)	0,7739(3)	1,0216(2)	5,02(11)
C16	0,8265(7)	0,8253(3)	1,0382(3)	6,1(2)
C17	0,7041(3)	0,5897(2)	0,99958(11)	2,95(6)
C18	0,7248(4)	0,5748(2)	0,93229(12)	3,64(7)
C19	0,6190(4)	0,5596(2)	0,91520(13)	3,61(7)
C20	0,5296(4)	0,5593(2)	0,9367(2)	4,13(8)
C21	0,4356(5)	0,5418(3)	0,9203(3)	5,72(13)
C22	0,4335(7)	0,5245(4)	0,8828(3)	7,0(2)
C23	0,5230(7)	0,5239(3)	0,8609(2)	5,8(2)
C24	0,6150(6)	0,5421(3)	0,8773(2)	4,80(10)
C25	0,7441(3)	0,5640(2)	1,16079(11)	3,11(6)

C26	0,7566(3)	0,4989(2)	1,15272(11)	3,04(6)
C27	0,8072(5)	0,4642(3)	1,1790(2)	4,39(9)
C28	0,8197(5)	0,4059(3)	1,1703(2)	5,10(12)
C29	0,7808(4)	0,3837(2)	1,13708(11)	3,20(6)
C30	0,7276(3)	0,4221(2)	1,11295(9)	2,56(5)
C31	0,6457(3)	0,34570(13)	1,06995(9)	2,29(5)
C32	0,5732(3)	0,37504(12)	1,04045(9)	2,15(4)
C33	0,6031(3)	0,43445(13)	1,05912(9)	2,38(5)
C34	0,5597(3)	0,40909(13)	0,97555(9)	2,45(5)
C35	0,6066(3)	0,40460(13)	0,93616(9)	2,60(5)
C36	0,6495(3)	0,3024(2)	0,95006(10)	2,68(5)
C37	0,5985(3)	0,30966(13)	0,98811(9)	2,41(5)
C38	0,6583(4)	0,3356(2)	0,88433(12)	3,43(7)
C39	0,6107(7)	0,3707(3)	0,8525(2)	5,32(13)
C40	0,2292(3)	0,2956(2)	0,85944(9)	2,50(5)
C41	0,2745(4)	0,3448(2)	0,84311(11)	3,14(6)
C42	0,2643(3)	0,3513(2)	0,80431(12)	3,61(7)
C43	0,2127(4)	0,3121(3)	0,78028(11)	3,77(8)
C44	0,1689(4)	0,2641(2)	0,79812(10)	3,39(7)
C45	0,1742(3)	0,2555(2)	0,83699(10)	2,84(6)
C46	0,2039(4)	0,3209(3)	0,73806(12)	4,22(9)
C47	0,1054(4)	0,3541(3)	0,72612(11)	3,79(8)
C48	0,1634(4)	0,4543(3)	0,72876(12)	4,33(10)
C49	0,1539(4)	0,5138(3)	0,7461(2)	4,58(10)
C50	0,0291(4)	0,4209(2)	0,77466(11)	3,26(6)
C51	-0,0772(4)	0,3993(2)	0,76231(11)	3,33(6)
C52	0,0103(4)	0,3169(2)	0,73076(13)	4,02(8)
C53	-0,0283(5)	0,5374(2)	0,73249(13)	3,93(8)
C54	-0,0084(4)	0,5947(3)	0,7133(2)	4,18(8)
C55	-0,0153(4)	0,6019(3)	0,6762(2)	4,54(10)
C56	-0,0085(4)	0,4939(2)	0,82284(12)	3,49(7)
C57	-0,0469(4)	0,5706(2)	0,86781(13)	3,88(8)
C58	0,0244(4)	0,5685(2)	0,90212(12)	3,24(6)
C59	0,0123(4)	0,6092(2)	0,93148(13)	3,71(7)
C60	0,0725(5)	0,6060(3)	0,9637(2)	4,69(10)
C61	0,1455(5)	0,5624(3)	0,9671(2)	4,88(11)
C62	0,1606(4)	0,5226(2)	0,9388(2)	4,18(9)
C63	0,1002(4)	0,5259(2)	0,90656(13)	3,41(7)
C64	-0,1668(5)	0,3054(3)	0,7500(2)	4,31(9)
C65	-0,1730(4)	0,2671(2)	0,7847(2)	3,60(7)
C66	-0,2357(5)	0,2169(3)	0,7847(2)	5,02(11)
C67	-0,2466(5)	0,1859(2)	0,8184(2)	5,29(12)
C68	-0,1899(4)	0,2027(2)	0,8494(2)	3,80(8)

C69	-0,1275(4)	0,2516(2)	0,8462(2)	3,58(7)
C70	-0,0814(4)	0,2561(2)	0,91611(12)	3,34(7)
C71	-0,0222(3)	0,3131(2)	0,92553(11)	3,07(6)
C72	-0,0325(4)	0,3292(2)	0,88304(12)	3,29(6)
C73	-0,0220(3)	0,4097(2)	0,95049(11)	2,87(6)
C74	-0,0689(3)	0,4520(2)	0,97953(12)	3,07(6)
C75	-0,1122(3)	0,3691(2)	1,01965(11)	2,81(6)
C76	-0,0647(3)	0,3288(2)	0,99046(10)	2,64(5)
C77	-0,0963(3)	0,4678(2)	1,0486(2)	3,58(7)
C78	-0,0344(5)	0,5233(3)	1,0504(2)	4,91(11)
C79	0,4788(8)	0,2282(3)	0,8201(3)	6,8(2)
C80	-0,1914(5)	0,1814(3)	0,6753(2)	4,77(10)
C81	-0,1845(7)	0,2308(4)	0,6471(2)	6,1(2)
C82	-0,2448(7)	0,1290(4)	0,6581(3)	7,7(3)
C83	0,2174(13)	0,7528(6)	1,1004(5)	14,2(7)
C84	0,284(3)	0,7610(8)	1,1401(4)	16,0(9)
C85	0,1134(11)	0,7816(6)	1,1022(5)	12,2(6)
H2	0,3665	0,4881	1,0129	3,08
H5	0,3681	0,5247	1,1439	3,93
H5A	0,7255	0,6505	0,9629	4,14
H6	0,3211	0,4327	1,1214	3,31
H7A	0,3743	0,6288	1,1314	4,2
H7B	0,3769	0,652	1,0888	4,2
H8	0,5161	0,6841	1,1255	3,89
H10A	0,5709	0,7034	0,9998	5,91
H10B	0,6219	0,7591	1,0196	5,91
H11	0,6213	0,5752	1,062	3,55
H12A	0,7831	0,577	1,091	3,83
H12B	0,7718	0,6455	1,0999	3,83
H14	0,0327	0,5757	0,8185	4,61
H14A	0,773	0,728	1,0672	5,51
H14B	0,857	0,6931	1,0426	5,51
H15	0,8437	0,7718	0,9956	6,03
H16A	0,8082	0,8287	1,0642	7,37
H16B	0,8458	0,859	1,0242	7,37
H18A	0,7604	0,5381	0,9394	4,37
H18B	0,7671	0,5945	0,9126	4,37
H20	0,5317	0,5709	0,9627	4,95
H21	0,374	0,5418	0,9349	6,86
H22	0,3698	0,5129	0,8718	8,46
H23	0,5211	0,5112	0,8352	7,01
H24	0,6762	0,5427	0,8624	5,76
H25A	0,7111	0,5689	1,186	3,74

