



(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) 
1-0021201

(51)⁷ **C07D 213/73, 213/84, 213/38, 213/65, (13) B**
333/58, 413/04, 241/12, 213/12, 213/61,
307/80, 213/36, A61K 31/343, 31/381,
31/44, 31/47, 31/505, C07D 217/16

(21) 1-2015-01748

(22) 08.11.2013

(86) PCT/US2013/069056 08.11.2013

(87) WO2014/074775 15.05.2014

(30) 61/724,337 09.11.2012 US

(45) 25.06.2019 375

(43) 25.11.2015 332

(73) JACOBUS PHARMACEUTICAL COMPANY, INC. (US)

37 Cleveland Lane, P.O. Box 5290, Princeton, NJ 08540, United States of America

(72) HEFFERNAN, Gavin, David (US), JACOBUS, David, Penman (US), SAIONZ, Kurt, William (US), SCHIEHSER, Guy, Alan (US), SHIEH, Hong-Ming (US), ZHAO, Wenyi (US)

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

(54) **HỢP CHẤT HETEROARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng chống bệnh sốt rét và các hợp chất này để sử dụng chống lại động vật nguyên sinh thuộc giống Plasmodium, bao gồm các chủng Plasmodia kháng thuốc. Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm chứa các hợp chất này và quy trình điều chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất chống sốt rét để chống lại động vật nguyên sinh thuộc giống *Plasmodium*, bao gồm các chủng *Plasmodia* kháng thuốc. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và quy trình điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sốt rét là một bệnh sốt nhiễm trùng bị gây ra bởi động vật nguyên sinh thuộc giống *Plasmodium*, ký sinh trong các tế bào hồng cầu, và lây truyền thông qua các vết đốt của muỗi bị nhiễm ký sinh trùng thuộc giống *Anopheles*. Bệnh này đặc trưng bởi các cơn ớn lạnh, sốt, và đổ mồ hôi, xuất hiện theo đợt phụ thuộc vào thời gian cần thiết để các ký sinh trùng phát triển thể hệ mới trong cơ thể. Sau khi hồi phục khỏi cơn cấp tính, bệnh này có xu hướng trở thành mạn tính với các lần tái phát không thường xuyên. Có bốn loài gây bệnh ở người là *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) và *Plasmodium ovale* (*P. ovale*).

Trong số nhiều dạng bệnh sốt rét khác nhau ở người, bệnh sốt rét gây ra bởi *P. falciparum*, được đặc trưng bởi các triệu chứng toàn thân nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong, gây ra phần lớn các ca tử vong ở người. *P. falciparum* nguy hiểm ở chỗ nó không chỉ tiêu hóa hemoglobin của tế bào hồng cầu mà còn làm thay đổi tính chất kết dính của tế bào mà nó cư ngụ, làm cho tế bào này dính vào các thành của mạch máu. Điều này trở lên nguy hiểm khi các tế bào máu bị nhiễm ký sinh trùng dính vào các mạch máu, gây tắc dòng máu. Bệnh này phổ biến ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới của thế giới bao gồm vùng Amazon của Brazil, Đông và Nam Mỹ, và Đông Nam Á. Theo báo cáo năm 2011 của Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization) thì có 216 triệu ca bệnh sốt rét vào năm 2010 và 81% trong số đó thuộc vùng Châu Phi. Theo ước tính, có 655.000 ca tử vong liên quan đến bệnh sốt rét vào năm 2010 với 86% bệnh nhân là trẻ em dưới 5 tuổi.

Bệnh sốt rét đã được điều trị bằng nhiều thuốc khác nhau trong những năm gần đây, kể cả bằng thuốc kết hợp. Tuy nhiên, sự xuất hiện các chủng gây bệnh sốt rét

kháng thuốc đã trở thành vấn đề đáng chú ý trong việc điều trị bệnh sốt rét. WHO đề nghị artemisinin kết hợp với các nhóm thuốc chống sốt rét khác (liệu pháp điều trị phối hợp dựa trên artemisinin (artemisinin-based combination therapies - ACT)) là liệu pháp điều trị hàng đầu cho bệnh sốt rét do *P. falciparum* gây ra. Sự xuất hiện của *P. falciparum* kháng artemisinin, đã được xác nhận ở biên giới giữa Campuchia và Thái Lan vào năm 2009 và nghi ngờ ở một số vùng thuộc Myanmar và Việt Nam, làm tăng thêm nhu cầu đối với các thuốc điều trị bệnh sốt rét mới thuộc nhóm chất hóa học mới.

Kể từ công trình đầu tiên của Burckhalter (Burckhalter, J. H., et al, J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1894-1901 và J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363-1373), aminoalkyl phenol đã được nghiên cứu chuyên sâu làm thuốc chống sốt rét (xem tài liệu: Wiselogle, F. Y., Ed.; Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945, Vols. I and II, Edwards Bros., Ann Arbor, Mich., và Duncan, W.G., et al, J. Med. Chem. 1969, 12, 711-712). Việc tối ưu hóa khuôn mẫu đầu tiên α -(dialkylamino)-o-cresol dẫn tới việc xác định được WR-194,965 (Schmidt, L. FL, et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1978, 14, 672-679, Peters, W., et al, Annals of Tropical Medicine & Parasitology 1984, 78, 561-565, và 1984, 78, 567-579) mà đã lập được profin trong các thử nghiệm lâm sàng trên người (Karle, J. M., et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988, 32, 540-546). Các cải biến khác bao gồm cộng nhóm 4-aminoquinolin có hoạt tính chống bệnh sốt rét vào khuôn mẫu aminoalkyl phenol và dẫn tới việc xác định được các hợp chất chống bệnh sốt rét như amodiaquin (Burckhalter, J. FL, et al, J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363-1373) và tebuquin (Werbel, L. M., et al, J. Med. Chem. 1986, 29, 924-939). Gần đây, 2-aminoalkylphenol được thế ở hai vị trí 3,5 có hoạt tính chống bệnh sốt rét đã được báo cáo (patent Mỹ số 7,589, 127, được cấp ngày 15/9/2009 và Powles, M. A., et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012, 56, 2414-2419).

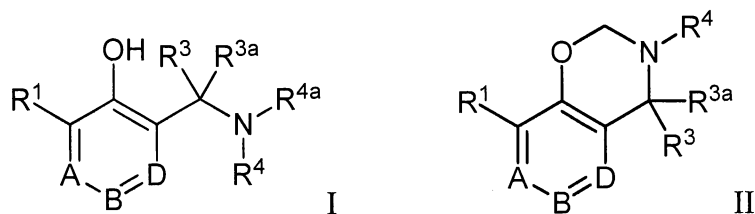
Do đó, vẫn cần các hợp chất chống bệnh sốt rét có hiệu lực đặc biệt, hoạt tính cao đối với các chủng kháng thuốc, có profin độ an toàn tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất và các chế phẩm dùng để điều trị bệnh sốt rét, bao gồm bệnh sốt rét kháng thuốc. Các hợp chất theo sáng chế là các chất kháng động vật nguyên sinh, có hiệu quả trên *in vitro* và *in vivo* để kháng động vật nguyên sinh

thuộc giống Plasmodium (*P. falciparum*, *P. bergeri*, v.v.), là tác nhân gây nhiễm chịu trách nhiệm về bệnh sốt rét.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I và Công thức II:



và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, và chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó

R^1 là heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

A, B và D độc lập là CH, CR^2 hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số A, B, hoặc D là CR^2 ;

R^2 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, halo, xyano, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{6-10} aryl, được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

R^3 và R^{3a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

R^4 và R^{4a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, $C_{1-10}alkC_{3-10}xycloalkyl$, hoặc $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$, trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc $C_{1-10}alkyl$; hoặc

R^4 và R^{4a} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng cacbon có thể tùy ý được thay thế bằng NR^6 , O, S, hoặc SO_2 , và trong đó nguyên tử vòng cacbon bất kỳ có thể được thế tùy ý bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

mỗi R^5 độc lập là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl; và

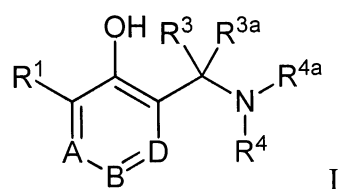
R^6 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc axetyl.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất nêu trên cũng như phương pháp điều chế chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn vào các sản phẩm, phương pháp, điều kiện, hoặc thông số cụ thể được mô tả và/hoặc được nêu ở đây, và thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ để mô tả các phương án cụ thể dưới dạng ví dụ và không được dự định để giới hạn đối tượng được yêu cầu bảo hộ. Tương tự, trừ khi có quy định cụ thể khác, phần mô tả bất kỳ chỉ dẫn tới cơ chế có thể hoặc kiểu tác động hoặc lý do cải tiến chỉ mang tính minh họa và sáng chế này không bị ràng buộc bởi tính chính xác hoặc không chính xác của cơ chế hoặc kiểu tác động hoặc lý do cải tiến bất kỳ được gợi ý ở đây.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



trong đó

R^1 là heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

A, B và D độc lập là CH, CR^2 hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số A, B, hoặc D là CR^2 ;

R^2 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, halo, xyano, C_{3-10} xycloalkyl, $-SO_2C_{1-10}$ alkyl, C_{6-10} aryl được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

R^3 và R^{3a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

R^4 và R^{4a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, hoặc

R^4 và R^{4a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl,

C_{1-10} alk C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-10} alkNR⁷R^{7a}, trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc C_{1-10} alkyl; hoặc

R^4 và R^{4a} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng cacbon có thể tùy ý được thay thế bằng NR^6 , O, S, hoặc SO_2 , và trong đó nguyên tử vòng cacbon bất kỳ có thể được thế tùy ý bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

mỗi R^5 độc lập là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidiny, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl; và

R^6 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl hoặc axetyl.

Các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức I cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR^2 . Theo các phương án khác, B và D là CH và A là CR^2 . Theo các phương án khác nữa, A và B là CH và D là CR^2 . Theo các phương án khác nữa, một trong số A, B, và D là N và các thành phần khác là CH hoặc CR^2 .

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó mỗi R^3 và R^{3a} là H. Theo một số phương án, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl. Theo các phương án khác nữa, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} alkyl, ví dụ, metyl hoặc etyl, tốt hơn là metyl. Theo các phương án khác nữa, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} haloalkyl, ví dụ, $-CF_3$. Theo các phương án khác, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-6} alkoxy, ví dụ, metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo một số phương án, R^3 là H và R^{3a} là C_{3-10} xycloalkyl, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R^4 là *tert*-butyl và R^{4a} là H. Theo các phương án khác, R^4 là C_{1-10} alkyl, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, hoặc butyl và R^{4a} là H hoặc C_{1-10} alkyl, ví dụ, metyl hoặc etyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là C_{1-10} haloalkyl, ví dụ

trifloromethylpropyl, và R^{4a} là H hoặc C_{1-10} alkyl, ví dụ, methyl hoặc ethyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là C_{3-10} xycloalkyl và R^{4a} là H hoặc C_{1-10} alkyl, ví dụ, methyl hoặc ethyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là $C_{1-10}alkC_{3-10}xycloalkyl$ và R^{4a} là H hoặc C_{1-10} alkyl ví dụ, methyl hoặc ethyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$ và R^{4a} là H hoặc C_{1-10} alkyl, ví dụ, methyl hoặc ethyl, và trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc $C_{1-10}alkyl$. Các ví dụ về $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$ bao gồm, ví dụ, $-(CH_2)_xN(Et)_2$, $-(CH_2)_xN(Me)(Et)$, $-(CH_2)_xNH(Et)$, trong đó x là 1-10, tốt hơn là 1-5, 1-4, 1-3, 1, hoặc 2.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dung, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R^2 là $C_{1-10}alkyl$, tốt hơn là *tert*-butyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl nêu trên được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Các nhóm $C_{6-10}aryl$ được ưu tiên bao gồm phenyl và naphthyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm 1-, 2-, hoặc 3-pyridinyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl.

Khi R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , thì mỗi R^5 là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl. Halo và C_{1-10} haloalkyl, ví dụ $-CF_3$, là các giới hạn được đặc biệt ưu tiên cho R^5 .

Khi R^2 là heteroaryl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , thì mỗi R^5 là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, $-SO_2C_{1-10}$ alkyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl. Halo và C_{1-10} haloalkyl, ví dụ $-CF_3$, là các giới hạn được đặc biệt ưu tiên cho R^5 .

Theo một số phương án, R^4 và R^{4a} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng, ví dụ, tạo ra vòng piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, hoặc morpholinyl. Theo một số phương án, một nguyên tử cacbon của dị vòng được thay thế bằng NR^6 , O, S, hoặc SO_2 , và nguyên tử vòng cacbon bất kỳ có thể được thế tùy ý bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl. Khi

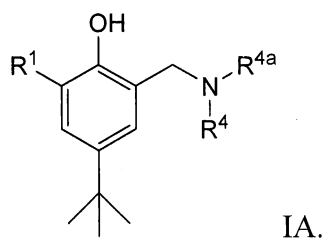
một nguyên tử cacbon của dị vòng được thay thế bằng NR^6 , tốt hơn nếu R^6 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, hoặc axetyl.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R^1 là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl. Theo các phương án nhất định, nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Theo các phương án khác, R^1 là quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl. Theo một số phương án, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl là được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Theo một số phương án, R^1 là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Các giới hạn được ưu tiên cho R^5 , trong các phương án này, là C_{1-10} haloalkyl, ví dụ, $-\text{CF}_3$, halo, C_{3-10} xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl, C_{1-10} alkyl, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, và tert-butyl, $-\text{CN}$, C_{1-10} alkoxy, ví dụ, metoxy, etoxy và propoxy.

Các hợp chất có công thức I được ưu tiên bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR^2 ; R^3 và R^{3a} là H; R^4 là tert-butyl và R^{4a} là H; R^2 là tert-butyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl nêu trên được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ; và R^1 là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR^2 ; R^3 và R^{3a} là H; R^4 là tert-butyl và R^{4a} là H; R^2 là tert-butyl; và R^1 là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

Các hợp chất có công thức I được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức IA:



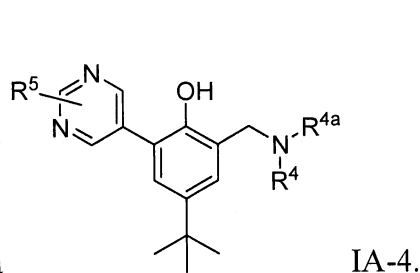
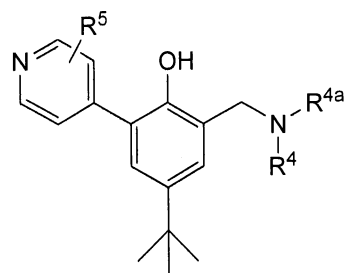
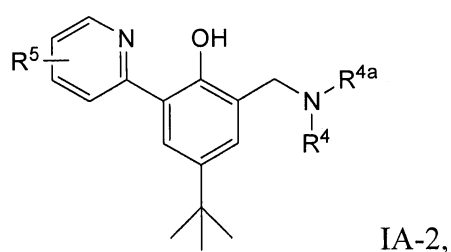
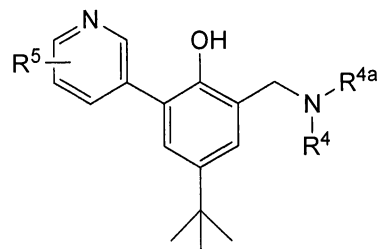
Các hợp chất có công thức IA được ưu tiên bao gồm các hợp chất trong đó R¹ là pyridyl, thiophenyl, quinoliny, isoquinoliny, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵.

Các hợp chất có công thức IA được ưu tiên cũng bao gồm các hợp chất trong đó R¹ là thiophenyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵.

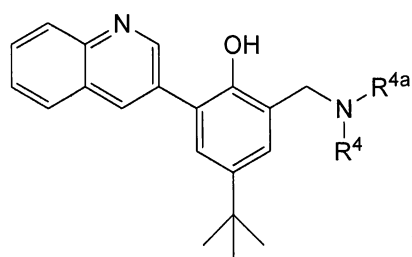
Các hợp chất có công thức IA được ưu tiên khác bao gồm các hợp chất trong đó R⁴ và R^{4a} độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, trong số các hợp chất có công thức IA, R⁴ và R^{4a} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng, ví dụ, vòng piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, hoặc morpholinyl.

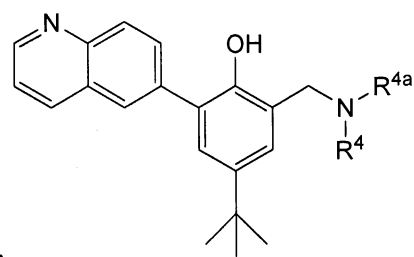
Các hợp chất có công thức IA được lấy làm ví dụ bao gồm:



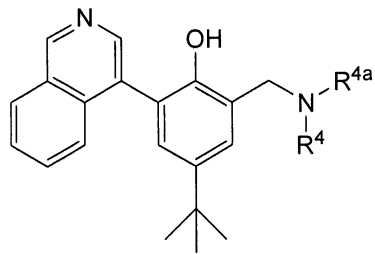
Các hợp chất có công thức IA khác được lấy làm ví dụ bao gồm:



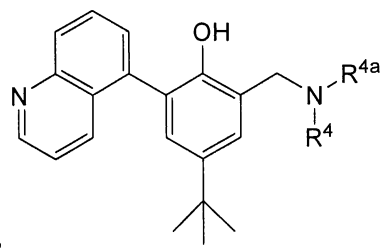
IA-4,



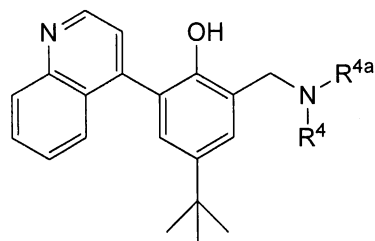
IA-5,



IA-6,



IA-7, hoặc



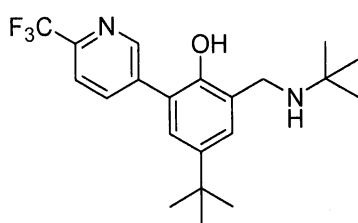
IA-8,

trong đó mỗi quinolinyl hoặc isoquinolinyl của IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, hoặc IA-8 được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

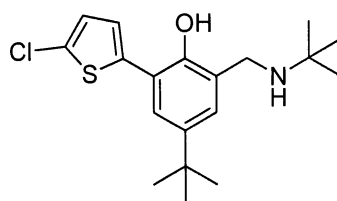
Theo các phương án được ưu tiên khác của các hợp chất có Công thức IA, R^5 , khi có mặt, là $-\text{CF}_3$, F, Cl, Br, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-10}\text{alkylsulfonyl}$,

$\text{C}_3\text{-}6\text{cycloalkyl}$, hoặc $-\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$.

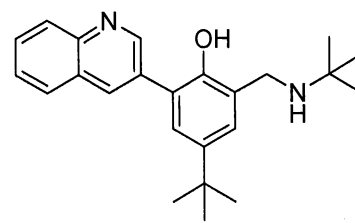
Các ví dụ về các hợp chất có công thức I bao gồm:



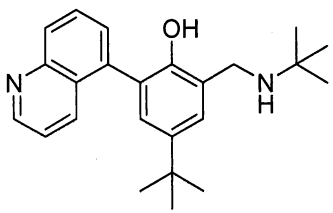
Ví dụ 1



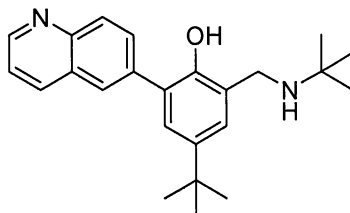
Ví dụ 2



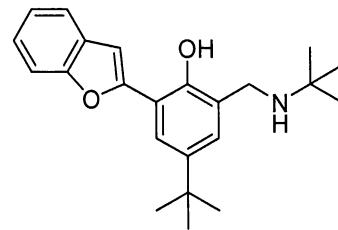
Ví dụ 3



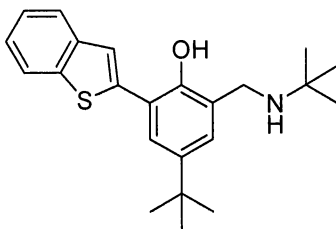
Ví dụ 4



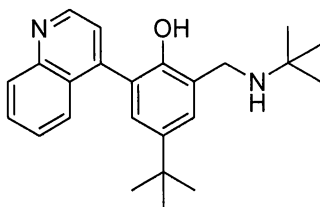
Ví dụ 5



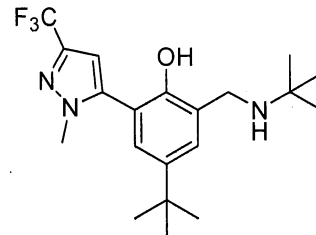
Ví dụ 6



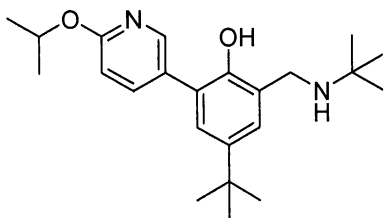
Ví dụ 7



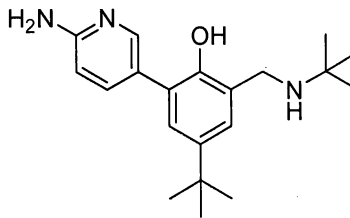
Ví dụ 8



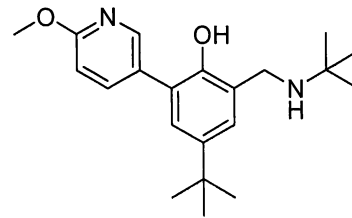
Ví dụ 9



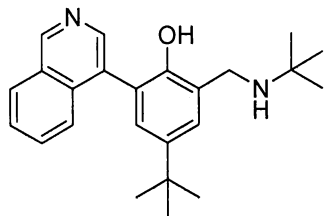
Ví dụ 10



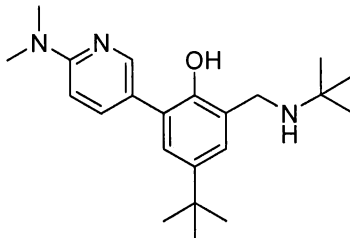
Ví dụ 11



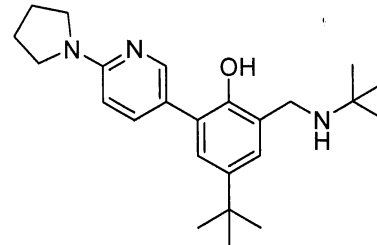
Ví dụ 12



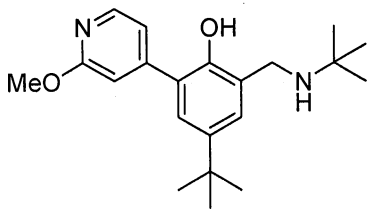
Ví dụ 13



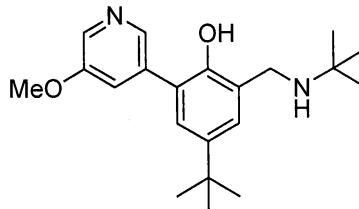
Ví dụ 14



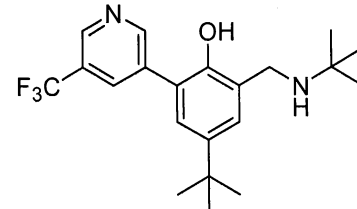
Ví dụ 15



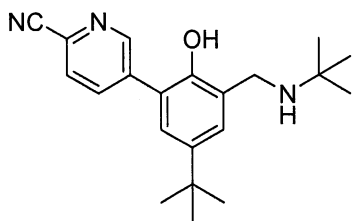
Ví dụ 16



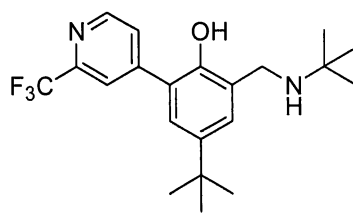
Ví dụ 17



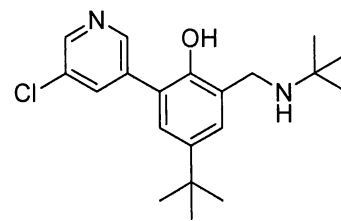
Ví dụ 18



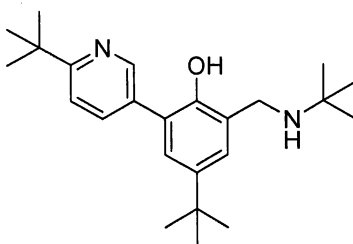
Ví dụ 19



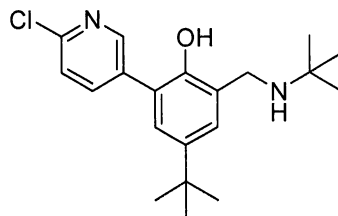
Ví dụ 20



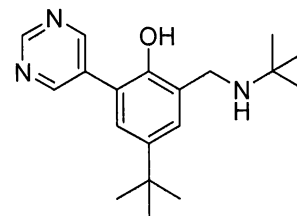
Ví dụ 21



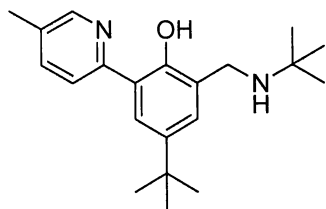
Ví dụ 22



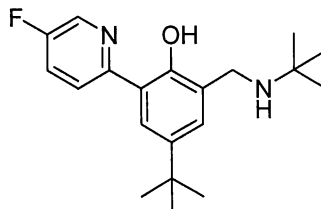
Ví dụ 23



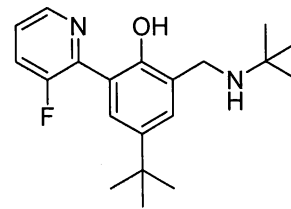
Ví dụ 24



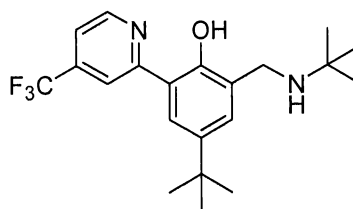
Ví dụ 25



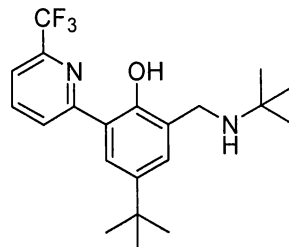
Ví dụ 26



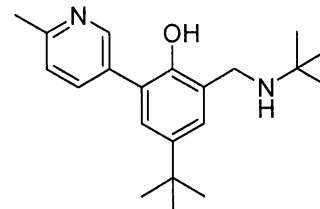
Ví dụ 27



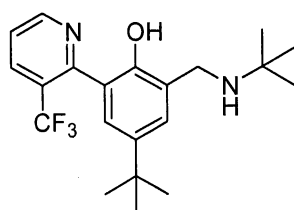
Ví dụ 28



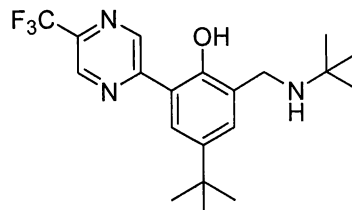
Ví dụ 29



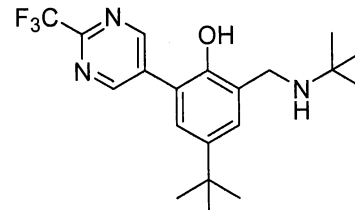
Ví dụ 30



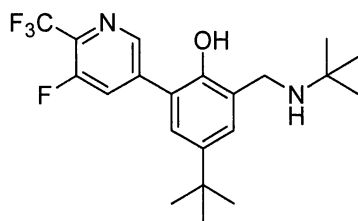
Ví dụ 31



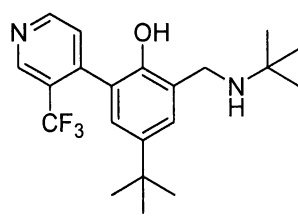
Ví dụ 32



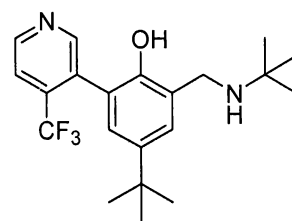
Ví dụ 33



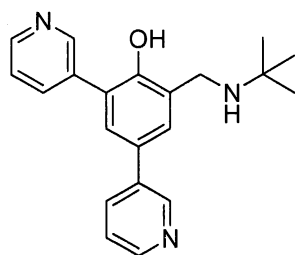
Ví dụ 34



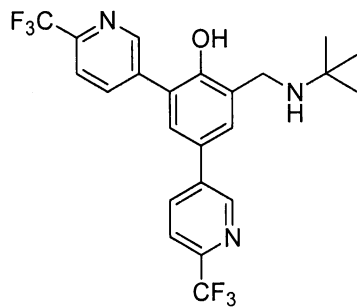
Ví dụ 35



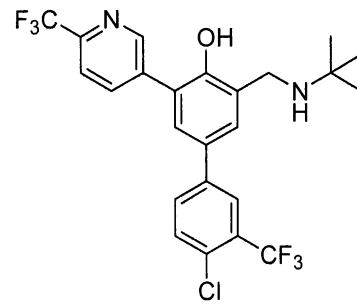
Ví dụ 36



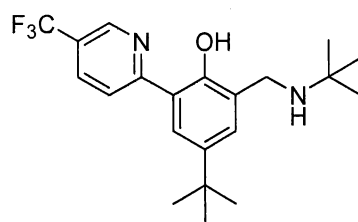
Ví dụ 37



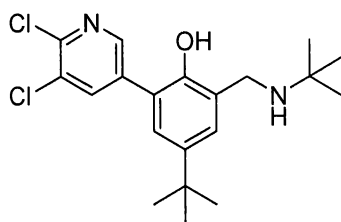
Ví dụ 38



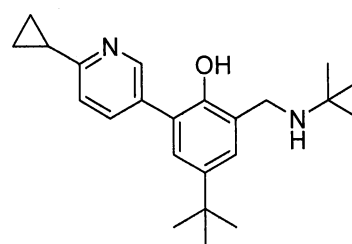
Ví dụ 39



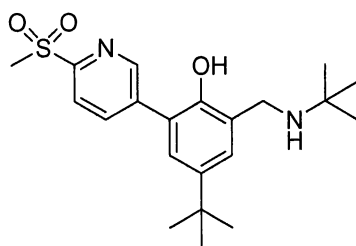
Ví dụ 40



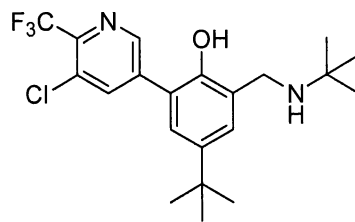
Ví dụ 41



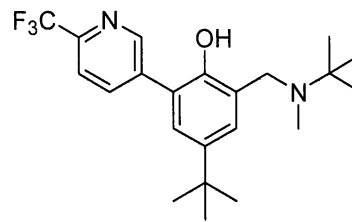
Ví dụ 42



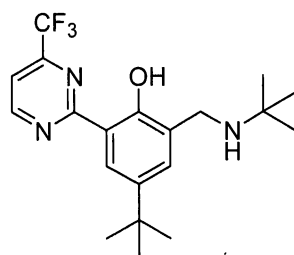
Ví dụ 43



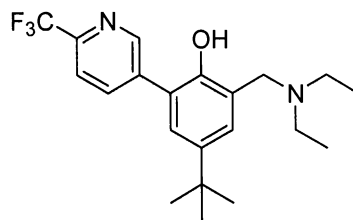
Ví dụ 44



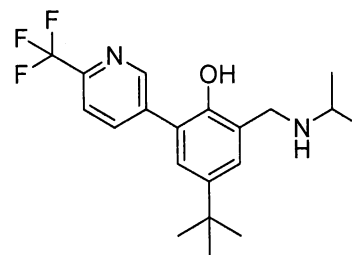
Ví dụ 45



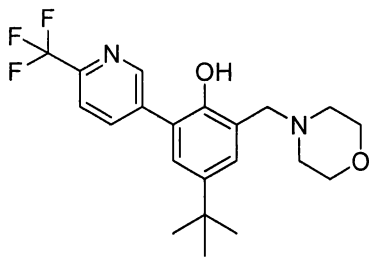
Ví dụ 46



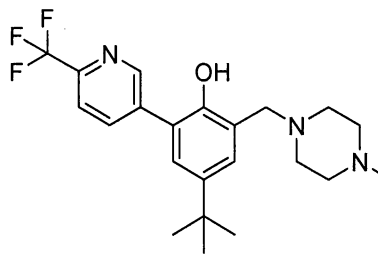
Ví dụ 47



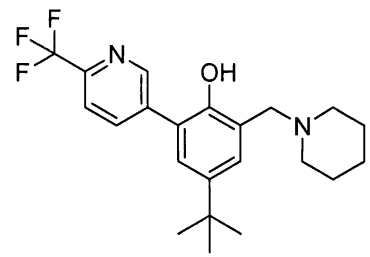
Ví dụ 48



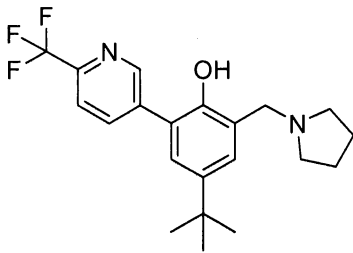
Ví dụ 49



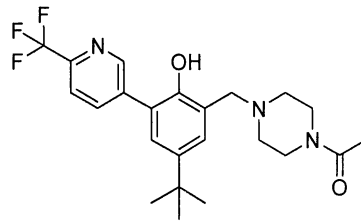
Ví dụ 50



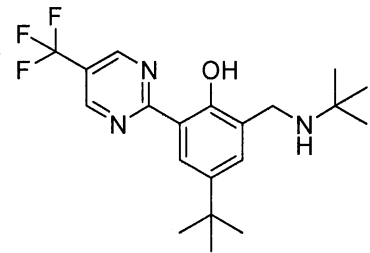
Ví dụ 51



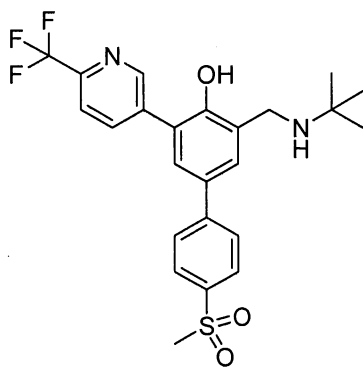
Ví dụ 52



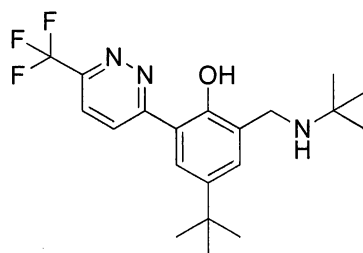
Ví dụ 53



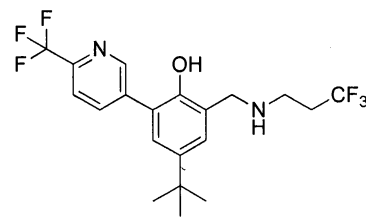
Ví dụ 54



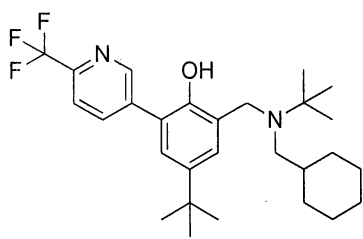
Ví dụ 55



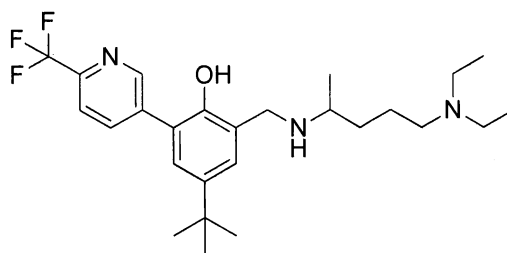
Ví dụ 56



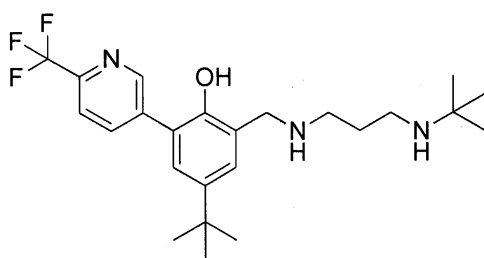
Ví dụ 57



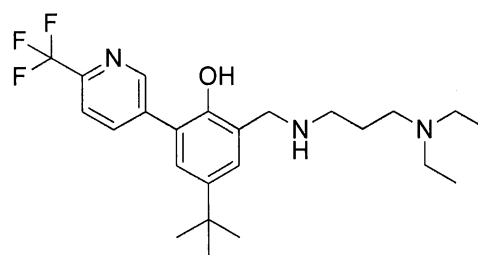
Ví dụ 58



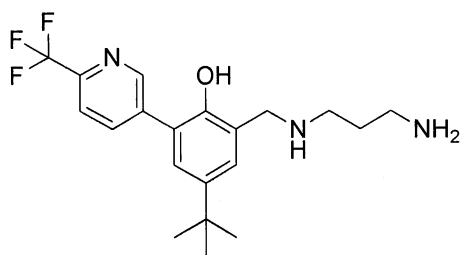
Ví dụ 59



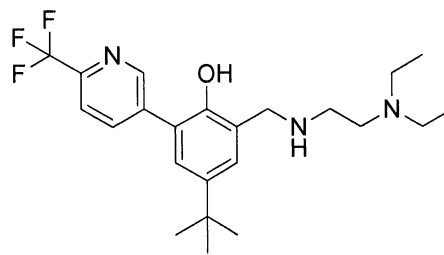
Ví dụ 60



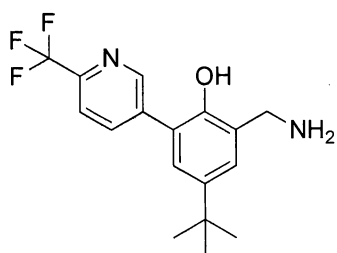
Ví dụ 61



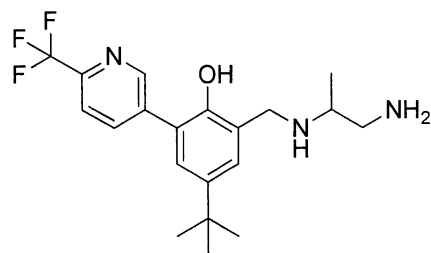
Ví dụ 62



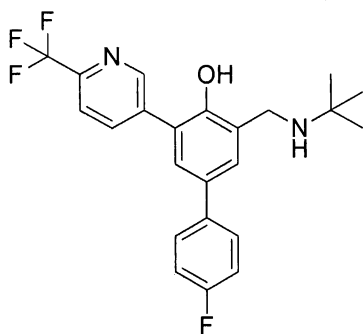
Ví dụ 63



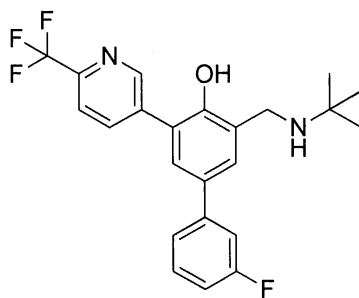
Ví dụ 64



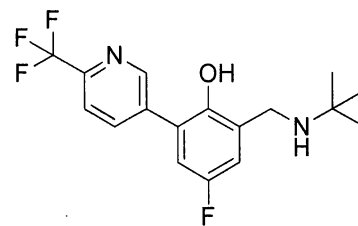
Ví dụ 65



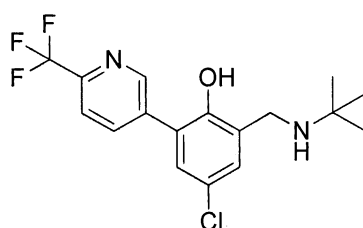
Ví dụ 66



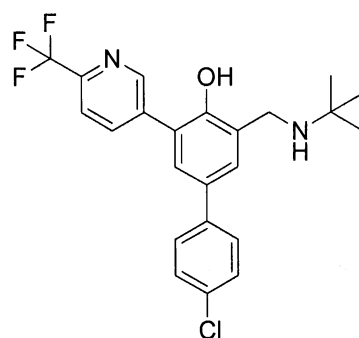
Ví dụ 67



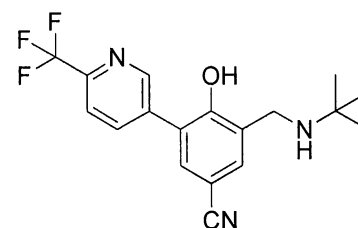
Ví dụ 68



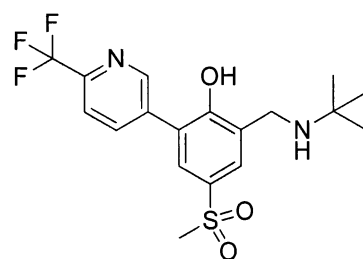
Ví dụ 69



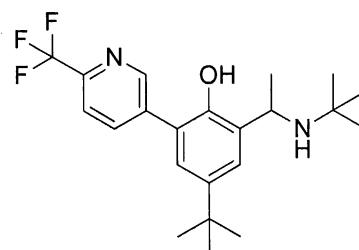
Ví dụ 70



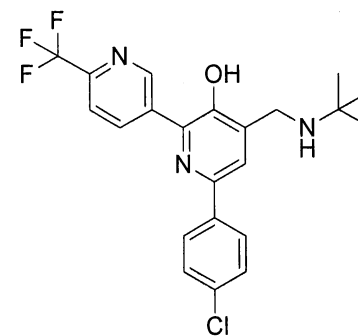
Ví dụ 71



Ví dụ 72



Ví dụ 73



Ví dụ 74

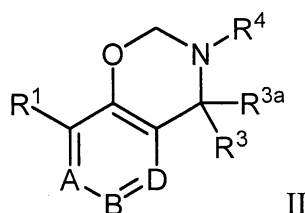
- (1) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (2) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-chlorothiophen-2-yl)phenol
- (3) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(quinolin-3-yl)phenol
- (4) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(quinolin-5-yl)phenol
- (5) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(quinolin-6-yl)phenol
- (6) 2-(benzofuran-2-yl)-4-(tert-butyl)-6-((tert-butylamino)methyl)phenol