H25B	0,8134	0,5822	1,1621	3,74
H27	0,8324	0,48	1,2022	5,27
H28	0,8555	0,3809	1,1874	6,12
H29	0,7895	0,3437	1,1306	3,84
H31A	0,6089	0,3268	1,0913	2,75
H31B	0,6973	0,3189	1,0586	2,75
H32	0,4987	0,3643	1,0432	2,58
H33A	0,6271	0,4643	1,0408	2,86
H33B	0,5494	0,4505	1,0762	2,86
H34A	0,5654	0,4498	0,9849	2,94
H34B	0,4856	0,3986	0,9745	2,94
H35A	0,5688	0,4309	0,9186	3,12
H35B	0,6795	0,4176	0,9371	3,12
H36A	0,6415	0,2614	0,9414	3,22
H36B	0,7242	0,3108	0,9524	3,22
H37A	0,5238	0,3013	0,9859	2,9
H37B	0,6288	0,2817	1,0065	2,9
H38A	0,6581	0,2937	0,8772	4,11
H38B	0,731	0,3478	0,8877	4,11
H39A	0,6137	0,4124	0,8588	6,38
H39B	0,5385	0,3588	0,8491	6,38
H39C	0,649	0,3636	0,8289	6,38
H41	0,3108	0,3727	0,858	3,77
H44	0,1337	0,236	0,783	4,07
H45	0,1411	0,2228	0,8484	3,4
H46A	0,2045	0,2823	0,7254	5,06
H46B	0,265	0,343	0,7291	5,06
H47	0,1125	0,3603	0,6981	4,55
H49A	0,206	0,5174	0,7666	5,5
H49B	0,1705	0,5434	0,7266	5,5
H50	0,0538	0,396	0,7962	3,91
H51A	-0,1248	0,4001	0,7843	4
H51B	-0,1053	0,4258	0,7426	4
H53A	-0,0974	0,5379	0,7446	4,72
H53B	-0,027	0,5055	0,7135	4,72
H54	0,0101	0,6274	0,7286	5,01
H55A	-0,0337	0,5699	0,6604	5,45
H55B	-0,0019	0,6392	0,6653	5,45
H57A	-0,1085	0,5462	0,8731	4,66
H57B	-0,0708	0,6114	0,8643	4,66
H59	-0,0378	0,6393	0,9292	4,45
H60	0,0638	0,6338	0,9835	5,63
H61	0,1859	0,56	0,9896	5,85

H62	0,2118	0,4931	0,9413	5,02
H63	0,1108	0,4983	0,8868	4,1
H64A	-0,1724	0,2804	0,7271	5,17
H64B	-0,2266	0,3323	0,75	5,17
H66	-0,2698	0,2045	0,7622	6,02
H67	-0,2926	0,1537	0,8199	6,35
H68	-0,1933	0,1813	0,8725	4,56
H70A	-0,0472	0,2202	0,9256	4,01
H70B	-0,1552	0,2569	0,9235	4,01
H71	0,0511	0,3053	0,9329	3,69
H72A	-0,0874	0,3582	0,8777	3,95
H72B	0,0335	0,3407	0,8709	3,95
H73A	-0,0295	0,4262	0,9246	3,44
H73B	0,0526	0,4048	0,9557	3,44
H74A	-0,0331	0,4902	0,978	3,69
H74B	-0,1428	0,4584	0,9736	3,69
H75A	-0,1048	0,352	1,0453	3,37
H75B	-0,1868	0,3741	1,0143	3,37
H76A	0,0092	0,3227	0,9966	3,16
H76B	-0,0997	0,2904	0,9914	3,16
H77A	-0,0921	0,4475	1,0734	4,3
H77B	-0,1697	0,4775	1,0438	4,3
H78A	-0,0394	0,5439	1,0261	5,9
H78B	0,0381	0,514	1,0556	5,9
H78C	-0,0615	0,5483	1,0707	5,9
H80	-0,2334	0,1951	0,6974	5,72
H81A	-0,1421	0,2186	0,6254	7,36
H81B	-0,153	0,2649	0,6592	7,36
H81C	-0,254	0,2409	0,6382	7,36
H82A	-0,251	0,0981	0,6773	9,25
H82B	-0,2044	0,1145	0,6365	9,25
H82C	-0,3139	0,1403	0,6493	9,25
H83	0,2121	0,7108	1,0928	17,04
H84A	0,2873	0,8026	1,1466	19,21
H84B	0,3538	0,7457	1,1365	19,21
H84C	0,2495	0,7395	1,1606	19,21
H85A	0,0801	0,7793	1,0772	14,65
H85B	0,1217	0,8227	1,1095	14,65
H85C	0,0705	0,7616	1,1211	14,65

Ví dụ thử nghiệm 1: Dò tín hiệu Wnt

pcDNA3.1(+) (invitrogen) được phân cắt bằng enzym giới hạn BglII và NotI, và đoạn nối BEHKS có trình tự được thể hiện dưới đây (chứa các vị trí enzym giới hạn BglII, EcoRI, HindIII, KpnI, SacI và NotI) được chèn vào đó, từ đó tạo ra plasmit pNeo-HKS.