- (7) 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-(tert-butyl)-6-((tert-butylamino)methyl)phenol
- (8) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(quinolin-4-yl)phenol
- (9) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenol
- (10) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-isopropoxypyridin-3-yl)phenol
- (11) 2-(6-aminopyridin-3-yl)-4-(tert-butyl)-6-((tert-butylamino)methyl)phenol
- (12) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)phenol
- (13) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(isoquinolin-4-yl)phenol
- (14) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenol
- (15) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)phenol
- (16) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(2-methoxypyridin-4-yl)phenol
- (17) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-methoxypyridin-3-yl)phenol
- (18) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (19) 5-(5-(tert-butyl)-3-((tert-butylamino)methyl)-2-hydroxyphenyl)picolinonitril
- (20) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)phenol
- (21) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-chloropyridin-3-yl)phenol
- (22) 4-(tert-butyl)-2-(6-(tert-butyl)pyridin-3-yl)-6-((tert-butylamino)methyl)phenol
- (23) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)phenol
- (24) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(pyrimidin-5-yl)phenol
- (25) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-methylpyridin-2-yl)phenol
- (26) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-fluoropyridin-2-yl)phenol
- (27) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(3-fluoropyridin-2-yl)phenol
- (28) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)phenol
- (29) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)phenol
- (30) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)phenol
- (31) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)phenol
- (32) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)phenol
- (33) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)phenol
- (34) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(5-fluoro-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (35) 4-(tert-butyl)-2-((tert-butylamino)methyl)-6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)phenol

- (36) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (37) 2-((*tert*-butylamino)methyl)-4,6-di(pyridin-3-yl)phenol
- (38) 2-((*tert*-butylamino)methyl)-4,6-bis(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (39) 3-((*tert*-butylamino)methyl)-4'-chloro-3'-(trifluoromethyl)-5-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol
- (40) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)phenol
- (41) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5,6-dichloropyridin-3-yl)phenol
- (42) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)phenol
- (43) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl)phenol
- (44) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (45) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butyl(methyl)amino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (46) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)phenol
- (47) 4-(*tert*-butyl)-2-((diethylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (48) 4-(*tert*-butyl)-2-((isopropylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (49) 4-(*tert*-butyl)-2-(morpholinomethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (50) 4-(*tert*-butyl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (51) 4-(*tert*-butyl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (52) 4-(*tert*-butyl)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol
- (53) 1-(4-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)ethanon
- (54) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)phenol
- (55) 3-((*tert*-butylamino)methyl)-4'-(methylsulfonyl)-5-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol
- (56) 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol
- (57) 4-(*tert*-butyl)-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-6-(((3,3,3-trifluoropropyl)amino)methyl)phenol

- (58) 4-(*tert*-butyl)-2-(((*tert*-butyl(xyclohexylmetyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (59) 4-(*tert*-butyl)-2-(((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (60) 4-(*tert*-butyl)-2-(((3-(*tert*-butylamino)propyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (61) 4-(*tert*-butyl)-2-(((3-(diethylamino)propyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (62) 2-(((3-aminopropyl)amino)metyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (63) 4-(*tert*-butyl)-2-(((2-(diethylamino)etyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (64) 2-(aminometyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (65) 2-(((1-aminopropan-2-yl)amino)metyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (66) 3-(((*tert*-butylamino)metyl)-4'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol
- (67) 3-(((*tert*-butylamino)metyl)-3'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol
- (68) 2-(((*tert*-butylamino)metyl)-4-floro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (69) 2-(((*tert*-butylamino)metyl)-4-cloro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (70) 3-(((*tert*-butylamino)metyl)-4'-cloro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol
- (71) 3-(((*tert*-butylamino)metyl)-4-hydroxy-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril
- (72) 2-(((*tert*-butylamino)metyl)-4-(metylsulfonyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (73) 4-(*tert*-butyl)-2-(1-(*tert*-butylamino)etyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol
- (74) 4-(((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-clophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol
- và các muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức II:



trong đó

R^1 là heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

A, B và D độc lập là CH, CR^2 hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số A, B, hoặc D là CR^2 ;

R^2 là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, halo, xyano, C_{3-10} xycloalkyl, $-SO_2C_{1-10}$ alkyl, C_{6-10} aryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

R^3 và R^{3a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl;

R^4 là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-10} alk C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-10} alkNR⁷R^{7a}, trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc C_{1-10} alkyl; và mỗi R^5 độc lập là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR^2 . Theo các phương án khác, B và D là CH và A là CR^2 . Theo các phương án khác nữa, A và B là CH và D là CR^2 . Theo các phương án khác nữa, một trong số các thành phần A, B, và D là N và các nhóm còn lại là CH hoặc CR^2 .

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó mỗi R^3 và R^{3a} là H. Theo một số phương án, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hoặc C_{3-10} xycloalkyl. Theo các phương án khác nữa, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} alkyl, ví dụ, methyl hoặc ethyl, tốt hơn là methyl. Theo các

phương án khác nữa, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-10} haloalkyl, ví dụ, $-CF_3$. Theo các phương án khác, R^3 là H và R^{3a} là C_{1-6} alkoxy, ví dụ, metoxy, etoxy, hoặc propoxy. Theo một số phương án, R^3 là H và R^{3a} là C_{3-10} xycloalkyl, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dùng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R^4 là *tert*-butyl. Theo các phương án khác, R^4 là C_{1-10} alkyl, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, hoặc butyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là C_{1-10} haloalkyl, ví dụ triflorometylpropyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là C_{3-10} xycloalkyl. Theo các phương án khác nữa, R^4 là $C_{1-10}alkC_{3-10}xycloalkyl$. Theo các phương án khác nữa, R^4 là $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$, trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc $C_{1-10}alkyl$. Các ví dụ về $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$ bao gồm, ví dụ, $-(CH_2)_xN(Et)_2$, $-(CH_2)_xN(Me)(Et)$, $-(CH_2)_xNH(Et)$, trong đó x bằng 1-10, tốt hơn là 1-5, 1-4, 1-3, 1, hoặc 2.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dùng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R^2 là $C_{1-10}alkyl$, tốt hơn là *tert*-butyl, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Các nhóm $C_{6-10}aryl$ được ưu tiên bao gồm phenyl và naphthyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 . Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm 1-, 2-, hoặc 3-pyridinyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl.

Khi R^2 là C_{6-10} aryl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 thì mỗi R^5 là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl. Halo và C_{1-10} haloalkyl, ví dụ $-CF_3$, là các giới hạn được đặc biệt ưu tiên cho R^5 .

Khi R^2 là heteroaryl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 thì mỗi R^5 là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, $-SO_2C_{1-10}$ alkyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl, hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl.

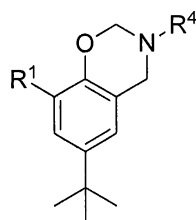
₁₀ dialkylsulfamoyl. Halo và C₁₋₁₀ haloalkyl, ví dụ -CF₃, là các giới hạn được đặc biệt ưu tiên cho R⁵.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó R¹ là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl. Theo các phương án nhất định, nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵. Theo các phương án khác, R¹ là quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl. Theo một số phương án, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵. Theo một số phương án, R¹ là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazolyl, hoặc metylpyrazolyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵. Các giới hạn được ưu tiên cho R⁵, trong các phương án này, là C₁₋₁₀haloalkyl, ví dụ, -CF₃, halo, C₃₋₁₀xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl, C₁₋₁₀alkyl, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, và tert-butyl, -CN, C₁₋₁₀alkoxy, ví dụ, metoxy, etoxy và propoxy.

Các hợp chất có công thức II được ưu tiên bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR²; R³ và R^{3a} là H; R⁴ là *tert*-butyl và R^{4a} là H; R² là *tert*-butyl, C₆₋₁₀ aryl, hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵; và R¹ là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵.

Các ví dụ về các hợp chất có công thức II bao gồm các hợp chất và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng, trong đó A và D là CH, và B là CR²; R³ và R^{3a} là H; R⁴ là *tert*-butyl và R^{4a} là H; R² là *tert*-butyl; và R¹ là nhóm pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R⁵.

Các hợp chất có công thức II được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức IIA:



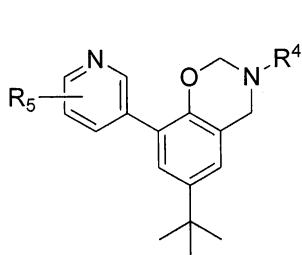
IIA.

Các hợp chất có công thức IIA được ưu tiên bao gồm các hợp chất trong đó R^1 là pyridyl, thiophenyl, quinoliny, isoquinoliny, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

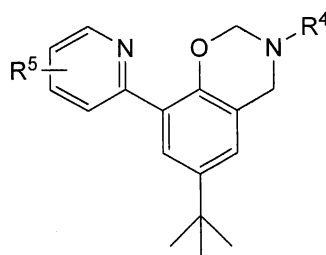
Các hợp chất có công thức IIA được ưu tiên cũng bao gồm các hợp chất trong đó R^1 là thiophenyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

Các hợp chất có công thức IIA khác được ưu tiên bao gồm các hợp chất trong đó R^4 và R^{4a} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

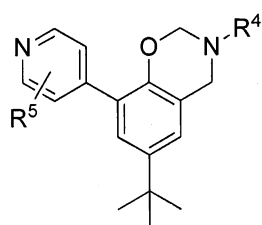
Các hợp chất có công thức IIA được lấy làm ví dụ bao gồm:



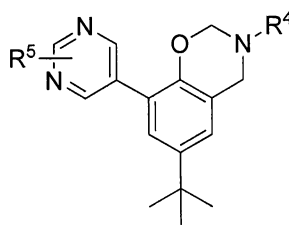
IIA-1,



IIA-2,

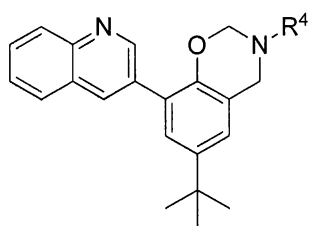


IIA-3, và

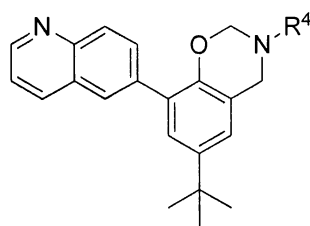


IIA-4.

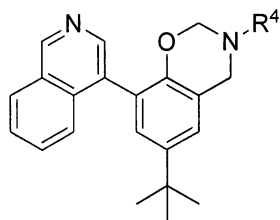
Các hợp chất có công thức IIA khác được lấy làm ví dụ bao gồm:



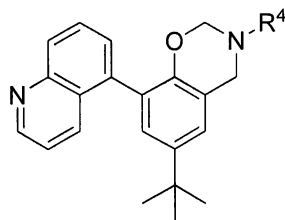
IIA-4,



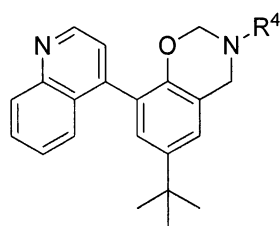
IIA-5,



IIA-6,



IIA-7, hoặc

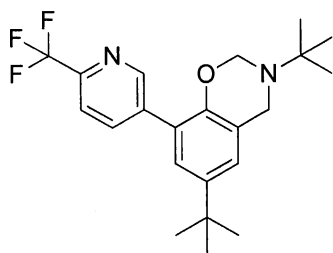


IIA-8,

trong đó mỗi quinolinyl hoặc isoquinolinyl trong IIA-4, IIA-5, IIA-6, IIA-7, hoặc IIA-8 được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

Theo các phương án được ưu tiên khác của các hợp chất có Công thức IIA, R^5 , khi có mặt, là $-\text{CF}_3$, F, Cl, Br, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-10}\text{alkylsulfonyl}$, $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$, hoặc $-\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$.

Hợp chất có công thức II được ưu tiên đặc biệt là



Ví dụ 75

(75) 3,6-di-*tert*-butyl-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-

dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin;

và các muối dược dụng của chúng.

Trong bản mô tả này, các dạng số ít sẽ bao gồm viện dẫn số nhiều, và viện dẫn đến một trị số cụ thể sẽ bao gồm ít nhất là giá trị cụ thể này, trừ khi ngữ cảnh thể hiện khác một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ, khi đề cập tới “nguyên liệu” có nghĩa là đề cập

đến ít nhất một trong số các nguyên liệu này và các dạng tương đương của chúng đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và v.v...

Khi một giá trị được biểu diễn dưới dạng xấp xỉ bằng cách sử dụng từ mô tả “khoảng” thì cần hiểu rằng giá trị cụ thể này sẽ tạo ra một phương án khác. Thông thường, việc sử dụng thuật ngữ “khoảng” chỉ các giá trị xấp xỉ mà có thể thay đổi phụ thuộc vào tính chất mong muốn được biết là sẽ thu được bằng đối tượng được mô tả và được hiểu trong ngữ cảnh cụ thể mà nó được dùng, dựa trên chức năng của nó. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể hiểu nó theo cách thông thường. Trong một số trường hợp, nhiều con số có ý nghĩa được sử dụng cho một giá trị cụ thể có thể là một phương pháp không giới hạn để xác định mức độ của từ “khoảng”. Trong các trường hợp khác, các cấp độ được sử dụng trong loạt giá trị có thể được sử dụng để xác định khoảng dự định sẵn có đối với thuật ngữ “khoảng” cho mỗi giá trị. Khi có mặt, tất cả các khoảng đều không loại trừ lẫn nhau và có thể kết hợp với nhau. Nghĩa là, các viện dẫn tới các giá trị được nêu trong khoảng sẽ bao gồm mọi giá trị nằm trong khoảng đó.

Cần hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định của sáng chế mà, để rõ ràng, được mô tả ở đây trong ngữ cảnh của nhiều phương án riêng biệt, cũng có thể được cung cấp kết hợp với một phương án duy nhất. Nghĩa là, trừ khi nó không tương hợp rõ ràng hoặc bị loại trừ cụ thể, nếu không mỗi phương án đơn lẻ được coi là có thể kết hợp với (các) phương án bất kỳ khác và các dạng kết hợp này được coi là một phương án khác. Ngược lại, nhiều dấu hiệu khác nhau của sáng chế mà, để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của một phương án duy nhất, có thể được cung cấp riêng hoặc ở dạng kết hợp phụ bất kỳ. Cần lưu ý thêm rằng các điểm yêu cầu bảo hộ có thể được tạo ra để loại trừ yếu tố tùy ý bất kỳ. Như vậy, khẳng định này được dự định đóng vai trò làm điều kiện tiên quyết để sử dụng thuật ngữ loại trừ này như “duy nhất”, “chỉ” và tương tự liên quan đến việc trích dẫn các yếu tố bảo hộ, hoặc việc sử dụng giới hạn ‘âm’. Cuối cùng, khi một phương án được mô tả là một phần của một loạt bước hoặc một phần của cấu trúc có tính tổng quát hơn, thì chính mỗi bước này cũng có thể được coi là một phương án độc lập.

Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế đề cập đến. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ

tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể cũng được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế nhưng các phương pháp và nguyên liệu điển hình để minh họa sẽ được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở trên và trong suốt bản mô tả, các thuật ngữ dưới đây, trừ khi được thể hiện khác, sẽ được hiểu là có nghĩa như sau.

Thuật ngữ "*Plasmodium falciparum*" và "*P. falciparum*" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và chỉ ký sinh trùng mà truyền nhiễm vào vật chủ là người và động vật, làm cho vật chủ thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh sốt rét. Cụ thể hơn, *P. falciparum* là động vật nguyên sinh gây ra bệnh sốt rét.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl" bao gồm hydrocacbon bão hòa, mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ khoảng 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon (và tất cả các tổ hợp và tổ hợp con của các khoảng và số lượng nguyên tử cacbon cụ thể ở đây). Thuật ngữ "alkyl thấp" ở đây chỉ các nhóm alkyl có từ khoảng 1 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon được ưu tiên hơn. Các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, xyclopentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, decahydronaphthalenyl, adamantyl, 3-metylpentyl, 2,2-dimetylbutyl, và 2,3-dimetylbutyl. Các nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng ở đây, "halogen" hoặc "halo" bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" bao gồm nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo được chọn từ -F hoặc -Cl. Ví dụ về nhóm haloalkyl là -CF₃. Các ví dụ khác là -CH₂-CH₂-CH₂-CF₃ và -CH₂-CHF-CH₃.

Như được sử dụng ở đây, "alkoxy" bao gồm gốc alkyl-O-, trong đó "alkyl" được xác định như trên.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkoxy" bao gồm nhóm alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo được chọn từ -F và -Cl. Ví dụ về nhóm haloalkoxy là -OCF₃. Các ví dụ khác là -CH₂-CH₂-CH₂-OCF₃ và -CH₂-CH(OCF₃)-CH₃.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" bao gồm nhóm alkyl có một hoặc nhiều vòng trong cấu trúc của chúng, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Cấu trúc nhiều vòng có thể là cấu trúc vòng có cầu nối hoặc được dung hợp. Thuật ngữ "xycloalkyl thấp" ở đây chỉ các nhóm xycloalkyl có khoảng từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “alk” chỉ gốc alkylen, ví dụ, $-\text{CH}_2-$, CH_2CH_2- , và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “alkxycloalkyl” bao gồm gốc alkylen được thế bằng nhóm xylcoalkyl. Ví dụ về nhóm alkxycloalkyl là $-\text{CH}_2\text{-xyclohexyl}$.

Như được sử dụng ở đây, “aryl” bao gồm hệ vòng thơm một, hai, ba hoặc nhiều vòng có từ khoảng 5 đến khoảng 30 nguyên tử cacbon (và tất cả các tổ hợp và tổ hợp con của các khoảng và số lượng cụ thể của nguyên tử cacbon ở đây), với từ khoảng 6 đến khoảng 14 nguyên tử cacbon được ưu tiên. Ví dụ không giới hạn bao gồm phenyl, naphtyl, anthraxenyl, và phenanthrenyl. Các nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng ở đây, “heteroaryl” bao gồm hệ vòng thơm có một, hai, ba hoặc nhiều vòng khác mà bao gồm ít nhất một, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến 4 nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại độc lập là lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl có thể có, ví dụ, từ khoảng 3 đến khoảng 50 nguyên tử cacbon (và tất cả các tổ hợp và tổ hợp con của các khoảng và số lượng cụ thể của nguyên tử cacbon ở đây), với từ khoảng 4 đến 10 nguyên tử cacbon được ưu tiên. Các nhóm heteroaryl của R^1 nằm trong phạm vi của công thức I được gắn qua nguyên tử cacbon chứ không qua nguyên tử khác loại. Ví dụ không giới hạn bao gồm, ví dụ, các nhóm heteroaryl đơn vòng như pyrrolyl, furyl, pyridyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrimidyl, isothiazolyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, thienyl, pyrazolyl, oxazolyl, và isoxazolyl, và các gốc hai vòng dung hợp được tạo ra bằng cách dung hợp một trong số các nhóm đơn vòng này với vòng phenyl hoặc với nhóm bất kỳ trong số các nhóm dị vòng thơm một vòng tạo ra nhóm hai vòng như indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, purinyl, pyrazolopyridyl, quinazolinyl, quinoxaliny, và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế.

Thông thường, các gốc hóa học được thế bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế mà thay thế hydro. Phần tử thế được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, halo (ví dụ, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$), (với điều kiện khi halo là $-\text{Br}$ thì $-\text{Br}$ là được gắn vào nguyên tử cacbon sp^2 như trên nguyên tử cacbon của alkenyl hoặc nguyên tử cacbon vòng của nhóm aryl hoặc heteroaryl), alkoxy, haloalkoxy, $-\text{OCF}_3$, alkylthio, monohaloalkylthio,

polyhaloalkylthio, $-\text{SCF}_3$, alkyl, $-\text{CF}_3$, haloalkyl, alkyl thấp, spiroalkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, hydroxyl ($-\text{OH}$), nitro ($-\text{NO}_2$), xyano ($-\text{CN}$), sulfonyl ($-\text{SO}_2\text{R}$), sulfamoyl ($-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$), $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SR}$, amino ($-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$), $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COR}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “dược dụng” bao gồm các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều, mà trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để tiếp xúc với các mô ở người và động vật mà không gây ra độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc các biến chứng đáng lo ngại khác, và thỏa mãn tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, “các muối dược dụng” bao gồm các dẫn xuất của các hợp chất đã mô tả trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của chúng. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các gốc tương tự. Do đó, thuật ngữ “muối cộng axit” bao gồm dẫn xuất muối tương ứng của các hợp chất gốc mà được điều chế bằng cách cộng axit. Các muối dược dụng bao gồm các muối thông thường và muối amoni bậc bốn của các hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ, các muối thông thường này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối thu được từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric, axit nitric và các axit tương tự; và các muối được điều chế từ axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit succinic, axit glycolic, axit stearic, axit lactic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit ascorbic, axit pantoic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit phenylacetic, axit glutamic, axit benzoic, axit salicylic, axit sulfanilic, axit 2-acetoxybenzoic, axit fumaric, axit toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etan disulfonic, axit oxalic, axit isethionic, axit và các axit tương tự.

Các hợp chất axit hoặc bazơ nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng ion lưỡng tính. Tất cả các dạng của các hợp chất này, bao gồm axit tự do, bazơ tự do, và các ion lưỡng tính, đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Tất cả các dạng của các hợp chất bao gồm axit tự do, bazơ tự do, và các ion lưỡng tính, các dạng tinh thể đồng hình, tất cả các dạng bất đối và triệt quang, các

hydrat, các solvat, và các hydrat của muối axit đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

“Bệnh nhân” bao gồm động vật, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là người.

Cần hiểu rằng các công thức và tên hóa học được sử dụng ở đây phản ánh đúng và chính xác các hợp chất hóa học đang được đề cập. Tuy nhiên, bản chất và giá trị của sáng chế không phụ thuộc vào tính chính xác về mặt lý thuyết của các công thức này, toàn bộ hoặc một phần. Do đó, cần hiểu rằng các công thức được sử dụng ở đây, cũng như các tên hóa học được gán cho các hợp chất tương ứng đã nêu, không được dự định làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ, bao gồm giới hạn nó vào dạng chất đồng phân hỗn hợp cụ thể bất kỳ hoặc vào chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân dị hình cụ thể bất kỳ.

Khi một biến đổi bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần hoặc công thức bất kỳ thì định nghĩa của chúng trong mỗi trường hợp sẽ không phụ thuộc vào định nghĩa của chúng ở mỗi lần xuất hiện khác. Do đó, ví dụ, nếu nhóm R^1 được chỉ ra là được thể bằng, ví dụ, 1 đến 5 nhóm $-CN$, $-OCF_3$, haloalkoxy, $-SCF_3$, haloalkylthio, $-SR^4$, $-NR^5R^6$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^5R^{6a}$, heteroaryl, hoặc heterocyclyl, thì nhóm R^1 có thể tùy ý được thể đến 5 phần tử thể nêu trên, và phần tử thể ở mỗi trường hợp được chọn độc lập từ danh sách của các phần tử thể có thể đã được xác định trên đây. Các tổ hợp của các phần tử thể và/hoặc các biến có thể được chấp nhận chỉ khi các tổ hợp này tạo ra các hợp chất ổn định. Cần hiểu thêm rằng, mặc dù các phần tử thể nhất định được yêu cầu tối thiểu như, ví dụ trong gốc R^1 , gốc này có thể còn được thể bằng (các) phần tử thể giống nhau, (các) phần tử thể khác từ nhóm các phần tử thể được yêu cầu, hoặc (các) phần tử thể khác không phải từ nhóm các phần tử thể được yêu cầu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thể bất đối, và có thể được phân tách ra dưới dạng có hoạt tính quang học hoặc triệt quang. Do đó, tất cả các dạng bất đối, không đối quang, triệt quang và tất cả các dạng đồng phân dị hình của cấu trúc đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi dạng hóa học lập thể hoặc đồng phân cụ thể được chỉ rõ. Cách thức điều chế và phân tách các dạng có hoạt tính quang học là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể có thể được phân tách bằng các kỹ thuật chuẩn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân tích các dạng triệt quang, sắc ký thông

thường, pha đảo và bắt đối, tạo muối ưu tiên, tái kết tinh, và các kỹ thuật tương tự, hoặc bằng cách tổng hợp bắt đối từ nguyên liệu ban đầu bắt đối hoặc bằng cách tổng hợp có chủ đích các tâm bắt đối đích.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các chế phẩm, mỗi chế phẩm này chứa ít nhất một hợp chất có công thức I hoặc II hoặc muối được dụng của chúng; và ít nhất một chất mang được dụng.

Các chế phẩm này được bào chế theo các quy trình được dụng, như được mô tả trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Các chất mang được dụng bao gồm các chất mang tương thích với các thành phần khác trong chế phẩm này và được chấp nhận về mặt sinh học.

Độ tan trong nước của các muối hydroclorua và hầu hết các muối khác của các hợp chất gốc có thể bị hạn chế, do đó khi dung dịch nước được điều chế thì có thể tốt hơn, nếu bổ sung chất làm tan vào nước như các dung môi không chứa nước. Theo cách khác, các muối tan nhiều hơn có thể được sử dụng hoặc dung dịch rất loãng được điều chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, ở dạng tinh khiết hoặc kết hợp với chất mang được dụng thông thường. Các chất mang rắn có thể sử dụng có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất mà cũng có thể có tác dụng làm chất tạo hương vị, chất làm trơn, chất làm tan, chất tạo huyền phù, chất độn, chất gây trượt, chất trợ nén, chất kết dính hoặc chất gây vỡ viên nén hoặc nguyên liệu dùng để bao nang. Trong dạng bột thuốc, chất mang là chất rắn được nghiền mịn được trộn với thành phần hoạt chất đã được nghiền mịn này. Trong dạng viên nén, thành phần hoạt chất được trộn với chất mang có đặc tính nén cần thiết với tỷ lệ thích hợp và được dập thành hình dạng và kích thước mong muốn. Tốt hơn, nếu dạng bột thuốc và viên nén chứa tới 99% thành phần hoạt chất. Các chất mang rắn thích hợp bao gồm, ví dụ, canxi phosphat, magie stearat, bột talc, đường, lactoza, dextrin, tinh bột, gelatin, xenluloza, metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidin, sáp có nhiệt độ nóng chảy thấp và các nhựa trao đổi ion.

Các chế phẩm dùng qua đường miệng được ưu tiên và sáng chế có ưu điểm so với các sản phẩm liên quan là dễ dàng được hấp thu bởi động vật có vú ở các mức đủ để làm cho các hợp chất theo sáng chế có tác dụng làm thuốc điều trị khi dùng qua

đường miệng. Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng hoặc tiêm là dựa vào độ tan thích hợp cho phép chất điều trị đi vào dung dịch trong dạ dày hoặc trong môi trường có thể tiêm được. Các dược phẩm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, thuốc tròn, viên nang, túi, cốm, bột, gôm nhai, huyền phù, nhũ tương, viên đạn và dung dịch. Các phương án được ưu tiên để dùng qua đường miệng là viên nén và viên nang thuộc tất cả các loại. Các phương án được ưu tiên dùng để tiêm hoặc truyền là dung dịch vô khuẩn. Nếu thích hợp và cần thiết, các chế phẩm có thể bao gồm chất pha loãng, chất kết dính, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, nguyên liệu bao, chất tạo hương vị, chất tạo màu, các dạng bào chế giải phóng có kiểm soát, chất làm ngọt hoặc phụ gia được dùng khác bất kỳ, ví dụ, gelatin, natri tinh bột glycolat, lactoza, tinh bột, bột talc, magie stearat, xenluloza vi tinh thể, Povidon, dầu được hydro hóa hoặc chưa bão hòa, các polyglycol, siro hoặc các dung dịch chứa nước khác. Khi các chế phẩm là viên nén hoặc viên nang và các dạng tương tự, thì các chế phẩm này có thể được trình bày ở dạng các liều đơn vị được xác định trước hoặc nằm trong các gói đa liều mà từ đó liều đơn vị thích hợp có thể được rút ra.

Các chất mang lỏng có thể được sử dụng trong bào chế các chế phẩm bao gồm dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, siro, và cồn ngọt. Các hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang lỏng được dùng như nước, dung môi hữu cơ, hỗn hợp của cả hai hoặc dầu được dùng hoặc chất béo. Chất mang lỏng có thể chứa phụ gia làm thuốc thích hợp như các chất làm tan, chất nhũ hóa, các chất đệm, các chất bảo quản, các chất làm ngọt, các chất tạo hương vị, các chất tạo hỗn dịch, các chất làm đặc, các chất tạo màu, các chất điều chỉnh độ nhớt, các chất làm ổn định, hoặc các chất điều hòa áp suất thẩm thấu. Các ví dụ thích hợp về các chất mang lỏng để dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm nước (cụ thể là chứa các chất phụ gia nêu trên, *ví dụ* các dẫn xuất của xenluloza, tốt hơn là dung dịch natri carboxymetyl xenluloza), các rượu (bao gồm các rượu một lần và rượu polyhydric, *ví dụ* glycol) và các dẫn xuất của chúng, và các dầu (*ví dụ*, dầu dừa được phân đoạn và dầu lạc). Để dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang cũng có thể là este dầu như etyl oleat và isopropyl myristat. Các chất mang lỏng vô trùng được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng vô trùng để dùng ngoài đường tiêu hóa. Các dược phẩm lỏng mà là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng, có thể được sử dụng, ví dụ, bằng cách tiêm trong cơ, trong màng bụng hoặc dưới da.

Các dung dịch vô trùng cũng có thể được sử dụng trong tĩnh mạch. Việc sử dụng qua đường miệng có thể được thực hiện bằng dạng chế phẩm lỏng hoặc rắn. Dạng tiêm được có thể là dung dịch nước hoặc dung dịch không chứa nước, huyền phù hoặc nhũ tương trong chất lỏng được dùng, *ví dụ* nước vô khuẩn không chứa chất gây sốt hoặc dầu có thể dùng được ngoài đường tiêu hóa hoặc hỗn hợp các chất lỏng mà có thể chứa các chất kìm khuẩn, các chất chống oxy hóa hoặc các chất bảo quản khác và chất làm ổn định, các chất đệm (tốt hơn, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng pH sinh lý 6,5-7,7, chất tan để làm cho dung dịch này đẳng trương với máu, các chất làm đặc, các chất tạo huyền phù hoặc các chất phụ gia được dùng khác. Các dạng này sẽ được trình bày ở dạng liều đơn vị như các ống tiêm hoặc dụng cụ tiêm một lần hoặc trong các dạng đa liều như chai mà từ đó có thể rút ra liều thích hợp, hoặc dưới dạng rắn hoặc dạng cô đặc có thể được sử dụng để pha chế nhanh chế phẩm để tiêm. Tất cả các chế phẩm dùng để tiêm tốt hơn là vô trùng và không chứa chất gây sốt. Các viên đạn chứa hợp chất cũng sẽ chứa các chất mang thích hợp, *ví dụ* bơ ca cao, các polyglycol hoặc các chất mang mới nhất khác.

Tốt hơn nếu các chế phẩm theo sáng chế ở dạng liều đơn vị, *ví dụ* dưới dạng viên nén, viên nang, bột thuốc, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, thuốc cốm, hoặc thuốc đạn. Ở các dạng này, chế phẩm này được chia tiếp thành liều đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần hoạt chất; các dạng liều đơn vị có thể là các chế phẩm được đóng gói, *ví dụ* bột thuốc được đóng gói, lọ nhỏ, ống thuốc tiêm, xylanh đã nạp đầy trước hoặc túi chứa chất lỏng. Dạng liều đơn vị có thể, *ví dụ*, là chính viên nang hoặc viên nén, hoặc nó có thể là một số lượng thích hợp của chế phẩm bất kỳ này ở dạng đóng gói.

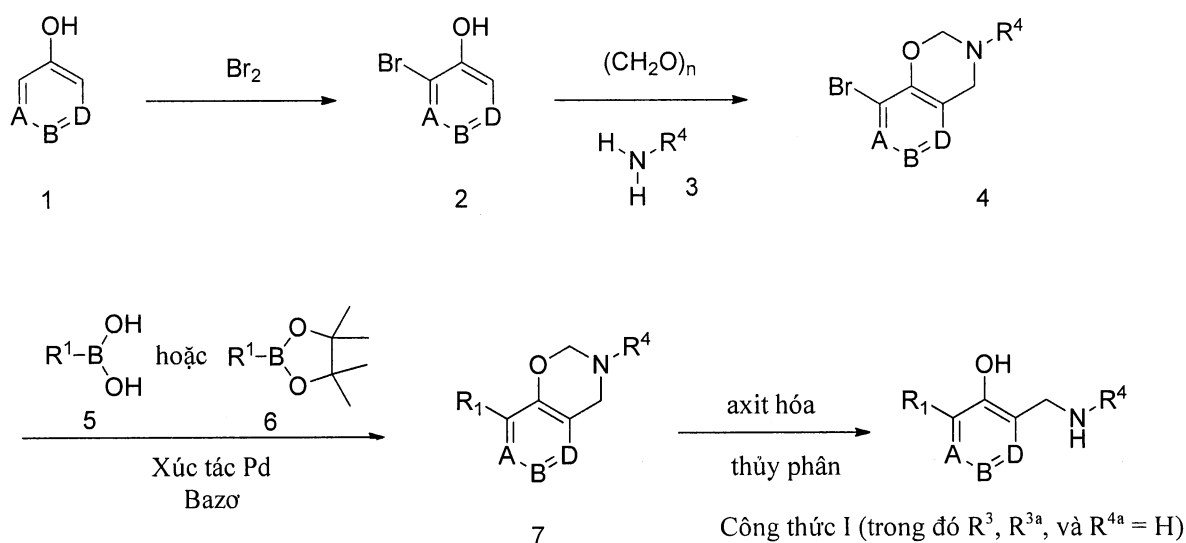
Ngoài các chất phụ gia được dùng tiêu chuẩn, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các chất điều trị khác, cụ thể là các chất chống sốt rét và chất chống nhiễm trùng khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, mà trong số đó quy trình nhiều bước thường áp dụng dưới đây được ưu tiên. Quy trình nhiều bước này thường sử dụng các nguyên liệu khởi đầu dễ dàng sẵn có. Các sản phẩm trung gian, nếu mua được trên thị trường, có thể đơn giản hóa hoặc bỏ bớt một số bước xử lý. Các hợp chất này có thể được tổng hợp, *ví dụ* bằng các phương pháp được mô tả dưới đây, hoặc các

cải biến của các phương pháp này như được biết bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này. Tất cả các quy trình được mô tả trong sáng chế đều được dự định để thực hành theo quy mô bất kỳ, bao gồm mg, gam, nhiều gam, kilogam, nhiều kilogam, hoặc trên quy mô công nghiệp dùng trong thương mại.

Như được hiểu rõ, các nhóm chức có mặt có thể chứa các nhóm bảo vệ trong quá trình tổng hợp. Bản thân các nhóm bảo vệ được biết là các nhóm chức hóa học mà có thể được gắn chọn lọc vào và loại bỏ khỏi các nhóm chức, như các nhóm hydroxyl và các nhóm carboxyl. Các nhóm này có mặt trong hợp chất hóa học để làm cho nhóm chức này trở đối với các điều kiện phản ứng hóa học mà hợp chất này được tiếp xúc. Nhóm bảo vệ bất kỳ trong số nhiều nhóm bảo vệ khác nhau có thể được sử dụng trong sáng chế. Các nhóm bảo vệ có thể được sử dụng theo sáng chế có thể được mô tả trong tài liệu: Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp đã biết. Một con đường tổng hợp được lấy làm ví dụ dùng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được nêu trong sơ đồ 1 dưới đây.