BEHKS-F 5'-gatctgaattcaagcttctcgagggtacctctagagagctcg-3' (SEQ ID NO: 1)

BEHKS-R 5'-ggccgcgagctctctagaggtaccctcgagaagcttgaattca-3' (SEQ ID NO: 2)

Tiếp theo, đoạn có chiều dài khoảng 2700 bp (chứa trình tự đáp ứng Wnt và gen luciferaza), mà được tạo ra bằng cách phân cắt từ TOPglow plasmit chứa trong bộ TOPglow/FOPglow TCF Reporter Kit (upstate Catalog#17-366) với enzym giới hạn HindIII và KpnI, được chèn vào giữa HindIII và KpnI trong pNeo-HKS, từ đó tạo ra plasmit pNeo-TOP. Plasmit pNeo-TOP được đưa vào chủng tế bào thận chiết xuất từ thai người HEK293, sau đó hợp chất được chọn sử dụng G418, và sau đó chủng dòng tế bào được thiết lập bằng phương pháp pha loãng giới hạn. Chủng dòng tế bào được đưa vào thử nghiệm dò tín hiệu Wnt.

Chủng dòng tế bào được cấy truyền trong môi trường nuôi cấy giàu glucoza D-MEM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) chứa 10% FBS, và các tế bào trong pha tăng trưởng được sử dụng trong thử nghiệm. Các tế bào được gom bằng cách sử dụng trypsin-EDTA, số tế bào được đếm, và sau đó các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy giàu glucoza D-MEM chứa 10% FBS để số tế bào thành 2×10^5 tế bào/mL. Huyền phù tế bào được thêm vào đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng (Greiner Bio-One Co., Ltd., số sản phẩm: 655083) với lượng bằng 0,1 mL/giếng và sau đó được nuôi cấy qua đêm trong lò ủ 5% CO₂ (37°C). Sau khi nuôi cấy, chất để thử nghiệm, mà đã hòa tan trong DMSO, được pha loãng với môi trường nuôi cấy giàu glucoza D-MEM chứa 10% FBS và 80 mM LiCl để tạo ra dung dịch mẫu. Dung dịch mẫu (0,1 mL) được thêm vào mỗi giếng và sau đó được nuôi cấy trong lò ủ CO₂ 5% (37°C) qua đêm. Sáu giờ sau khi thêm dung dịch mẫu, chất nổi trên mặt được loại khỏi mỗi giếng, và sau đó 50 µL chất nền Bright-GloTM Luciferaza (Promega, số sản phẩm: E2620) được thêm vào đó. Tấm được đặt lên thiết bị trộn tấm trong vài giây, và sau đó phát xạ ánh sáng từ mỗi giếng được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc tấm EnVisionTM Multilabel (PerkinElmer Co., Ltd.). Tỷ lệ hoạt hóa tín hiệu Wnt (%) của mỗi giếng được xác định, và nồng độ (IC₅₀) cần để ức chế hoạt tính tín hiệu Wnt của chất nền mong muốn ở 50% được tính toán, trong đó độ sáng của giếng mà dung dịch mẫu không được thêm vào đó và LiCl được thêm được xác định bằng 100% hoạt tính tín hiệu Wnt và độ sáng của giếng mà hoặc là dung dịch mẫu hoặc LiCl không được thêm vào được xác định bằng 0% hoạt tính tín hiệu Wnt. Từ các kết quả của thử nghiệm, chứng minh được rằng hợp chất theo sáng chế đã ức chế tín hiệu Wnt và có thể áp dụng làm tác nhân chữa bệnh đối với các bệnh bao gồm ung thư và chứng viêm.

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá tính ổn định chuyển hóa

Chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO sao cho nồng độ dung dịch thu được bằng 20 mM, và dung dịch được pha loãng với DMSO sao cho nồng độ dung dịch thu được bằng 1 mM. Tính ổn định chuyển hóa của chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách sử dụng

vi lập thể gan người (HLM) trong đó gan người có tụ máu. Dung dịch đệm thử nghiệm chứa 0,2 mg/mL HLM, dung dịch đệm phosphat kali 0,1 M (pH 7,4), 0,1 mM EDTA, 0,33 mM NADP⁺, 8 mM glucoza-6-phosphat, 0,1 U/ mL glucoza-6-phosphat dehydroaza, 6mM MgCl₂, 0,1 μ M chất thử nghiệm (nồng độ cuối trong DMSO: 0,01%) trong 0,15 mL thể tích ủ cuối. Mười lăm phút sau khi bắt đầu phản ứng ở 37°C, 0,15 mL dung dịch trộn lẫn axetonitril/metanol (7 : 3, theo thể tích) được thêm vào dung dịch để kết thúc phản ứng. Sau khi ly tâm, chất nổi trên mặt thu được được phân tích bằng LC-MSMS, vùng đỉnh được so sánh có hoặc không tạo ra NADPH, và tỷ lệ cặn của chất thử nghiệm được tính toán.

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá độ tan

0,25 mL dung dịch thử nghiệm đề cập dưới đây được thêm 2,5 μ L dung dịch DMSO có nồng độ hợp chất bằng 20 mM. Dung dịch thu được được lắc ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 phút (các điều kiện lắc là như đề cập dưới đây). Tiếp theo, chất nổi trên mặt được gom bằng cách lọc hút dưới áp suất giảm. Dung dịch DMSO có nồng độ hợp chất bằng 200 μ M được dùng làm dung dịch chuẩn, và nồng độ của hợp chất trong dịch lọc mà được định lượng bằng phương pháp HPLC-UV được dùng là độ tan (được làm tròn tổng số). Trong đánh giá này, do giá trị 200 μ M trở thành giới hạn hoạt động trên, tất cả các giá trị định lượng lớn hơn 200 μ M được xem là 200 μ M.