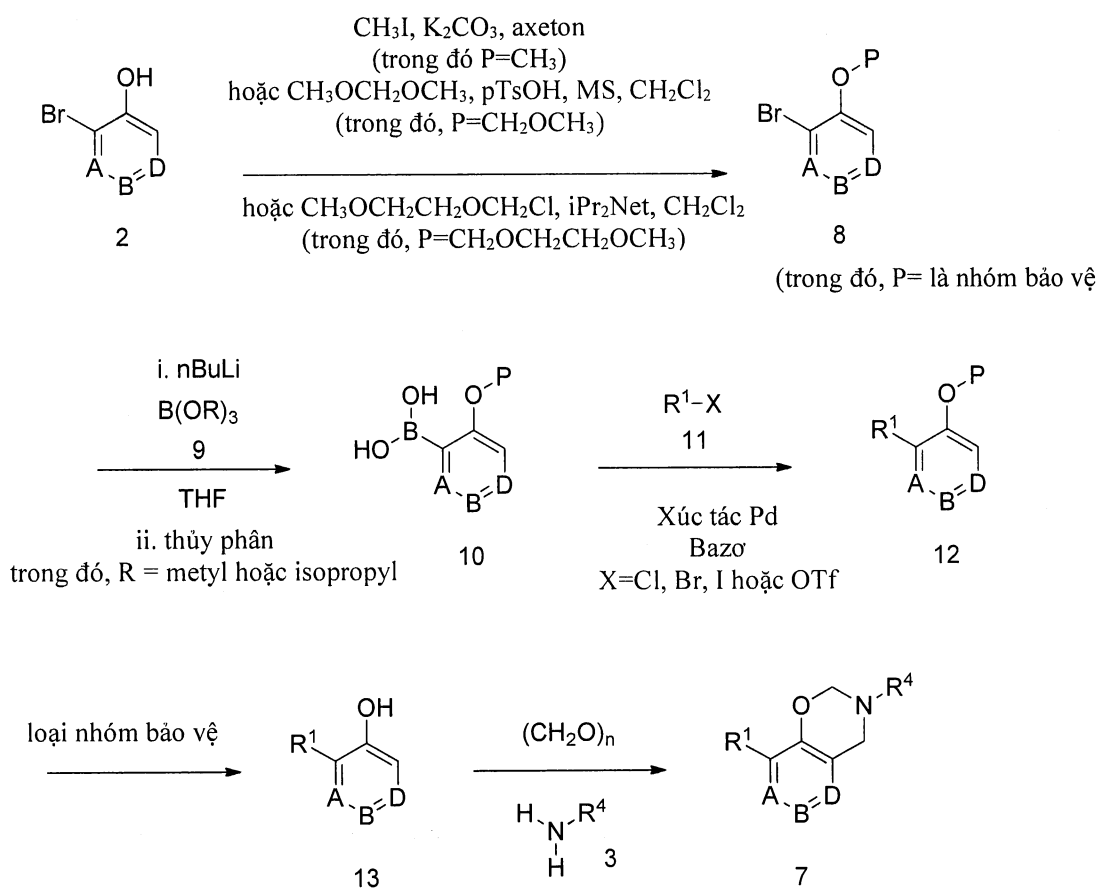


Phản ứng brom hóa chọn lọc tại vị trí *ortho* của phenol được thể có công thức chung 1 tạo ra 2-bromophenol có công thức chung 2. Phương pháp thông thường bất kỳ dùng để brom hóa phenol có thể được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch chứa phenol có công thức chung 1 trong dung môi được clo hóa được xử lý bằng một đương lượng brom ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến

khoảng 40°C để tạo ra 2-bromophenol có công thức chung 2. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Mannich của 2-bromophenol có công thức chung 2 với lượng dư paraformaldehyt và amin bậc một có công thức chung 3 tạo ra 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau mà sẽ phụ thuộc vào khả năng phản ứng hóa học của 2-bromophenol 2, và imin được tạo ra từ phản ứng của amin bậc một có công thức chung 3 với paraformaldehyt. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 2-bromophenol có công thức chung 2 được xử lý bằng 5 đương lượng paraformaldehyt và 5 đương lượng amin bậc một có công thức chung 3 trong isopropanol làm dung môi ở khoảng 80°C. 2-aminometylphenol được tạo thành ban đầu phản ứng với imin bổ sung để tạo ra 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Suzuki của 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4 với axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng với chất xúc tác tối ưu, bazơ và dung môi phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều loại dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4 được xử lý bằng một đương lượng axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este của axit heteroarylboronic có công thức chung 6 và 1,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) xúc tác trong hỗn hợp dung môi gồm dimetoxietan và nước ở khoảng 80°C để tạo ra 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7. Bước cuối cùng trong quá trình tổng hợp các hợp chất có Công thức I là thủy phân sản phẩm trung gian 8-heteroaryl-3,4-

dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7 để tạo ra các hợp chất có công thức I (R^3 , R^{3a} , R^{4a} = H). Bước thủy phân thường được tiến hành trong các điều kiện axit khi có mặt axit vô cơ như dung dịch nước axit clohydric hoặc axit sulfuric. Đồng dung môi như rượu thường được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 100°C trong khoảng thời gian từ vài giờ đến vài ngày.

Trong một số trường hợp, có thể thuận lợi hơn nếu đảo các phần tử kết hợp trong phản ứng Suzuki và phương pháp thay thế dùng để tổng hợp sản phẩm trung gian 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7 được nêu trong Sơ đồ 2.



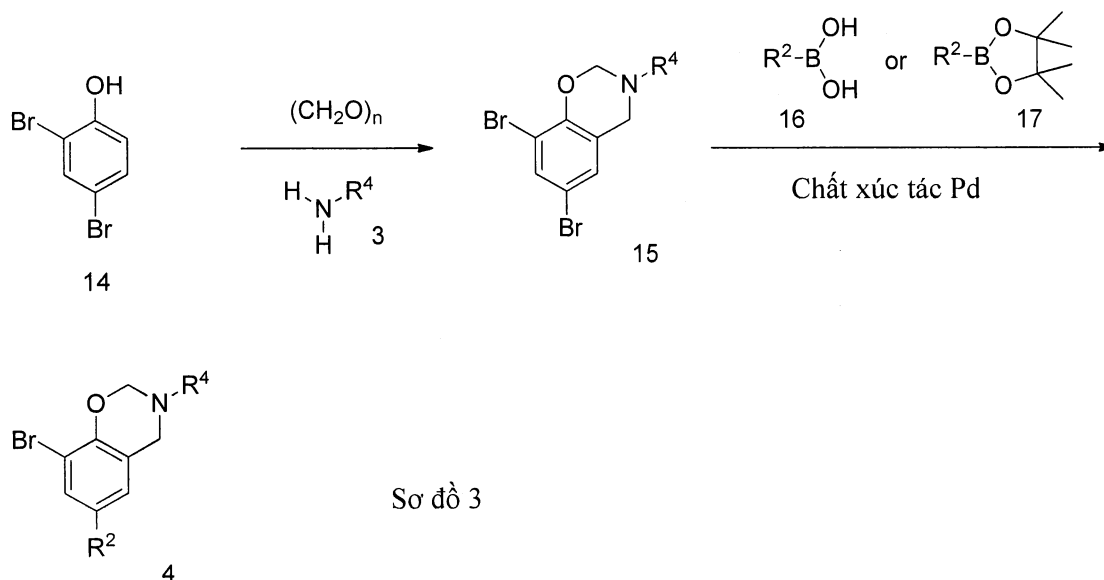
Sơ đồ 2

Để có thể sử dụng alkyl lithi trong sơ đồ tổng hợp nêu trên, 2-bromophenol có công thức chung 2 được bảo vệ. Nhiều nhóm bảo vệ phenol khác nhau mà ổn định khi có mặt alkyl lithi có thể được sử dụng, ví dụ các nhóm bảo vệ phenol được mô tả trong: Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic*

Synthesis xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 2-bromophenol có công thức chung 2 được bảo vệ dưới dạng metyl ete, metoxymetyl ete (MOM ete) hoặc metoxyetoxymetyl ete (MEM ete). Các điều kiện phản ứng để thu được tác dụng bảo vệ phenol mong muốn được mô tả trong tài liệu: Wuts, P.G.M. và Greene, T.W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, metyl ete có công thức chung 8 (trong đó $P = CH_3$) được điều chế bằng cách xử lý 2-bromophenol có công thức chung 2 bằng kali cacbonat và iodometan hoặc dimetylsulfat trong axeton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Theo cách khác, để điều chế metoxymetyl ete có công thức chung 8 (trong đó $P = MOM$), 2-bromophenol có công thức chung 2 được xử lý bằng dimetoxymetan và axit *para*-toluensulfonic trong dung môi được clo hóa, khi có mặt các rây phân tử để hấp thụ metanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Để điều chế metoxyetoxymetyl ete có công thức chung 8 (trong đó $P = MEM$), 2-bromophenol có công thức chung 2 được xử lý bằng 2-metoxyetoxymetyl clorua và diisopropyletylamin trong dung môi được clo hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng trao đổi halogen kim loại của bromua có công thức chung 8 với alkyl lithi để tạo ra aryl lithi mà được phản ứng trực tiếp với trialkyl borat có công thức chung 9 để tạo ra axit boronic có công thức chung 10 sau khi thủy phân trong nước. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch bromua có công thức chung 8 và trimetyl hoặc triisopropyl borat trong tetrahydrofuran ở -78°C trong khí quyển trơ được xử lý bằng dung dịch butyllithi trong các hexan. Phản ứng này được để ấm đến khoảng -10°C sau đó dập tắt bằng nước để tạo ra axit boronic có công thức chung 10. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Suzuki của axit boronic có công thức chung 10 với heteroaryl clorua, bromua, iodua hoặc triflometansulfonat có công thức chung 11 ($X = Cl, Br, I$, hoặc OTf) khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức chung 12. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của axit boronic 10 và các phần tử kết hợp heteroaryl clorua, bromua, iodua hoặc triflorometansulfonat 11. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp

của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ methyl, metoxymethyl (MOM) hoặc metoxyetoxymethyl (MEM) được ưu tiên. Các điều kiện phản ứng để thu được tác dụng loại nhóm bảo vệ phenol mong muốn được mô tả tài liệu: Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch chứa methyl ete có công thức chung 12 (trong đó P = CH₃) trong dung môi được clo hóa được xử lý bằng bo tribromua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong vài giờ đến vài ngày để tạo ra 2-heteroarylphenol có công thức chung 13. Để loại nhóm bảo vệ MEM ete, dung dịch của MEM ete có công thức chung 12 (trong đó P = MEM) trong metanol hoặc etanol và dung dịch nước axit clohydric 1,0M được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong vài giờ đến vài ngày để tạo ra 2-heteroarylphenol có công thức chung 13. Bước cuối cùng trong quy trình tổng hợp thay thế của sản phẩm trung gian 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin có công thức chung 7 bao gồm phản ứng Mannich của 2-heteroarylphenol có công thức chung 13 với lượng dư paraformaldehyt và amin bậc một có công thức chung 3. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau mà phụ thuộc vào khả năng phản ứng hóa học của phenol có công thức chung 13, và imin được tạo thành từ phản ứng của amin bậc một 3 với paraformaldehyt. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 2-heteroarylphenol có công thức chung 13 được xử lý bằng 5 đương lượng paraformaldehyt và 5 đương lượng amin bậc một trong isopropanol làm dung môi ở khoảng 80°C. 2-aminomethylphenol được tạo thành ban đầu phản ứng với amin bổ sung để tạo ra 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin có công thức chung 7.

Phương pháp thay thế để tổng hợp 8-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin có công thức chung 4 (trong đó A và D = CH, B = CR² và R² = aryl hoặc heteroaryl) được nêu trong Sơ đồ 3.

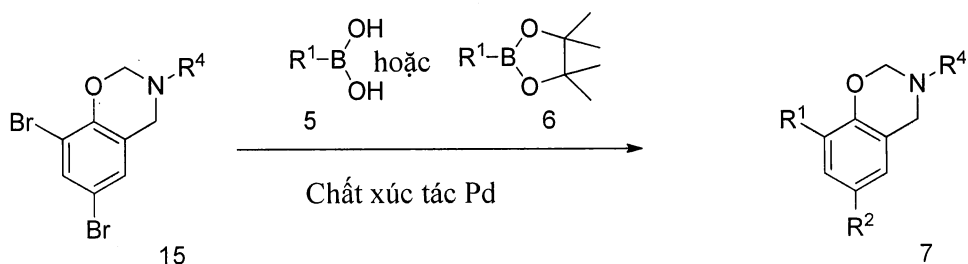


trong đó, R^2 = aryl hoặc heteroaryl

Phản ứng Mannich của 2,4-dibromophenol có công thức chung 14 với lượng dư paraformaldehyt và amin bậc một có công thức chung 3 tạo ra 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau và phụ thuộc vào khả năng phản ứng tương đối của phenol có công thức chung 14, và imin được tạo thành từ phản ứng của amin bậc một có công thức chung 3 với paraformaldehyt. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 2,4-dibromophenol có công thức chung 14 được xử lý bằng 5 đương lượng paraformaldehyt và 5 đương lượng amin bậc một có công thức chung 3 trong isopropanol làm dung môi ở khoảng 80°C. 2-aminometylphenol được tạo thành ban đầu phản ứng với amin bổ sung để tạo ra 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Suzuki ưu tiên của nhóm 6-bromua để phản ứng hơn trong 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15 với heteroaryl hoặc axit arylboronic có công thức chung 16 hoặc heteroaryl hoặc este arylboronic có công thức chung 17 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, 2-propanol và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau mà nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15 được xử lý bằng 1,05 đương lượng heteroaryl hoặc axit arylboronic có công thức chung 16 hoặc heteroaryl hoặc este arylboronic có công thức chung 17 và 1,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm 2-propanol và nước ở khoảng 70°C để tạo ra 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 4 (trong đó R² = aryl hoặc heteroaryl).

Phương pháp khác để tổng hợp 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7 (trong đó A và D = CH, B = CR² và R¹ và R² là heteroaryl giống nhau) được nêu trong Sơ đồ 4.



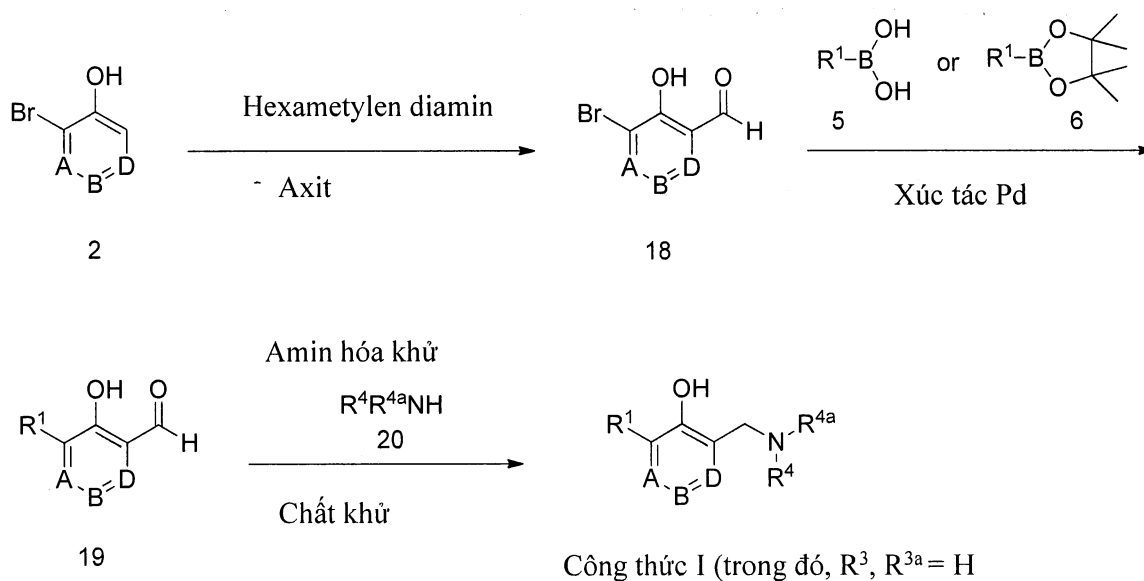
trong đó, R¹ = R² = heteroaryl

Sơ đồ 4

Phản ứng Suzuki của 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15 với lượng dư của axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp tạo ra 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7 (trong đó, R¹ và R² là heteroaryl giống nhau). Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phân tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-

diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, 2-propanol và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau mà nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 6,8-dibromo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 15 được xử lý bằng ba đương lượng axit heteroarylboronic có công thức chung 16 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 17 và 8 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm 2-propanol và nước ở khoảng 70°C để tạo ra 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức chung 7 (trong đó R¹ và R² cùng là heteroaryl).

Phương pháp tổng hợp được lấy làm ví dụ khác của các hợp chất có Công thức I (R³, R^{3a} = H) được nêu trong Sơ đồ 5.



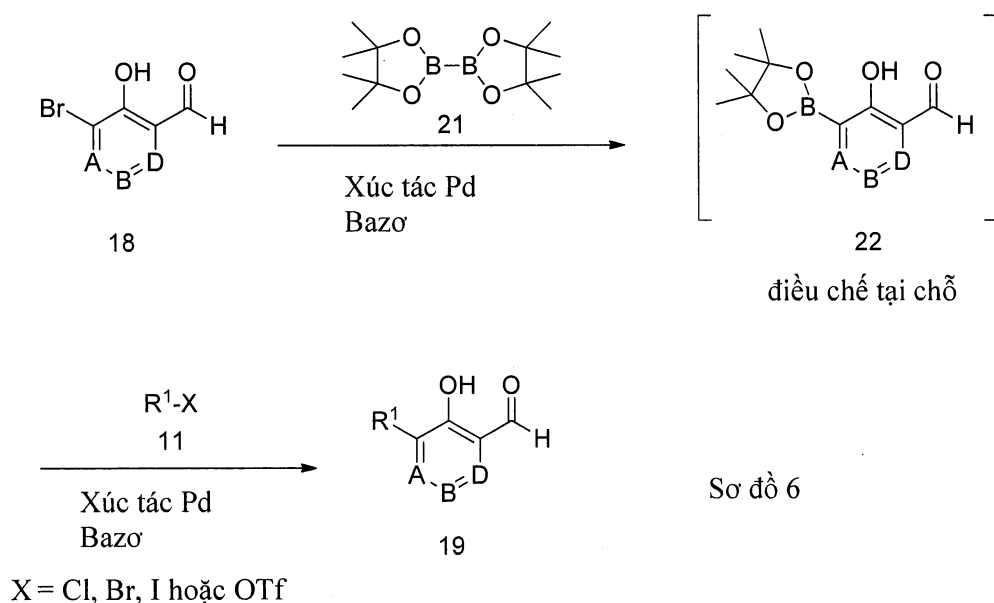
Sơ đồ 5

Phản ứng formyl hóa ở vị trí *Ortho* của 2-bromophenol có công thức chung 2 tạo ra 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18. Nhiều phản ứng sẵn có để thực hiện việc chuyển hóa này bao gồm phản ứng Reimer-Tiemann của phenol với clorofom khi có mặt bazơ mạnh (xem tài liệu: Wynberg, H và Meijer, E. W. *Org. React.* **1982**, 28, 2) hoặc phản ứng Duff của phenol với hexametylentetramin khi có mặt axit. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch chứa 2-bromophenol

có công thức chung 2 và lượng dư hexametylentetratramin trong axit trifloroaxetic được hồi lưu trong khí quyển trơ trong thời gian từ vài giờ đến vài ngày để tạo ra 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Suzuki của 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 với axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, 2-propanol và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau mà nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 được xử lý bằng 1,1 đương lượng axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este của axit heteroarylboronic có công thức chung 6 và 2,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm dimetoxietan và nước ở khoảng 80°C để tạo ra 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19. Phản ứng amin hóa khử 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 với amin có công thức chung 20 khi có mặt chất khử trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, tetrahydrofuran hoặc dicloetan tạo ra các hợp chất có Công thức I ($R^3, R^{3a} = H$). Ví dụ về các chất khử bao gồm hydro khi có mặt chất xúc tác hydro hóa, ví dụ paladi hoặc platin trên cacbon, natri xyanoborohydrua (xem tài liệu: Lane, C. F., *Synthesis* **1975**, 135) hoặc natri triaxetoxyborohydrua (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849). Theo cách khác, khi amin có công thức chung 20 là amin bậc một thì sản phẩm trung gian imin có thể được tạo thành trước sau đó được khử tại chỗ bằng natri borohydrua (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849). Theo phương án được ưu

tiên của sáng chế, 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 được xử lý bằng từ 1 đến 4 đương lượng amin có công thức chung 20, từ 1 đến 3 đương lượng natri triaxetoxiborohydrua và từ 0 đến 2 đương lượng axit axetic trong dicloetan để tạo ra các hợp chất có Công thức I (R^3 , $R^{3a} = H$). Khi amin có công thức chung 20 là amin bậc một thì dung dịch chứa 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 trong metanol được xử lý bằng một lượng nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 4 đương lượng amin bậc một có công thức chung 20 trong khoảng thời gian nằm trong khoảng vài giờ đến vài ngày để tạo ra trước sản phẩm trung gian imin. Sau đó việc bổ sung natri borohydrua tạo ra các hợp chất có Công thức I (R^3 , $R^{3a} = H$).

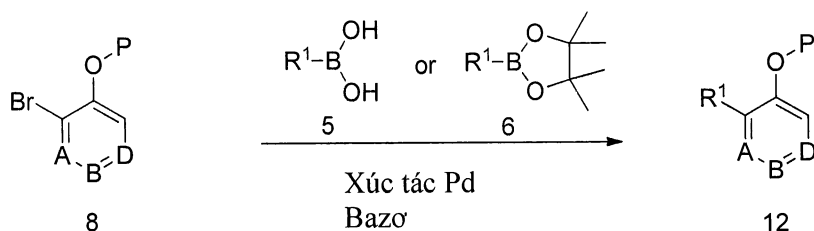
Trong một số trường hợp, thuận lợi hơn nếu đảo các phần tử kết hợp trong phản ứng Suzuki và phương pháp tổng hợp khác của 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 được nêu trong Sơ đồ 6.



Phản ứng boryl hóa Miyaura (Ishiyama, T. et al., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508) của 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 với bis(pinacolato)diboron 21 khi có mặt chất xúc tác paladi thích hợp như phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi (II) với diclorometan, bazơ như kali axetat và dung môi như dioxan hoặc dimetylsulfoxit tạo ra este của axit boronic có công thức chung 22. Este boronic có thể được tách ra hoặc phản ứng trực tiếp trong phản ứng Suzuki sau đó (Ishiyama, T. et al., *Tetr. Lett.* **1997**, 38, 7508). Phản ứng Suzuki của este boronic có công thức chung 22 với heteroaryl clorua, bromua, iodua

hoặc triflometansulfonat có công thức chung 11 ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, hoặc OTf) khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp tạo ra 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và triethylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, 2-propanol và nước.

Quy trình khác để tổng hợp các 2-heteroarylphenol được bảo vệ có công thức chung 12 được nêu trong Sơ đồ 7.



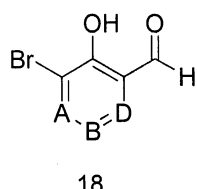
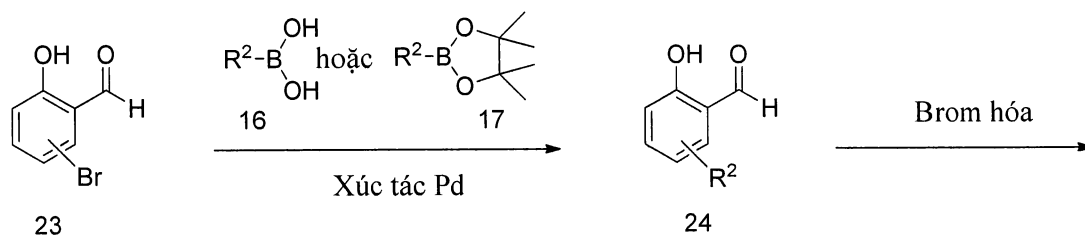
trong đó, P = nhóm bảo vệ
(ví dụ, MEM, MOM, Me hoặc Bn)

Sơ đồ 7

Phản ứng Suzuki của 2-bromophenol được bảo vệ có công thức chung 8 với axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp tạo ra các 2-heteroarylphenol được bảo vệ có công thức chung 12. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và triethylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 2-bromophenol được bảo vệ có công thức chung

8 được xử lý bằng 1,3 đương lượng axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este của axit heteroarylboronic có công thức chung 6 và 1,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm dimetoxietan và nước ở khoảng 80°C để tạo ra các 2-heteroarylphenol được bảo vệ có công thức chung 12.

Quy trình khác để tổng hợp 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 (R^2 = aryl hoặc heteroaryl) được nêu trong Sơ đồ 8.



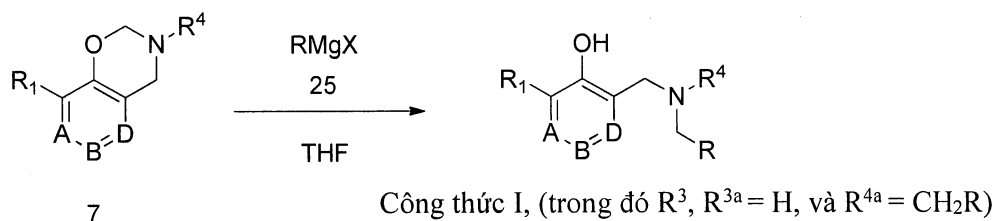
Sơ đồ 8

(trong đó, R^2 = aryl hoặc heteroaryl)

Phản ứng Suzuki của brom-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 23 với aryl hoặc axit heteroarylboronic có công thức chung 16 hoặc aryl hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 17 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp tạo ra aryl hoặc heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 24. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, 2-propanol và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, brom-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 23 được

xử lý bằng một đương lượng aryl hoặc axit heteroarylboronic có công thức chung 16 hoặc aryl hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 17 và 2,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm dimetoxietan và nước ở khoảng 80°C để tạo ra aryl hoặc heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 24. Phản ứng brom hóa chọn lọc tại vị trí *ortho* của aryl hoặc heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 24 tạo ra 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18. Phương pháp thông thường bất kỳ dùng để brom hóa phenol có thể được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch chứa phenol có công thức chung 24 và natri axetat trong axit axetic và tùy ý, đồng dung môi đã clo hóa được xử lý bằng 1 đương lượng brom ở 0°C đến khoảng 40°C để tạo ra 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 (R^2 = aryl hoặc heteroaryl).

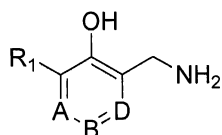
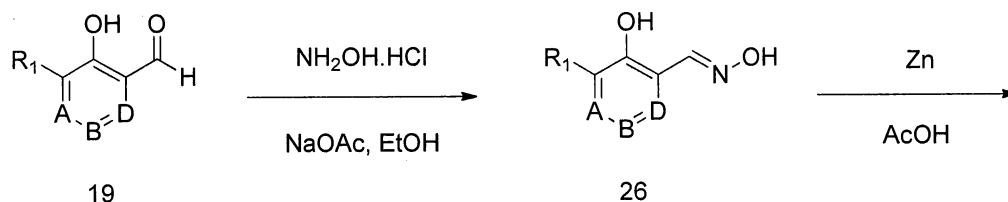
Quy trình khác để tổng hợp các hợp chất có Công thức I (R^3 và R^{3a} = H, R^{4a} = CH_2R) được nêu trong Sơ đồ 9.



Sơ đồ 9

Việc bổ sung chất thử Grignard có công thức chung $RMgX$ 25 (R = alkyl, xycloalkyl hoặc haloalkyl) vào 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin có công thức chung 7 tạo ra hợp chất có công thức chung I. Các điều kiện phản ứng để thu được sự chuyển hóa mong muốn đã được Cimorelli mô tả (Cimorelli, C. et al.; *Tetrahedron*, **2001**, 57(28), 6089). Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng dư ít của dung dịch chứa chất thử Grignard có công thức chung 25 được bổ sung vào dung dịch chứa 8-heteroaryl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin có công thức chung 7 trong tetrahydrofuran hoặc dietyl ete ở 0°C đến khoảng 40°C để tạo ra các hợp chất có công thức chung I (R^3 và R^{3a} = H, R^{4a} = CH_2R).

Quy trình tổng hợp các amin bậc một có công thức I (R^3 , R^{3a} , R^4 và R^{4a} = H) được nêu trong Sơ đồ 10.

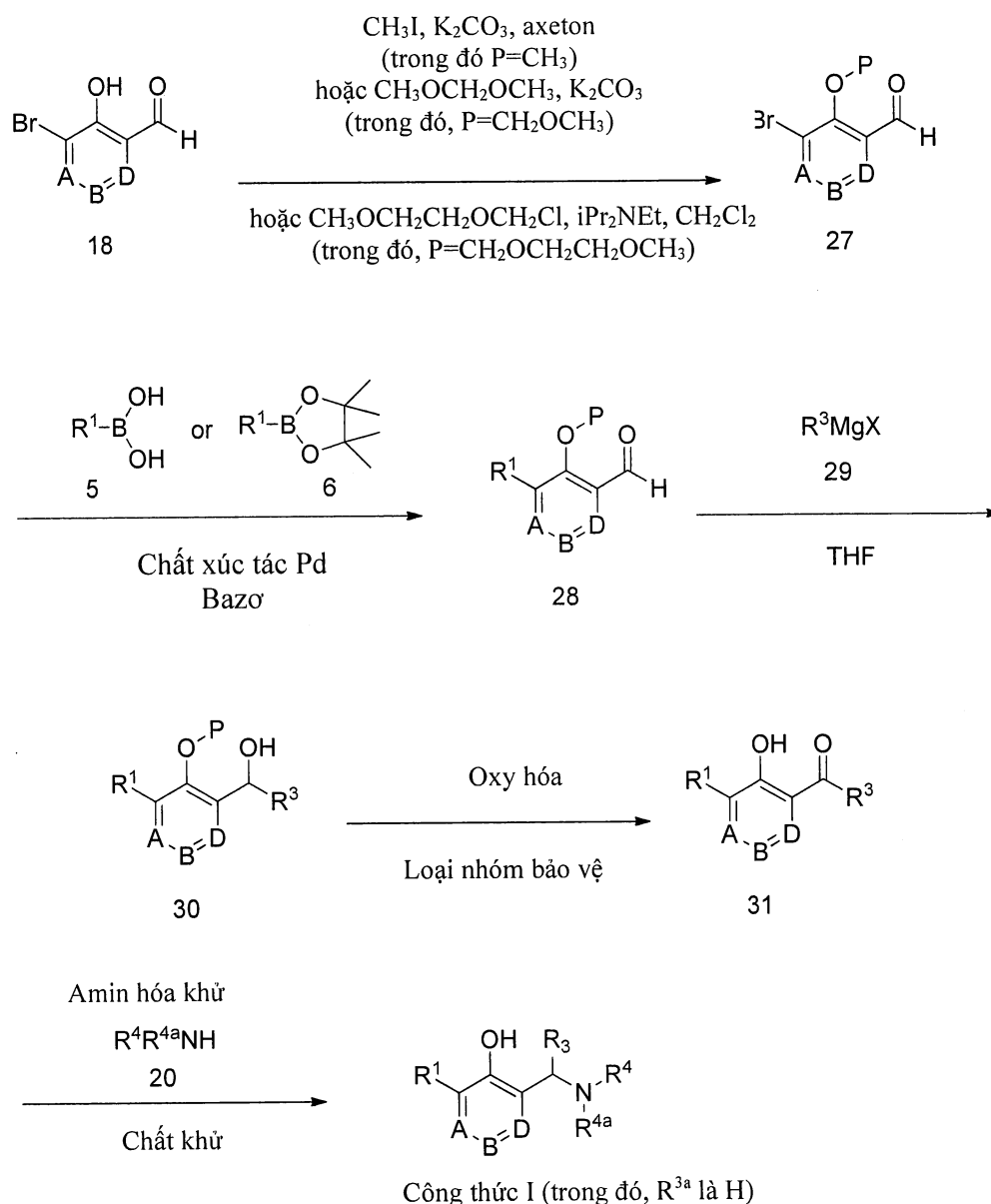


Sơ đồ 10

Công thức I, (trong đó R^3 , R^{3a} , R^4 và $R^{4a} = H$)

Việc bổ sung hydroxylamin vào 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 tạo ra oxim có công thức chung 26. Sau đó phản ứng khử oxim tạo ra amin bậc một có công thức chung I (R^3 , R^{3a} , R^4 và $R^{4a} = H$). Nhiều chất phản ứng khử có thể được sử dụng để khử oxim bao gồm lithi nhôm hydrua, kẽm trong axit axetic và boran. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, một lượng dư nhỏ của hydroxylamin được bổ sung vào dung dịch chứa 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 19 và natri axetat trong etanol ở 0°C đến khoảng 40°C để tạo ra oxim có công thức chung 26. Sau đó việc bổ sung kẽm, 9 đương lượng, vào dung dịch chứa oxim có công thức chung 26 trong axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến khoảng 100°C tạo ra hợp chất có công thức chung I (R^3 , R^{3a} , R^4 và $R^{4a} = H$).

Quy trình tổng hợp các hợp chất có Công thức chung I ($R^{3a} = H$) được nêu trong Sơ đồ 11.



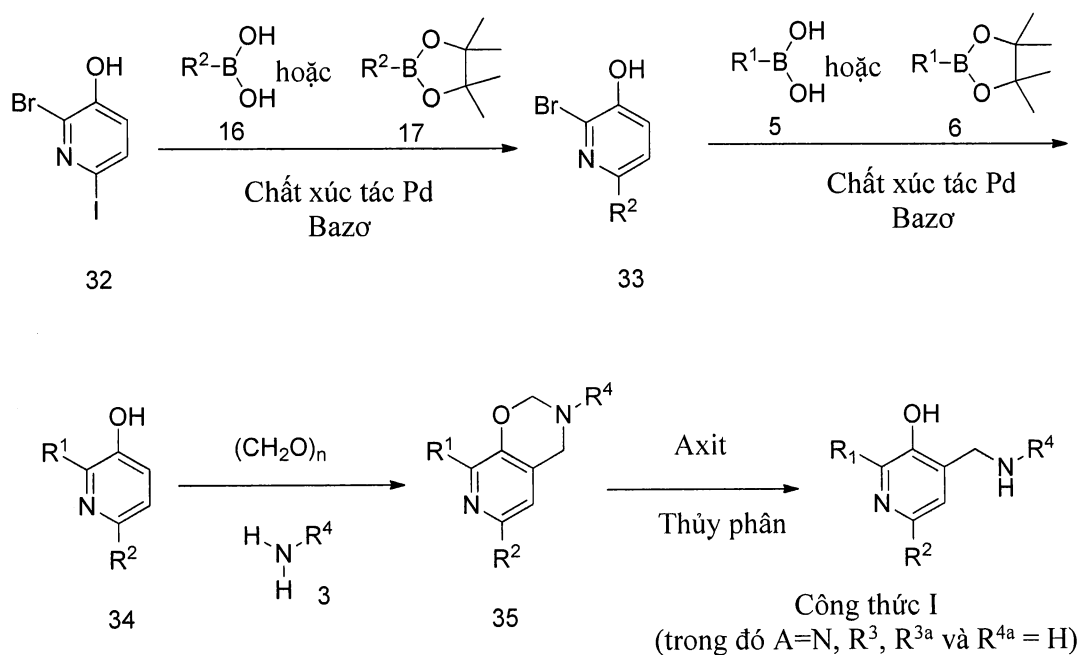
Sơ đồ 11

Để cải thiện hiệu quả kết hợp aryl-aryl và cho phép đồng thời hai việc là bổ sung chất thử Grignard và phản ứng oxy hóa sau đó, 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 được bảo vệ. Nhiều nhóm bảo vệ phenol khác nhau mà ổn định khi có mặt chất thử Grignard có thể được sử dụng, ví dụ các nhóm bảo vệ phenol được mô tả trong tài liệu: Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 được bảo vệ dưới dạng metyl ete, metoxymetyl ete (MOM ete) hoặc metoxyetoxymetyl ete (MEM ete). Các điều kiện phản ứng để thu được tác dụng loại nhóm bảo vệ phenol mong

muốn được mô tả trong tài liệu: Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, metyl ete có công thức chung 27 (trong đó, $P = CH_3$) được điều chế bằng cách xử lý 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 bằng kali cacbonat và iometan hoặc dimetylsulfat trong axeton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Theo cách khác, để điều chế metoxymetyl ete có công thức chung 27 (trong đó $P = MOM$), 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 được xử lý bằng clometyl metyl ete (MOM -clorua) và kali cacbonat trong dung môi phân cực không proton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Để điều chế metoxyetoxymetyl ete có công thức chung 27 (trong đó $P = MEM$), 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt có công thức chung 18 được xử lý bằng diisopropyletylamin và 2-metoxyetoxymetyl clorua trong các dung môi được halogen hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng Suzuki của 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt được bảo vệ có công thức chung 27 với axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt được bảo vệ có công thức chung 28. Nhiều hệ xúc tác khác nhau có thể được sử dụng cùng với chất xúc tác, bazơ và dung môi tối ưu phụ thuộc vào thành phần hóa học của bromua và axit boronic hoặc phần tử kết hợp este. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng $120^\circ C$. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyt được bảo vệ có công thức chung 27 được xử lý bằng 1 đương lượng axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este của axit heteroarylboronic có công thức chung 6 và 1,5 đương lượng kali cacbonat khi có mặt chất xúc tác (tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) trong hỗn hợp dung môi gồm

dimetoxyetan và nước ở khoảng 80°C để tạo ra 3-heteroaryl-2-hydroxybenzaldehyt được bảo vệ có công thức chung 28. Việc đưa vào phần tử thể benzyl được thực hiện bằng cách bổ sung chất thử Grignard, R^3MgX 29 ($R^3 = \text{alkyl, cycloalkyl hoặc haloalkyl}$), ở -78°C trong tetrahydrofuran để tạo ra rượu có công thức chung 30. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, rượu benzylic có công thức chung 30 được oxy hóa thành keton có công thức chung 31 sử dụng periodinane Dess Martin và natri bicacbonat trong metylen clorua. Bước tiếp theo bao gồm phản ứng loại nhóm bảo vệ methyl, metoxymethyl (MOM) hoặc metoxyetoxymethyl (MEM) được ưu tiên. Các điều kiện phản ứng để thu được tác dụng loại nhóm bảo vệ phenol mong muốn được mô tả trong tài liệu: Wuts, P.G.M. và Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, 2007. Phản ứng amin hóa khử keton có công thức chung 31 bằng amin có công thức chung 20 khi có mặt chất khử trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, tetrahydrofuran dicloetan tạo ra các hợp chất có công thức I ($R^{3a} = H$). Các ví dụ về các chất khử bao gồm hydro khi có mặt chất xúc tác hydro hóa, ví dụ paladi hoặc platin trên cacbon, natri xyanoborohydrua (xem tài liệu: Lane, C. F., *Synthesis* **1975**, 135) hoặc natri triaxetoxymorohydrua (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849). Theo cách khác, khi amin có công thức chung 20 là amin bậc một thì sản phẩm trung gian imin có thể được tạo ra trước sau đó được khử tại chỗ bằng natri borohydrua (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849). Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung dịch của keton có công thức chung 31 trong lượng dư amin bậc một có công thức chung 20 được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến khoảng 100°C trong thời gian từ vài giờ đến vài ngày để tạo thành sản phẩm trung gian imin. Imin này sau đó được khử bằng cách bổ sung lượng dư natri borohydrua để tạo ra các hợp chất có Công thức I ($R^{3a} = H$).

Quy trình ví dụ để tổng hợp các hợp chất pyridyl có công thức I ($A = N$, R^3 , R^{3a} , $R^{4a} = H$) được nêu trong Sơ đồ 12.

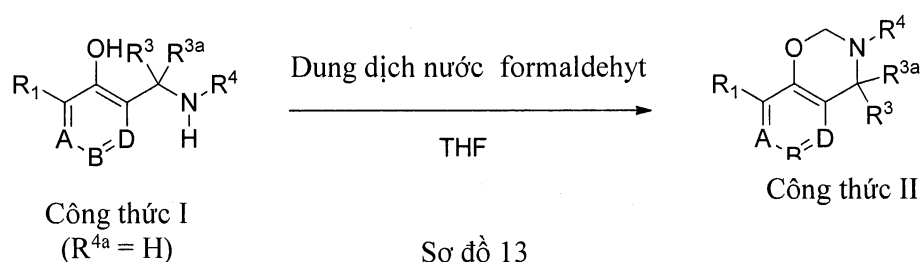


Sơ đồ 12

Phản ứng Suzuki ưu tiên của nhóm 6-iodo dễ phản ứng hơn của 2-bromo-6-iodopyridin-3-ol 32 với heteroaryl hoặc axit arylboronic có công thức chung 16 hoặc heteroaryl hoặc arylboronic este có công thức chung 17 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp tạo ra 2-bromo-pyridin-3-ol có công thức chung 33. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxetan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Sau đó phản ứng Suzuki thứ hai xảy ra ở bromua của 2-bromo-pyridin-3-ol có công thức chung 33 với axit heteroarylboronic có công thức chung 5 hoặc este heteroarylboronic có công thức chung 6 khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ trong dung môi thích hợp để tạo ra 2-heteroaryl-pyridin-3-ol có công thức chung 34. Ví dụ không giới hạn về các chất xúc tác paladi thích hợp bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), sản phẩm cộng hợp của dicloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorometan, và trans-diclorobis(triphenylphosphin)paladi (II). Các bazơ tiềm năng bao gồm kali cacbonat,

natri cacbonat, xesi cacbonat, kali axetat, kali phosphat và trietylamin. Nhiều dung môi khác nhau có thể được sử dụng bao gồm dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen và nước. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến khoảng 120°C. Sau đó phản ứng Mannich của 2-heteroaryl-pyridin-3-ol có công thức chung 34 với lượng dư paraformaldehyt và amin bậc một có công thức chung 3 tiếp theo là phản ứng thủy phân sản phẩm trung gian 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[4,3-*e*][1,3]oxazin 35 tạo ra các hợp chất pyridyl có công thức I ($A = N$, R^3 , R^{3a} , $R^{4a} = H$).