Dung dịch thử nghiệm: GIBCO (nhãn hiệu đăng ký) muối đệm phosphat Dulbecco (pH 7, Life Technologies Corporation)

Các điều kiện lắc: thiết bị lắc vi tấm N-704 (Nissinrika Corporation), tốc độ 6

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm PAMPA (thử nghiệm độ thấm qua màng nhân tạo song song)

Dung dịch thử nghiệm (xem dưới đây) được khuấy trong khi lắc ở nhiệt độ phòng trong khoảng 5 giờ sử dụng tấm PAMPA 96 giếng (BD Biosciences) trong đó lipid được bao trước lên màng polyvinyliden florua (PVDF) để đánh giá hệ số thấm qua màng P_e (cm/s) của mỗi hợp chất được hòa tan trong dung dịch thử nghiệm (nồng độ: khoảng 200 μ M) khi chuyển hợp chất từ bên cho sang bên nhận qua màng lipid. Giá trị P_e được tính toán theo các phương trình 1 và 2, và nồng độ của hợp chất ở bên cho và bên nhận được đo bằng phương pháp HPLC-UV. Trong 0,3 mL dung dịch thử nghiệm ở bên cho chứa khoảng 1% (thể tích/thể tích) DMSO, do 3 μ L dung dịch DMSO chứa hợp chất ở nồng độ bằng 20 mM được thêm vào dung dịch thử nghiệm.

Dung dịch thử nghiệm: dung dịch đệm phosphat có giá trị pH bằng 6,8 (90 mM phosphat, 48 mM NaCl, 5,4 mM KCl)

Các điều kiện khuấy: thiết bị đa lắc MS-300 (AS ONE Corporation), 350 rpm

$$P_e = \frac{-\ln[1 - C_A(t)/C_{\text{cân bằng}}]}{A * (1/V_D + 1/V_A) * t} \quad (\text{đương lượng 1})$$

$$C_{\text{cân bằng}} = \frac{C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A}{V_D + V_A} \quad (\text{đương lượng 2})$$

$C_D(t)$: hợp chất nồng độ trong giếng cho ở thời gian t

$C_A(t)$: hợp chất nồng độ trong giếng nhận ở thời gian t

V_D : thể tích giếng cho (0,3 mL)

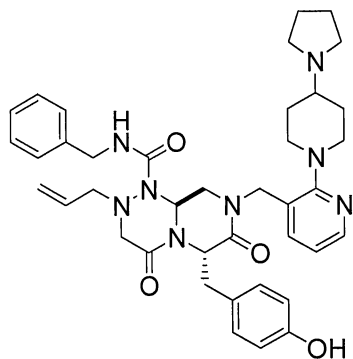
V_A : thể tích giếng nhận (0,2 mL)

A : diện tích lọc (0,3 cm²)

Hợp chất số 199 trong bảng 3 trong tài liệu sáng chế 1 được sử dụng trong ví dụ so sánh 1 và hợp chất được mô tả trong các ví dụ I-5 và I-7 trong tài liệu sáng chế 3 được sử dụng trong các ví dụ so sánh 2 và 3, tương ứng, và các kết quả của thử nghiệm về các hợp chất này được thể hiện.

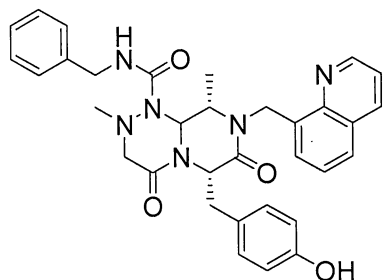
[Ví dụ so sánh 1]

(6S,9aS)-N-Benzyl-6-(4-hydroxybenzyl)-4,7-dioxo-8-((2-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



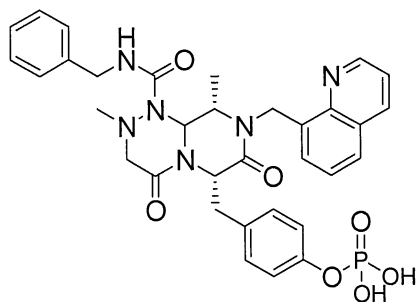
[Ví dụ so sánh 2]

(6S,9S)-N-Benzyl-6-(4-hydroxybenzyl)-2,9-dimethyl-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ylmethyl)octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit



[Ví dụ so sánh 3]

4-(((6S,9S)-1-(Benzylcarbamoyl)-2,9-dimethyl-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ylmethyl)octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)phenyl dihydro phosphat



Các kết quả của thử nghiệm về hợp chất trong các ví dụ, các ví dụ tham khảo và các ví dụ so sánh trong các ví dụ thử nghiệm 1 đến 4 được thể hiện trong bảng 4.

[Bảng 4]

	ví dụ thử nghiệm 1 IC ₅₀ (?M)	ví dụ thử nghiệm 2 (%)	ví dụ thử nghiệm 3 (?M)	ví dụ thử nghiệm 4 Pe (×10 ⁻⁶ cm/sec)
ví dụ tham khảo 1	0,06	47	197	2,01
ví dụ tham khảo 2	0,29	58	200	1,32
ví dụ tham khảo 3	0,15	54	200	1,33
ví dụ tham khảo 4	0,06	44	199	2,03
ví dụ tham khảo 5	0,082	39	200	1,18
ví dụ tham khảo 6	0,25	55	195	1,27
ví dụ tham khảo 7	0,095	29	189	2,77
ví dụ tham khảo 8	0,2	40	195	2,3
ví dụ tham khảo 9	0,15	34	194	1,38
ví dụ tham khảo 10	0,044	28	184	3,75
ví dụ tham khảo 11	0,039	26	192	2,55
ví dụ tham khảo 12	0,096	38	188	0,87
ví dụ tham khảo 13	0,14	56	200	0,52
ví dụ tham khảo 14	0,27	69	197	0,39
ví dụ tham khảo 15	0,075	45	195	2,38
ví dụ tham khảo 16	0,22	63	197	0,51
ví dụ tham khảo 17	0,21	60	195	0,89
ví dụ tham khảo 18	0,32	37	200	1,13
ví dụ tham khảo 19	0,23	30	200	0,91
ví dụ tham khảo 20	0,061	23	197	2,17
ví dụ tham khảo 21	0,063	23	200	1,47
ví dụ tham khảo 22	0,18	43	200	0,57
ví dụ tham khảo 23	0,19	38	195	0,43
ví dụ tham khảo 24	0,077	26	200	1,91
ví dụ tham khảo 1	0,24	54	193	0,62
ví dụ tham khảo 2	0,33	51	195	0,65
ví dụ tham khảo 3	0,11	50	199	0,55
ví dụ tham khảo 4	0,15	34	198	0,68
ví dụ tham khảo 5	0,13	22	181	2,25
ví dụ tham khảo 6	0,19	28	190	1,7
ví dụ tham khảo 25	0,18			
ví dụ tham khảo 26	1,19			
ví dụ tham khảo 27	0,4	57	199	1,04
ví dụ tham khảo 28	0,38	55	198	0,95
ví dụ tham khảo 29	0,47	63	200	
ví dụ so sánh 1	23,2	52,9	97	1,34
ví dụ so sánh 2	0,33	0,6	122	0,85
ví dụ so sánh 3				

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá độ tan (các ví dụ 25 và 26)

Khoảng 10 mg mẫu được cân chính xác và đặt vào ống nghiệm polypropylen 10-mL, dung dịch thử nghiệm được thể hiện dưới đây được thêm vào đó từng phần (0,1 mL)

đến khi mẫu được hòa tan hoàn toàn. Khi dung dịch thử nghiệm được thêm, dung dịch trộn lẫn được khuấy gián đoạn trong khoảng từ khoảng 30 giây đến 3 phút sử dụng thiết bị trộn Vortex mỗi lần dung dịch thử nghiệm được thêm. Độ tan (mM) của mẫu được tính toán từ lượng thêm của dung dịch thử nghiệm cần thiết đến khi sự có mặt của vật liệu rắn bất kỳ không quan sát thấy bằng mắt thường.

Dung dịch thử nghiệm: GIBCO (nhãn hiệu đăng ký) (muối đệm phosphat Dulbecco có giá trị pH bằng 7, Invitrogen Corporation)

Các giá trị độ tan của các ví dụ 25 và 26 được thể hiện trong bảng 5.

[Bảng 5]

Các ví dụ	Độ tan
25	124 mM hoặc hơn
26	42 mM hoặc hơn và ít hơn 62 mM

Ví dụ thử nghiệm 6: Hiệu quả thoái hóa polyp ruột non ở chuột APC^{Min/+}

Gen APC (gen đa polyp tuyến), nhân tố điều chỉnh suy biến tín hiệu Wnt, được gọi là “gen triệt ung thư đại trực tràng” và là gen gây ra polyp tuyến di truyền. Nếu đột biến xảy ra trong gen APC, tế bào niêm mạc đại trực tràng bắt đầu sinh sôi ngoài dự kiến để tạo thành polyp đại trực tràng mà có thể gọi là thương tổn trước ung thư. Do đó, được biết là gen có vị trí quan trọng trong giai đoạn bắt đầu của quy trình khởi phát ung thư đại trực tràng.

Trong chuột mà gen APC bị đột biến (chuột APC^{Min/+}), nhiều polyp được phát triển trong vùng ruột giống như bệnh nhân polyp tuyến di truyền. Do đó, chuột hữu dụng để làm rõ cơ chế khởi phát hoặc xâm nhập của ung thư trên cơ sở tín hiệu WNT, và là mô hình tiêu chuẩn được sử dụng trong các nghiên cứu về việc phòng bệnh, chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng.

Chuột APC^{Min/+} (C57BL/6J-APC<Min>/J Hetero, con cái, Sunplanet Co., Ltd.) được tạo nhóm sao cho trung bình trọng lượng cơ thể chuột trong nhóm là gần như giống nhóm khác vào ngày cho dùng thứ nhất. Chất phân tích được điều chế bằng cách hòa tan chất thử nghiệm (hợp chất ví dụ) trong HCl 0,1 N sao cho nồng độ bằng nồng độ cho dùng mong muốn, và sau đó được lưu trữ trong tủ lạnh ở 4°C. Đối với nhóm đối chứng (chất dẫn thuốc), dung môi cho dùng được cho dùng theo đường miệng dưới cùng điều kiện như vật liệu thử nghiệm. Chất phân tích được cho dùng liên tục qua đường miệng với liều dùng bằng 50 mg/kg và 75 mg/kg hai lần mỗi ngày trong 4 ngày, và ba ngày sau nghỉ dùng thuốc. Quy trình này được xác định là một chu kỳ, và việc cho dùng được thực hiện trong 16 ngày tắt cả (tức là, 4 ngày × 4 chu kỳ). Thử nghiệm được thực hiện trên 6 đến 7 chuột mỗi nhóm. Liên quan đến mỗi trong số các nhóm đối chứng và nhóm dùng chất thử nghiệm, giá trị trọng lượng cơ thể vào ngày cuối cùng so với trọng lượng cơ thể vào ngày đầu tiên (tức là, trọng

lượng cơ thể tương đối: RBW) được tính toán. Nhóm dùng chất thử nghiệm mà (RBW của nhóm dùng chất thử nghiệm)/(RBW của nhóm đối chứng) bằng 0,8 hoặc hơn được xác định là nhóm có thể cho dùng an toàn. Liên quan đến nhóm dùng chất thử nghiệm, số lượng polyp thực tế sau khi cho dùng chất thử nghiệm và lỗi tiêu chuẩn của số lượng thực tế so với số lượng polyp tổng đối chứng vào ngày cuối cùng (tức là, ngày thứ 25 tính từ ngày cho dùng thứ nhất) được thể hiện trên Fig.1. Trong thử nghiệm này, polyp được hình thành trong ruột non và ruột kết được tính. Phân tích thống kê (thử nghiệm Dunnett) của nhóm dùng chất thử nghiệm so với nhóm đối chứng được thực hiện, và giá trị P được báo cáo.