Quy trình tổng hợp 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin có công thức II được nêu trong Sơ đồ 13.



Dung dịch chứa hợp chất có công thức I ($R^{4a} = H$) trong dung môi có thể trộn lẫn với nước, như tetrahydrofuran, được xử lý bằng một lượng dư nhỏ của dung dịch nước formaldehyt 37% và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong thời gian từ vài giờ đến vài ngày để tạo ra hợp chất có công thức II (Cimarelli, C. et al., *Tetrahedron* **2001**, 57, 6089).

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm các hợp chất dùng để điều trị bệnh sốt rét. Theo một số phương án, các phương pháp để điều trị bệnh sốt rét bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị hợp chất có công thức I hoặc II. Phương pháp điều trị này có thể còn bao gồm bước sử dụng được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc II.

Theo một số phương án, các hợp chất dùng để điều trị bệnh sốt rét bao gồm một hoặc nhiều hợp chất chống sốt rét được sử dụng đồng thời với hợp chất có công thức I hoặc II. Chất chống bệnh sốt rét thích hợp để đồng sử dụng với hợp chất có công thức I hoặc II bao gồm, ví dụ, Amodiaquin, Arteether, Arteflene, Artemether, Artemisinin, Artesunate, Atovaquone, Cloroquine, Clindamycin, Dihydroartemisinin, Doxycyclin, Halofantrine, Lumefantrine, Mefloquine, Pamaquine, Piperaquine, Primaquine,

Proguanil, Pyrimethamine, Pyronaridine, Quinine, và Tafenoquine, và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

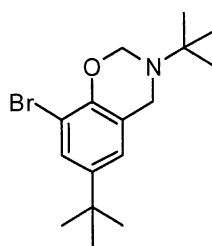
Các ví dụ sau đây minh họa cách thức điều chế các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế. Các ví dụ này chỉ mang tính minh họa và không nên coi đây là giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả phần tử thể là như được định nghĩa ở trên trừ khi có quy định khác.

Quy trình chung

Các phân tích HPLC/MS được thực hiện bằng cách sử dụng máy đo phổ khối Hewlett Packard 1100 nối với Hewlett Packard 1100 seri HPLC sử dụng cột Phenomenex Kinetex XB-C18 50 x 4,60 mm, rửa giải với tốc độ 1 mL/phút bằng gradient của dung môi A:B theo tỷ lệ 70:30 trong 1,0 phút, sau đó theo tỷ lệ A:B từ 70:30 đến 10:90 trong 6,5 phút, sau đó theo tỷ lệ A:B 10:90 trong 2,0 phút, sau đó theo tỷ lệ A:B từ 10:90 đến 70:30 trong 0,5 phút: dung môi A = axit formic 0,05% trong nước, dung môi B = axetonitril.

Phổ NMR proton thu được bằng phổ kế Varian Unity Inova hoạt động ở 400 MHz trong clorofom-d, metanol-d₄ hoặc dimetyl sulfoxit-d₆ và độ chuyển dịch hóa học được báo cáo là δ bằng cách sử dụng dung môi đơteri làm chất chuẩn và các hằng số kết hợp được tính bằng héc (hertz).

Sản phẩm trung gian 1: 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin



Bước 1: 2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol

Dung dịch chứa brom (7,18 mL, 0,14 mol) trong clorofom (25 mL) được bổ sung từng giọt trong 2 giờ vào dung dịch chứa 4-*tert*-butyl-phenol (20 g, 0,133 mol) trong clorofom:cacbon tetraclorea theo tỷ lệ thể tích là 1:1 (64 mL) ở 0°C trong nito cho đến khi màu đỏ nhạt vẫn được duy trì (còn lại khoảng 1 mL dung dịch brom). Sau đó hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí nito qua đêm. Dung dịch màu nâu thu được

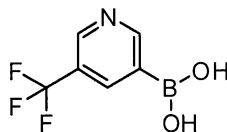
được pha loãng bằng diclorometan (50 mL), rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat 1% (100 mL) và nước muối bão hòa (100 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất được giảm để tạo ra **2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol** (30,5 g, hiệu suất định lượng) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin

Hỗn hợp của paraformaldehyt (19,99 g, 0,666 mol) và *tert*-butylamin (70,26 mL, 0,666 mol) trong isopropanol (260 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu nhẹ trong nitơ trong 75 phút. Dung dịch chứa 2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol (30,5 g, 0,133 mol) trong isopropanol (40 mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được hồi lưu thêm 20 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội sau đó được cô để thu được chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ metanol (100 mL) để tạo ra 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (36,74 g, hiệu suất 85%) dưới dạng tinh thể rắn màu kem.

Kết quả phân tích được tính toán cho C₁₆H₂₄BrNO: C 58,90, H 7,41, N 4,29, Br 24,49; phát hiện: C 59,02, H 7,42, N 4,26, Br 24,87.

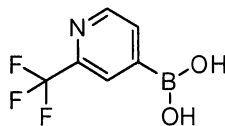
Sản phẩm trung gian 2: Axit 3-(Triflorometyl)pyridin-5-boronic



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa *n*-butyl lithi trong hexan (2,5M, 4,9 mL, 12,17 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-5-(triflorometyl)pyridin (2,5 g, 11,06 mmol) và triisopropylborat (3,06 mL, 13,27 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) ở -78°C trong nitơ. Phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, sau đó được để ấm từ từ lên -10°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung nước (20 mL) và tetrahydrofuran được loại bỏ dưới áp suất giảm. Pha nước thu được được pha loãng bằng nước (40 mL) và rửa bằng ete (2 x 40 mL). Pha nước này sau đó được axit hóa đến độ pH=5 bằng cách bổ sung axit axetic và huyền phù thu được được chiết bằng etyl axetat (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất được giảm để tạo ra axit 3-(triflorometyl)pyridin-5-boronic (2,022 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

HPLC/MS R_t = 1,47 phút, m/z 192,1 (M+H⁺).

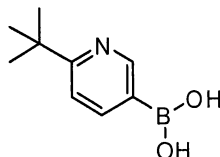
Sản phẩm trung gian 3: Axit 2-(triflorometyl)pyridin-4-boronic



Bổ sung từng giọt dung dịch của *n*-butyl lithi trong hexan (2,5M, 4,03 mL, 10,07 mmol) vào dung dịch chứa 4-iodo-2-(triflorometyl)pyridin [mua từ Matrix Scientific] (2,5 g, 9,16 mmol) và triisopropylborat (2,54 mL, 10,99 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) ở -78°C trong nitơ. Phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 2 ½ giờ, sau đó được để ấm từ từ lên -10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung nước (20 mL) và tetrahydrofuran được loại bỏ dưới áp suất giảm. Pha nước thu được được pha loãng bằng nước (40 mL) và rửa bằng ete (2 x 40 mL). Pha nước này sau đó được axit hóa đến độ pH=5 bằng cách bổ sung axit axetic và huyền phù dạng dầu thu được được chiết bằng ete (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bột màu trắng nhò. Ete (12 mL) và các hexan (24 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh trong 30 phút sau đó lọc để tạo ra axit **2-(triflorometyl)pyridin-4-boronic** (1,163 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu kem.

HPLC/MS R_t = 1,54 phút, m/z 192,1 ($M+H^+$).

Sản phẩm trung gian 4: Axit 2-(*tert*-Butyl)pyridin-5-boronic



Bước 1: 5-bromo-2-(*tert*-butyl)pyridin

Bổ sung từng giọt dung dịch của *tert*-butylmagie clorua trong tetrahydrofuran (1,0M, 40 mL, 40 mmol) trong 20 phút vào huyền phù chứa đồng xyanua (1,791 g, 20 mmol) trong tetrahydrofuran khan (40 mL) ở -78°C trong nitơ. Dung dịch chứa 5-bromo-2-iodopyridin (5,68 g, 20 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) sau đó được bổ sung vào qua ống thông và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ sau đó được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni hydroxit 25% (28-30%, 100 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (500 mL) và dung dịch nước amoni hydroxit 25% (28-30%, 400 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (400 mL) và nước muối bão hòa

(100 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 10% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **5-bromo-2-(*tert*-butyl)pyridin** (1,6186 g, hiệu suất 38%) dưới dạng dầu không màu.

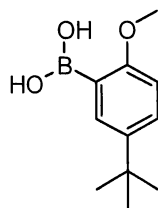
HPLC/MS $R_t = 6,27$ phút, m/z 214,1 và 216,1 ($M+H^+$).

Bước 2: **Axit 2-(*tert*-butyl)pyridin-5-boronic**

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa *n*-butyl lithi trong hexan (2,5 M, 2,06 mL, 5,14 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(*tert*-butyl)pyridin (1 g, 4,67 mmol) và triisopropylborat (1,29 mL, 5,60 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 mL) ở -78°C trong nitơ. Phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 2 ½ giờ, sau đó được để ấm từ từ đến -10°C trong 1 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10 mL) và tetrahydrofuran được loại bỏ dưới áp suất giảm. Huyền phù chứa nước thu được được pha loãng bằng nước (30 mL) và rửa bằng ete (30 mL). Pha nước được axit hóa đến độ pH=6 bằng cách bổ sung axit axetic và huyền phù dạng sữa thu được được chiết bằng ete (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 50 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bột màu trắng. Ete (5 mL) và các hexan (40 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh trong 30 phút, sau đó lọc để tạo ra **axit 2-(*tert*-butyl)pyridin-5-boronic** (0,5093 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 0,93$ phút, m/z 180,1 ($M+H^+$).

Sản phẩm trung gian 5: **Axit (5-(*tert*-Butyl)-2-metoxyphenyl)boronic**



Bước 1: **2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-metoxybenzen**

Iodometan (10,0 mL, 0,161 mol) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol [Sản phẩm trung gian 1, Bước 1] (29,5 g, 0,129 mol) và kali cacbonat (42,7 g, 0,309 mol) trong axeton khô (400 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong nitơ trong 22 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô và cặn này được phân lớp giữa etyl axetat (400 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 0,3M (300 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (300 mL) và nước muối

bão hòa (300 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **axit 2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-metoxybenzen** (32,09 g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

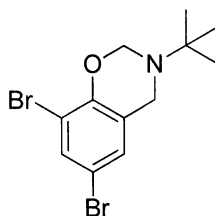
HPLC/MS $R_t = 7,47$ phút.

Bước 2: Axit (5-(*tert*-butyl)-2-metoxyphenyl)-boronic

n-Butyllithi trong hexan (2,5M, 18,1 mL, 45,24 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-metoxybenzen (10,0 g, 41,13 mmol) và triisopropyl borat (11,39 mL, 49,35 mmol) trong tetrahydrofuran (90 mL) ở -78°C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, sau đó được để ấm từ từ đến 0°C trong 90 phút. Sau đó phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung nước (90 mL) và tetrahydrofuran được loại bỏ dưới áp suất giảm. Huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa dietyl ete (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (100 mL). Pha nước được tách riêng, làm lạnh xuống 0°C , sau đó axit hóa đến độ pH=1 bằng cách bổ sung axit clohydric đặc. Huyền phù màu trắng thu được được để yên ở 0°C trong 15 phút, sau đó lọc, rửa sản phẩm rắn bằng nước và hexan lạnh để tạo ra **axit (5-(*tert*-butyl)-2-metoxyphenyl)-boronic** (6,349 g, hiệu suất 74%) dưới dạng tinh thể rắn màu trắng.

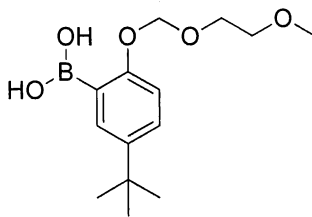
HPLC/MS $R_t = 5,04$ phút, m/z 209,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sản phẩm trung gian 6: 6,8-dibromo-3-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin



tert-Butylamin (16,1 g, 0,22 mol) được bổ sung vào hỗn hợp của 2,4-dibromophenol (11,1 g, 0,044 mol) và paraformaldehyt (6,61 g, 0,22 mol) trong 2-propanol (110 mL) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được lọc và bánh lọc ướt được rửa bằng 2-propanol. Bánh lọc ướt này được làm khô bằng cách hút để tạo ra **6,8-dibromo-3-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin** (12,66 g, hiệu suất 82,8%) dưới dạng chất rắn. HPLC/MS $R_t = 3,78$ phút, m/z 336,0 ($\text{M}+\text{H}^+$ của sản phẩm đã được thủy phân).

Sản phẩm trung gian 7: Axit (5-(*tert*-Butyl)-2-((2-metoxyetoxy)metoxy)phenyl)-boronic



Bước 1: 2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-((2-metoxyetoxy)metoxy)benzen

Bổ sung từng giọt 2-metoxyetoxymetyl clorua (2,5 mL, 21,9 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol [Sản phẩm trung gian 1, Bước 1] (5,0 g, 21,8 mmol) và triethylamin (4,4 g, 43,5 mmol) trong diclorometan khan (20 mL) ở nhiệt độ phòng trong nitơ và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước (100 mL), pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-((2-metoxyetoxy)metoxy)benzen** (5,0 g, hiệu suất 72%).

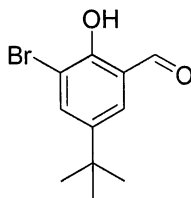
MS m/z 317 và 319 (M+H⁺).

Bước 2: Axit (5-(*tert*-Butyl)-2-((2-metoxyetoxy)metoxy)phenyl)-boronic

n-Butyllithi trong hexan (2,5 M, 4,2 mL, 10,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-bromo-4-(*tert*-butyl)-1-((2-metoxyetoxy)metoxy)benzen (3,0 g, 9,46 mmol) và trimetyl borat (1,2 mL, 10,76 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) ở -78°C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 20 phút, sau đó ở 0°C trong 20 phút nữa. Phản ứng này sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung nước (20 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng ete (100 mL). Lốp chất hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **axit (5-(*tert*-butyl)-2-((2-metoxyetoxy)metoxy)phenyl)-boronic** (2,61 g, hiệu suất 98%).

MS m/z 283 (M+H⁺).

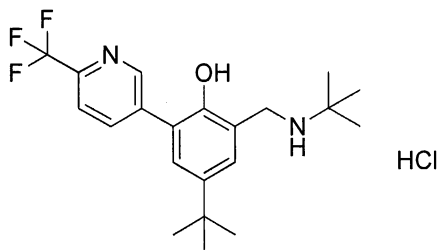
Sản phẩm trung gian 8: 3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyt



Hỗn hợp của 2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenol [Sản phẩm trung gian 1, Bước 1] (6,87 g, 30 mmol) và hexametylenetetramin (20 g, 143 mmol) trong axit trifloroacetic

(60 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong nitơ trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng được rót vào trong dung dịch nước axit clohydric 1M (200 mL) và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 6 giờ. Huyền phù thu được được lọc để tạo ra **3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyt** (6,79 g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. HPLC/MS R_t = 6,92 phút, m/z 257,0 và 259,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 1: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

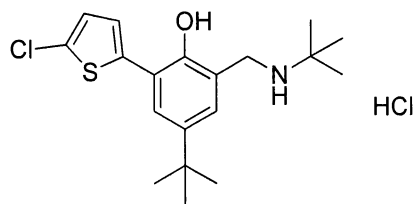


Hỗn hợp của 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) (2,0 g, 6,13 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (1,17 g, 6,13 mmol) và kali cacbonat (1,27 g, 9,20 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (354,2 mg, 0,31 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu cam. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm trung gian 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (1,875 g, hiệu suất 78%) dưới dạng siro màu vàng. 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (1,875 g, 4,78 mmol) được hòa tan trong ethanol (135 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (45 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn này được phân lớp giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước natri cacbonat 10% khối lượng/thể tích (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (100 mL) và nước muối bão hòa (100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung

môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro màu vàng mà kết tinh một phần (1,435 g). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (50 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (15,1 mL, 15,1 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm và sản phẩm này được tạo hỗn hợp đồng sôi với etanol tuyệt đối (3 x 60 mL) để tạo ra chất rắn màu kem. Diethyl ete (50 mL) và etanol tuyệt đối (10 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (1,083 g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 2,89$ phút, m/z 381,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; phát hiện: C 60,71, H 6,56, N 6,60, Cl 8,56.

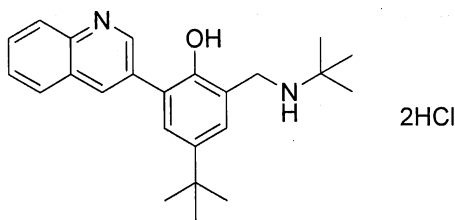
Ví dụ 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-clorothiophen-2-yl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 5-clorothiophen-2-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 3,82$ phút, m/z 352,1 và 354,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 3: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(quinolin-3-yl)phenol dihydroclorua

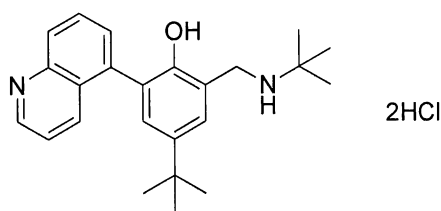


Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-

dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit quinolin-3-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 1,64$ phút, m/z 363,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,3H_2O$: C 62,82, H 7,60, N 6,11, Cl 15,45; phát hiện: C 62,72, H 7,61, N 5,98, Cl 15,54.

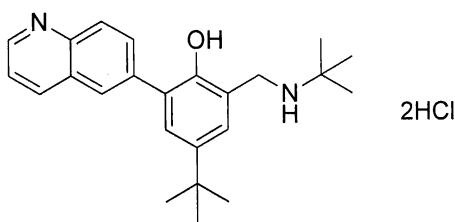
Ví dụ 4: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(quinolin-5-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu kem hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit quinolin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 1,20$ phút, m/z 363,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$: C 63,57, H 7,56, N 6,18, Cl 15,64; phát hiện: C 63,41, H 7,34, N 6,02, Cl 15,64.

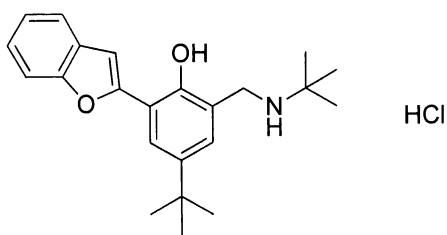
Ví dụ 5: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(quinolin-6-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu kem hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit quinolin-6-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 1,23$ phút, m/z 363,3 ($M+H^+$).

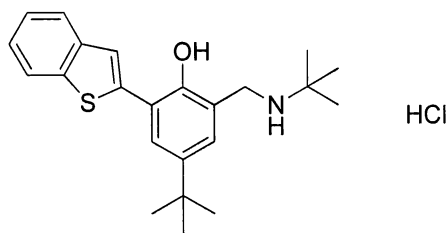
Ví dụ 6: 2-(Benzofuran-2-yl)-4-(*tert*-butyl)-6-((*tert*-butylamino)metyl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit benzofuran-2-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 3,88$ phút, m/z 352,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{29}NO_2$ HCl: C 71,21, H 7,79, N 3,61, Cl 9,14; phát hiện: C 71,42, H 7,97, N 3,63, Cl 9,18.

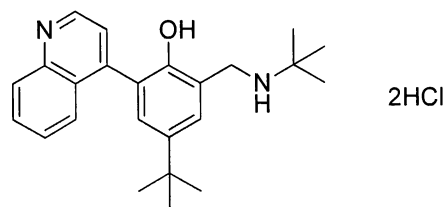
Ví dụ 7: 2-(Benzo[*b*]thiophen-2-yl)-4-(*tert*-butyl)-6-((*tert*-butylamino)methyl)phenol hydrochlorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 thay axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic bằng axit benzothiophen-2-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 4,11$ phút, m/z 368,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{29}NOS$ HCl: C 68,38, H 7,48, N 3,47, Cl 8,78; phát hiện: C 68,58, H 7,55, N 3,43, Cl 8,85.