Ví dụ thử nghiệm 7: Hiệu quả chống khối u ở mô hình cấy dưới da K562 người

Điều chế chủng tế bào bệnh bạch cầu myeloid mạn tính ở người K562 (mà đã được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy lỏng RPMI-1640 được bổ sung 10% FBS và penixilin/streptomycin) mà được điều chế bằng PBS (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; Cat# 045-29795) mà mật độ bằng 2×10^8 tế bào/mL được trộn với MATRIGEL (BD Bioscience, Cat#: 354234) với tỷ lệ trộn bằng 1 : 1, từ đó điều chế huyền phù tế bào có mật độ bằng 1×10^8 tế bào/mL. Huyền phù tế bào thu được được cấy dưới da vào sườn phải của mỗi trong số các chuột trụi lông sáu tuần tuổi (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, con cái, Charles River Laboratories Japan) với liều dùng bằng 100 μ L. Bảy ngày sau khi cấy, đường kính ngắn hơn và đường kính dài hơn của khối u được đo bằng thước kẹp hiển thị số điện tử (Digimatic TM Caliper, Mitutoyo Corporation) để tính toán thể tích khối u theo phương trình sau đây.

$$\text{Thể tích khối u (mm}^3\text{)} = (\text{đường kính dài hơn (mm)}) \times (\text{đường kính ngắn hơn (mm)}) \times (\text{đường kính ngắn hơn (mm)})/2$$

Chuột được chia nhóm theo giá trị trung bình của thể tích khối u ở chuột trong nhóm, mà được xác định trên cơ sở thể tích khối u vào ngày cho dùng thứ nhất. Chất phân tích được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất ví dụ trong HCl 0,1 N sao cho lượng liều dùng bằng 10 mL/kg. Dung dịch cho dùng Dasatinib được điều chế bằng cách hòa tan Dasatinib, Free Base (LC Laboratories, Catalo số: D-3307) trong dung dịch nước trung cất Otsuka 1 : 1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Cat#: 1324) và PROPYLENE GLYCOL (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat#: 164-04996) sao cho liều dùng bằng 10 mL/kg. hợp chất ví dụ được cho dùng theo đường miệng liên tục trong 5 ngày bắt đầu từ ngày thứ nhất khi cho dùng thành hai liều chia mỗi ngày (bid). Dasatinib được cho dùng theo đường miệng mỗi lần một ngày (qd) trong 5 ngày liên tục, và nghỉ thuốc hai ngày sau được thiết lập. Quy trình này được xác định là một chu kỳ, và việc cho dùng được thực hiện thành hai chu kỳ tất cả. Nhóm đối chứng là nhóm mà hợp chất ví dụ bất kỳ được cho dùng. Trong thử nghiệm, một nhóm bao gồm 9 đến 10 chuột. Liên quan đến nhóm đối chứng, nhóm mà chỉ cho dùng hợp chất ví dụ, nhóm mà chỉ cho dùng Dasatinib, và nhóm mà cho dùng cả hợp chất ví dụ và Dasatinib

(sau đây gọi là ‘nhóm cho dùng kết hợp’), thể tích khối u và trọng lượng cơ thể được đo qua thời gian trong khoảng từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 28. Liên quan đến nhóm đối chứng và nhóm mà chỉ cho dùng hợp chất ví dụ, việc đo được thực hiện trong khoảng từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 11. Trong mỗi lần đo, thể tích khối u (thể tích khối u tương đối: RTV) và trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể tương đối: RBW) được tính theo các giá trị cho ngày thứ nhất, và các đồ thị được xác định cho khoảng thời gian từ ngày cho dùng thứ nhất đến ngày thứ 28 được thể hiện trên các Fig.2 và Fig.3. Ngoài ra, phân tích thống kê (thử nghiệm Dunnett) được thực hiện lên nhóm mà cho dùng cả hợp chất ví dụ và Dasatinib so với nhóm chỉ cho dùng Dasatinib sử dụng giá trị RTV vào ngày 28, và nhóm mà giá trị P bằng 0,05 hoặc nhỏ hơn được đánh dấu sao (*). Ngoài ra, số lượng các cá thể trong đó khối u không quan sát được bằng mắt thường và rất nhỏ (tức là, có khối u không rõ ràng) vào ngày 28 cũng được thể hiện trong bảng 6. Vào thời điểm này, phân tích thống kê (thử nghiệm Fisher) được thực hiện trên nhóm mà cho dùng cả hợp chất ví dụ và Dasatinib so với nhóm chỉ cho dùng Dasatinib, và nhóm mà giá trị P bằng 0,05 hoặc nhỏ hơn được đánh dấu sao (*) và nhóm trong đó giá trị P bằng 0,01 hoặc nhỏ hơn được đánh dấu các dấu sao (***)

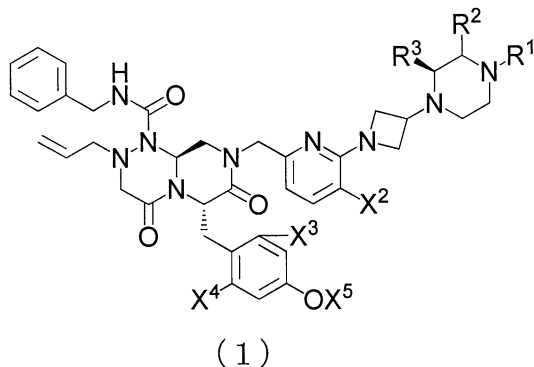
[Bảng 6]

Hợp chất cho dùng	số lượng các cá thể trong đó khối u không quan sát được bằng mắt thường / tổng số chuột
Đối chứng	0/10
Dasatinib 5mg/kg	0/9
Dasatinib 5mg/kg + Hợp chất của ví dụ 1 75mg/kg	10/10***
Dasatinib 5mg/kg + Hợp chất của ví dụ 1 50mg/kg	9/10***
Dasatinib 5mg/kg + Hợp chất của ví dụ 1 35mg/kg	6/10*

Danh mục trình tự

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl; R^2 và R^3 là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl; X^2 , X^3 và X^4 là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen; và X^5 là nguyên tử hydro hoặc $-P(=O)(OH)_2$.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó R^1 là nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm isopropyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó R^2 và R^3 là giống hoặc khác nhau và mỗi chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó X^2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó X^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó X^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được chọn từ:

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamid,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((5-flo-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((5-flo-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3S)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-(3-((3R)-4-etyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 (6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)-5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,
 4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)-3-flophenyl dihydro phosphat, và
 4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)phenyl dihydro phosphat.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được chọn từ:

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((5-flo-6-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-8-((6-(3-(4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)methyl)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-(3-((3S)-4-ethyl-3-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

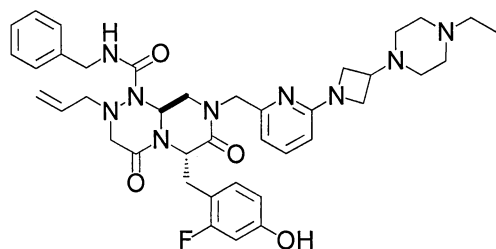
(6S,9aS)-N-benzyl-8-((6-3-((3R)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

(6S,9aS)-N-benzyl-6-((2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-3-((3S)-4-etyl-3-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit,

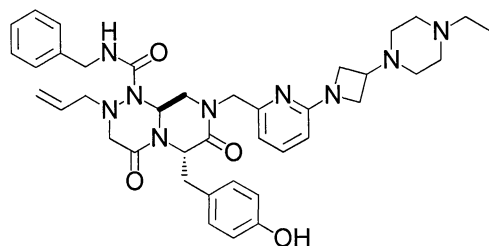
4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoil)-8-((6-3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)-3-flophenyl dihydro phosphat, và

4-(((6S,9aS)-1-(benzylcarbamoil)-8-((6-3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)metyl)phenyl dihydro phosphat.

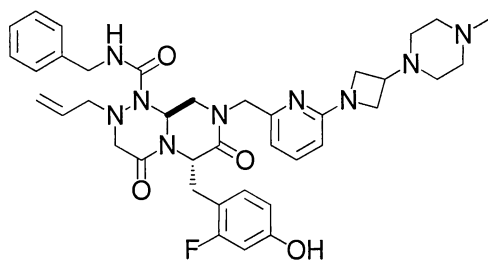
9. (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



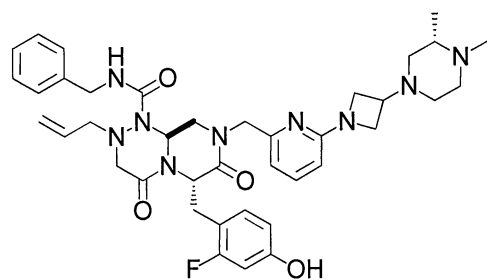
10. (6S,9aS)-N-Benzyl-8-((6-3-(4-etyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((4-hydroxyphenyl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



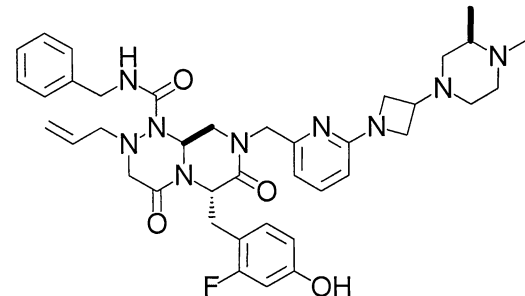
11. (6S,9aS)-N-Benzyl-6-((2-flo-4-hydroxyphenyl)metyl)-8-((6-3-(4-metyl piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



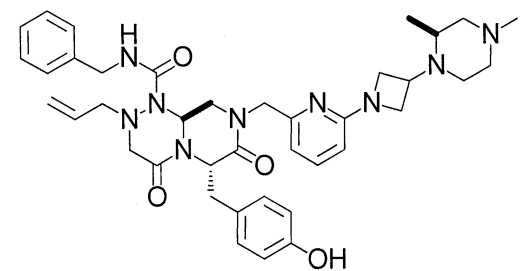
12. (6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



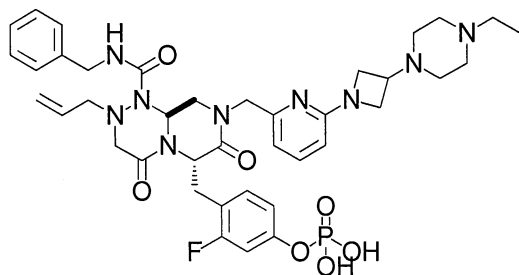
13. (6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



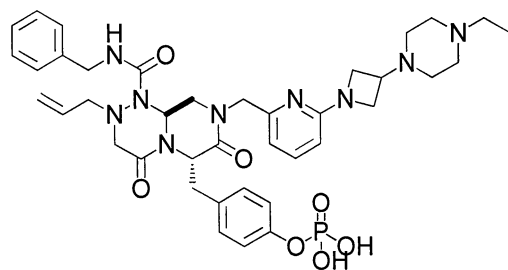
14. (6S,9aS)-N-Benzyl-8-(((6-(3-((2S)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng:



15. 4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)-3-flophenyl dihydro phosphat hoặc muối được dụng của chúng:



16. 4-(((6S,9aS)-1-(Benzylcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-yl)methyl)phenyl dihydro phosphat hoặc muối được dụng của chúng:



17. Chế phẩm được chứa hợp chất hoặc muối được dụng của chúng theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

- <110> Eisai R&D Management Co. Ltd.
PRISM Pharma Co.,Ltd.
- <120> Hợp chất (6S,9aS)-N-Benzyl-6-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-4,7-dioxo-8-
({6-[3-(piperazin-1-yl)azetidin-1-yl]pyridin-2-yl)methyl}-2-(prop-2-en-1-
yl)-octahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamit
- <130> FP14-0590-00
- <150> JP 2013-267687
- <151> 2013-12-25
- <160> 2
- <170> PatentIn phiên bản 3.1
- <210> 1
- <211> 43
- <212> ADN
- <213> Nhân tạo
- <220>
- <223> BEHKS-F
- <400> 1
gatctgaatt caagcttctc gagggtagct ctagagagct cgc 43
- <210> 2
- <211> 43
- <212> DNA
- <213> Artificial
- <220>
- <223> BEHKS-R
- <400> 2
ggccgcgagc tctctagagg taccctcgag aagcttgaat tca 43

Fig.1

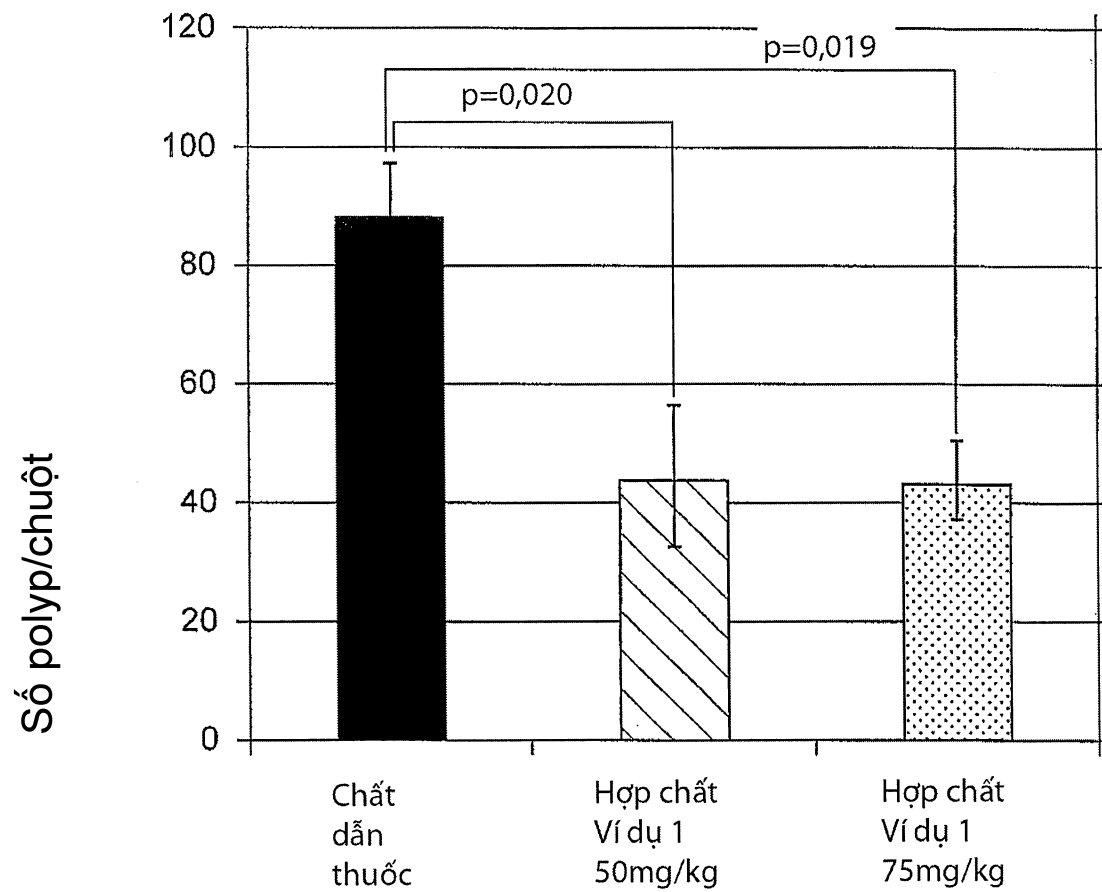


Fig.2

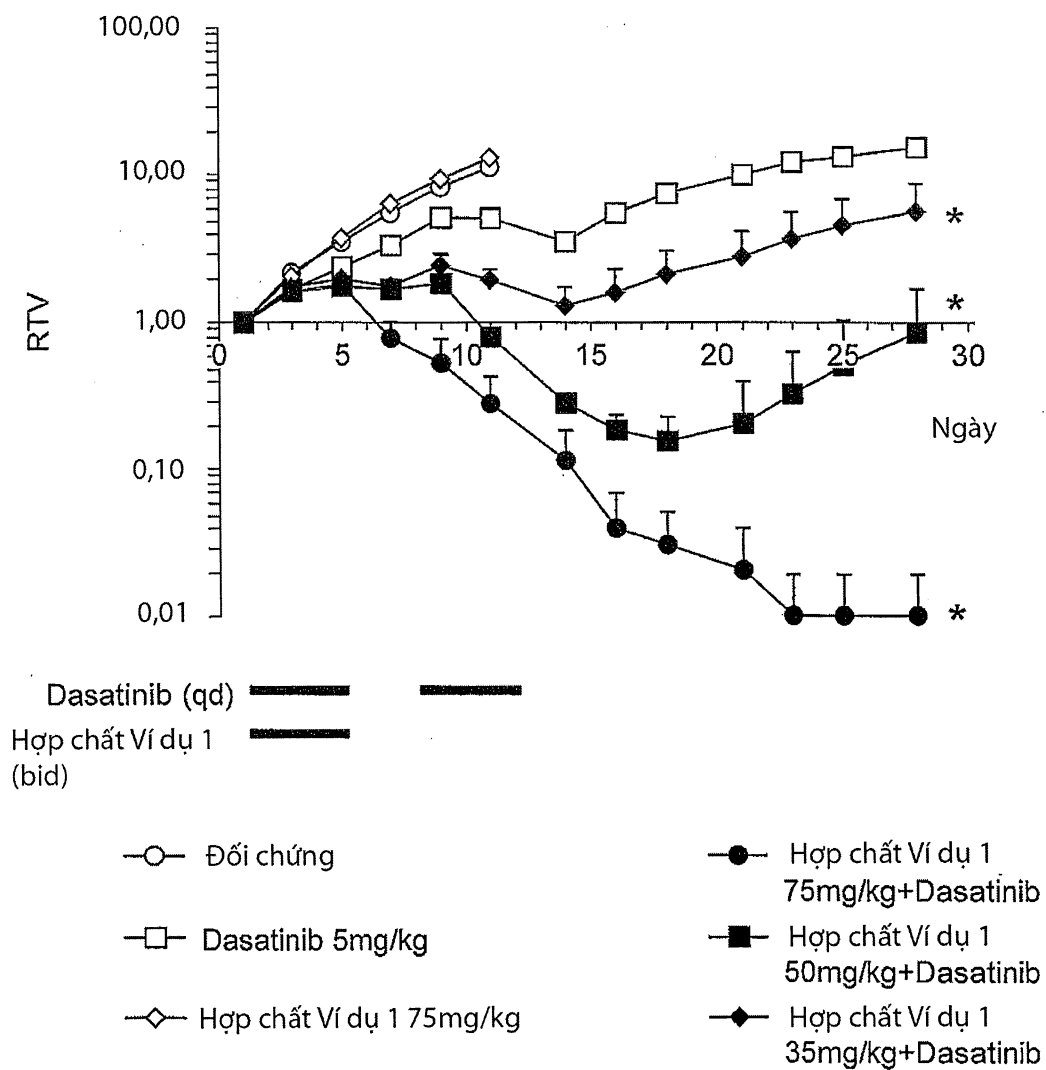


Fig.3