Ví dụ 8: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(quinolin-4-yl)phenol dihydrochlorua

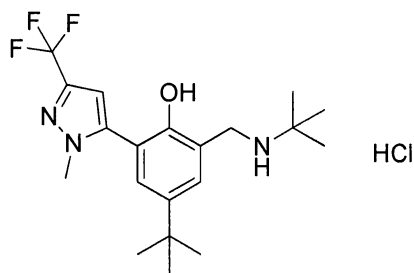


Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-

3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit quinolin-4-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 1,22$ phút, m/z 363,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,2H_2O$: C 65,66, H 7,44, N 6,38, Cl 16,15; phát hiện: C 65,68, H 7,32, N 6,36, Cl 15,96.

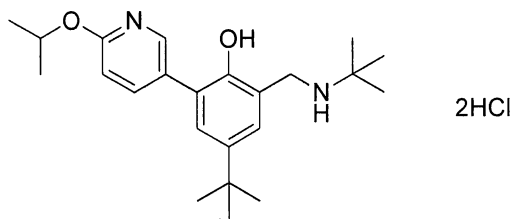
Ví dụ 9: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(1-metyl-3-(triflorometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 1-metyl-3-triflorometyl-pyrazol-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 3,93$ phút, m/z 384,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{28}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,21, H 6,96, N 10,01, Cl 8,44; phát hiện: C 56,78, H 6,73, N 9,76, Cl 8,39.

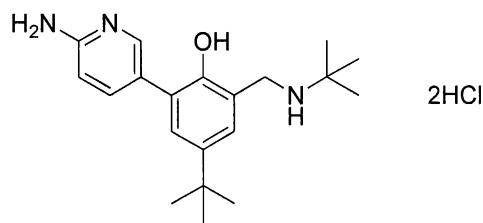
Ví dụ 10: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-isopropoxy-pyridin-5-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 4,11$ phút, m/z 371,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,6H_2O$: C 60,81, H 8,25, N 6,17, Cl 15,61; phát hiện: C 61,06, H 8,16, N 6,10, Cl 15,21.

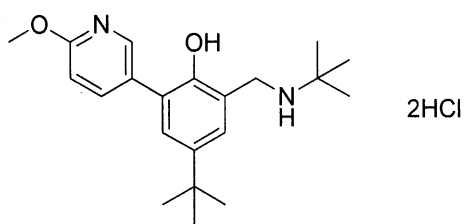
Ví dụ 11: 2-(6-Aminopyridin-3-yl)-4-(*tert*-butyl)-6-((*tert*-butylamino)methyl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và pinacol este của axit 2-aminopyridin-5-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 0,94$ phút, m/z 328,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$: C 59,33, H 7,84, N 10,38, Cl 17,51; phát hiện: C 59,60, H 7,90, N 10,11, Cl 17,16.

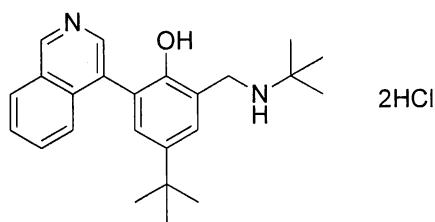
Ví dụ 12: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-metoxypyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 thay axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic bằng axit 2-metoxypyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 3,04$ phút, m/z 343,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1,25H_2O$: C 57,60, H 7,94, N 6,40, Cl 16,19; phát hiện: C 57,66, H 7,98, N 6,38, Cl 15,96.

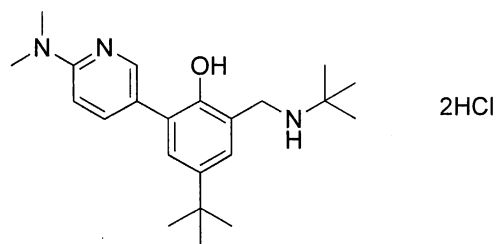
Ví dụ 13: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(isoquinolin-4-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và pinacol este của axit isoquinolin-4-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 1,65$ phút, m/z 363,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,75H_2O$: C 61,73, H 7,66, N 6,00, Cl 15,18; phát hiện: C 61,38, H 7,62, N 5,90, Cl 15,32.

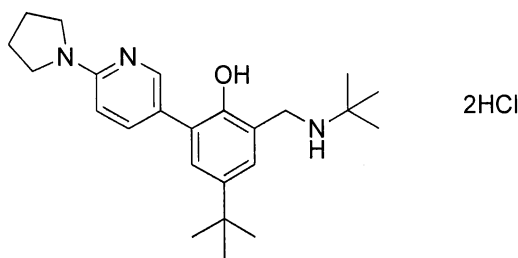
Ví dụ 14: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-(dimethylamino)pyridin-5-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 0,89$ phút, m/z 356,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{22}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$: C 60,65, H 8,28, N 9,65, Cl 16,28; phát hiện: C 60,63, H 7,95, N 9,52, Cl 16,38.

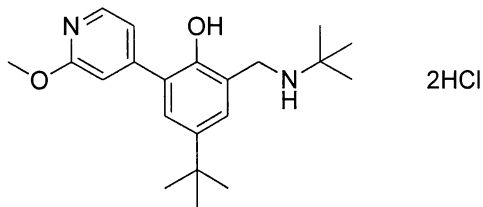
Ví dụ 15: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 thay axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic bằng axit 6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 1,00$ phút, m/z 382,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,4H_2O$: C 62,44, H 8,25, N 9,10, Cl 15,36; phát hiện: C 62,58, H 7,93, N 9,03, Cl 15,49.

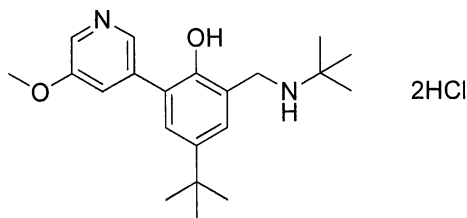
Ví dụ 16: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(2-metoxypyridin-4-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-metoxypyridin-4-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 1,70$ phút, m/z 343,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl$: C 60,72, H 7,76, N 6,74, Cl 17,07; phát hiện: C 60,66, H 7,72, N 6,64, Cl 17,02.

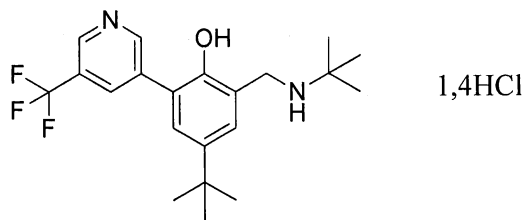
Ví dụ 17: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-metoxypyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 5-metoxypyridin-3-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 1,23$ phút, m/z 343,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl$: C 60,72, H 7,76, N 6,74, Cl 17,07; phát hiện: C , H , N , Cl .

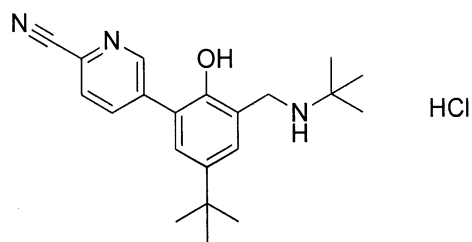
Ví dụ 18: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol 1,4 hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 3-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [Sản phẩm trung gian 2].

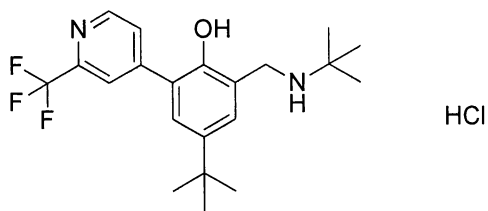
HPLC/MS R_t = 3,28 phút, m/z 381,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O$ 1,4HCl: C 58,45, H 6,63, N 6,49, Cl 11,50; phát hiện: C 58,11, H 7,05, N 6,35, Cl 11,15.

Ví dụ 19: 5-(5-(*tert*-Butyl)-3-((*tert*-butylamino)methyl)-2-hydroxyphenyl)picolinonitril hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và pinacol este của axit 2-xyanopyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

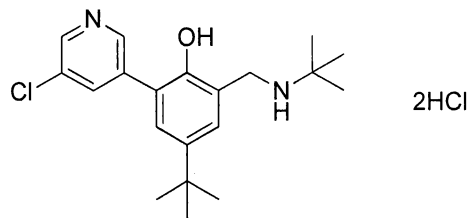
Ví dụ 20: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(2-(triflorometyl)pyridin-4-yl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-(triflorometyl)pyridin-4-boronic [Sản phẩm trung gian 3].

HPLC/MS $R_t = 3,52$ phút, m/z 381,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; phát hiện: C 60,29, H 6,79, N 6,71, Cl 8,82.

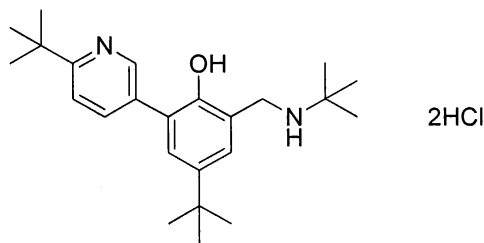
Ví dụ 21: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-cloropyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 3-cloropyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

HPLC/MS $R_t = 2,71$ phút, m/z 347,2 và 349,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{27}ClN_2O \cdot 2HCl$: C 57,22, H 6,96, N 6,67, Cl 25,33; phát hiện: C 56,97, H 6,93, N 6,53, Cl 25,16.

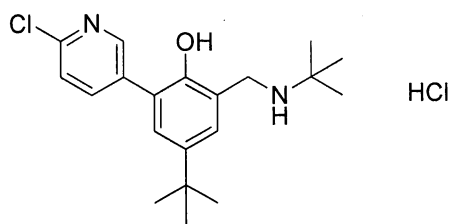
Ví dụ 22: 4-(*tert*-Butyl)-2-(6-(*tert*-butyl)pyridin-3-yl)-6-((*tert*-butylamino)metyl)phenol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-(*tert*-butyl)pyridin-5-boronic [Sản phẩm trung gian 4].

HPLC/MS $R_t = 2,55$ phút, m/z 369,4 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{36}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C 62,73, H 8,77, N 6,10, Cl 15,43; phát hiện: C 62,74, H 8,70, N 5,91, Cl 15,14.

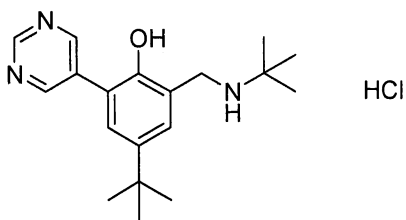
Ví dụ 23: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-cloropyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit 2-cloropyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific].

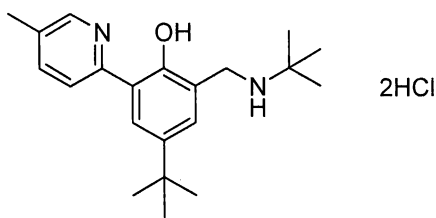
HPLC/MS R_t = 3,43 phút, m/z 347,2 và 349,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{27}ClN_2O$ HCl: C 62,66, H 7,36, N 7,31, Cl 18,50; phát hiện: C 62,39, H 7,54, N 7,25, Cl 18,54.

Ví dụ 24: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(pyrimidin-5-yl)phenol hydrochlorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và axit pyrimidin-5-boronic. HPLC/MS R_t = 1,30 phút, m/z 314,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 25: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-methylpyridin-2-yl)phenol dihydrochlorua



Bước 1: 2-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-5-methylpyridin

Hỗn hợp của 2-bromo-5-methylpyridin [mua từ TCI] (0,827 g, 4,81 mmol), dẫn xuất (5-(*tert*-butyl)-2-metoxypheyl)-boronic [Sản phẩm trung gian 5] (1,2 g, 5,77 mmol) và kali cacbonat (0,997 g, 7,21 mmol) trong dimetoxetan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (277,8 mg,

0,24 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong lọ kín trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M (80 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 35% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **2-(5-(*tert*-butyl)-2-metoxypheyl)-5-metylpyridin** (1,216 g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu không màu.

HPLC/MS R_t = 2,58 phút, m/z 256,1 (M+H⁺).

Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa bo tribromua trong diclorometan (1,0M, 9,52 mL, 9,52 mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-(*tert*-butyl)-2-metoxypheyl)-5-metylpyridin (1,216 g, 4,76 mmol) trong diclorometan khô (50 mL) ở 0°C trong nitơ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C đến nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại xuống 0°C, metanol (50 mL) được bổ sung từng giọt vào và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, cặn được tái hòa tan trong metanol (100 mL) và cô đặc lại để thu được chất rắn màu hồng. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (80 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được chiết bằng etyl axetat (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 15% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol** (1,062 g, hiệu suất 92%) dưới dạng siro màu vàng.

HPLC/MS R_t = 7,08 phút, m/z 242 (M+H⁺).

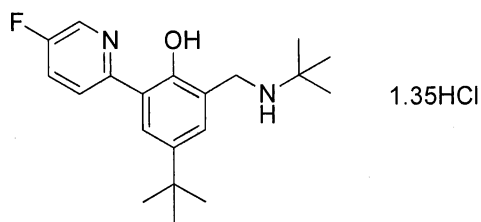
Bước 3: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)phenol dihydroclorua

Hỗn hợp của paraformaldehyt (661 mg, 22,0 mmol) và *tert*-butylamin (2,32 mL, 22,0 mmol) trong isopropanol (10 mL) được hồi lưu từ từ trong nitơ trong 1 giờ. Dung dịch chứa 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol (1,062 g, 4,4 mmol) trong isopropanol (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 6 ngày. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội này được cô dưới áp suất giảm và

cặn này được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin thô được hòa tan trong etanol tuyệt đối (90 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol, dung dịch nước thu được được pha loãng đến 50 mL bằng dung dịch nước axit clohydric 1,0M và rửa bằng etyl axetat (50 mL). Pha nước được bazơ hóa đến độ pH=7-8 bằng cách bổ sung natri cacbonat rắn và huyền phù thu được được chiết bằng etyl axetat (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (50 mL), dung dịch hydro clorua - etanol (1,25M, 18,44 mL, 23,05 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu kem. Diethyl ete (50 mL) và etanol tuyệt đối (15 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-methylpyridin-2-yl)phenol dihydroclorua** (1,466 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm.

HPLC/MS R_t = 4,39 phút, m/z 327,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$: C 59,40, H 8,26, N 6,60, Cl 16,70; phát hiện: C 59,25, H 8,40, N 6,54, Cl 16,72.

Ví dụ 26: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-floropyridin-2-yl)phenol 1,35hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-5-floropyridin** được điều chế dưới dạng siro không màu sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-methylpyridin bằng 2-bromo-5-floropyridin [mua từ TCI].

HPLC/MS R_t = 7,06 phút, m/z 260,1 ($M+H^+$).

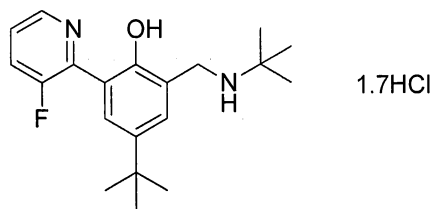
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(5-floropyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu kem bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 7,32$ phút, m/z 246,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-floropyridin-2-yl)phenol 1,35hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,88$ phút, m/z 331,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{27}FN_2O \cdot 1,35HCl \cdot 0,3H_2O$: C 62,38, H 7,58, N 7,27, Cl 12,43; phát hiện: C 62,20, H 7,58, N 7,21, Cl 12,32.

Ví dụ 27: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(3-floropyridin-2-yl)phenol 1,7hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-3-floropyridin** được điều chế dưới dạng siro màu vàng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-methylpyridin bằng 2-bromo-3-floropyridin [mua từ TCI].

HPLC/MS $R_t = 6,25$ phút, m/z 260,1 ($M+H^+$).

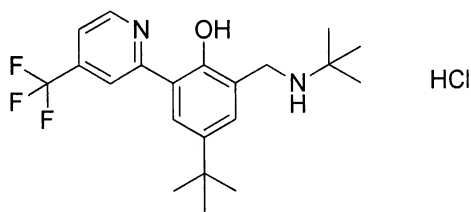
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(3-floropyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu kem bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 7,22$ phút, m/z 246,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(3-floropyridin-2-yl)phenol 1,7hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,89$ phút, m/z 331,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{27}FN_2O \cdot 1,7HCl$: C 61,21, H 7,37, N 7,14, Cl 15,36; phát hiện: C 61,38, H 7,11, N 7,11, Cl 15,47.

Ví dụ 28: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-methoxyphenyl)-4-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng siro không màu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-methylpyridin bằng 2-bromo-4-(triflorometyl)pyridin [mua từ Oakwood].

HPLC/MS $R_t = 8,08$ phút, m/z 310,1 ($M+H^+$).

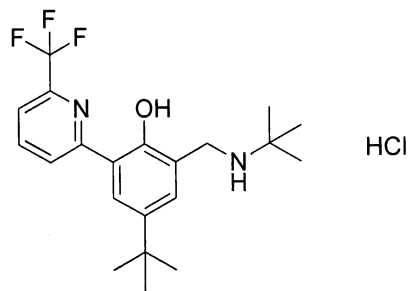
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(4-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu kem bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 8,06$ phút, m/z 296,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 4,43$ phút, m/z 381,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; phát hiện: C 60,04, H 6,56, N 6,65, Cl 8,53.

Ví dụ 29: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-methoxyphenyl)-6-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-methylpyridin bằng 2-bromo-6-(triflorometyl)pyridin [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 8,17$ phút, m/z 310,1 ($M+H^+$).

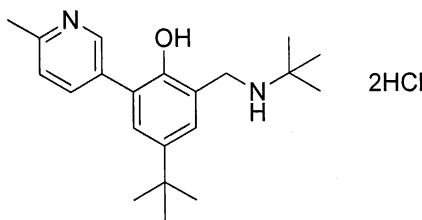
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 8,01$ phút, m/z 296,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 4,50$ phút, m/z 381,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; phát hiện: C 60,56, H 6,71, N 6,69, Cl 8,58.

Ví dụ 30: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)phenol dihydroclorua



Bước 1: **2 5-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-2-methylpyridin** được điều chế dưới dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-methylpyridin bằng 5-bromo-2-picolin.

HPLC/MS $R_t = 2,88$ phút, m/z 256,1 ($M+H^+$).

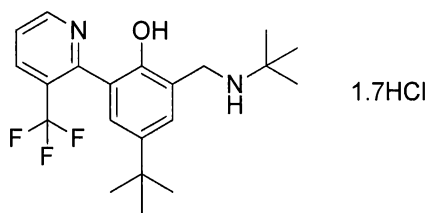
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(6-methylpyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng siro không màu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 1,69$ phút, m/z 242,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 1,10$ phút, m/z 327,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$: C 63,15, H 8,08, N 7,01, Cl 17,75; phát hiện: C 63,30, H 8,04, N 6,75, Cl 17,90.

Ví dụ 31: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(3-(trifloro methyl)pyridin-2-yl)phenol 1,7hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxiphenyl)-3-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 2-bromo-3-(triflorometyl)pyridin [mua từ TCI].

HPLC/MS $R_t = 6,90$ phút, m/z 310,1 ($M+H^+$).

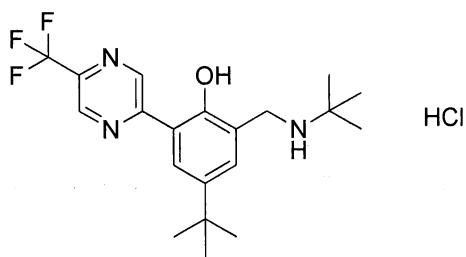
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(3-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 6,01$ phút, m/z 296,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(3-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol 1,7hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu kem bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,80$ phút, m/z 381,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot 1,7HCl$: C 57,01, H 6,54, N 6,33, Cl 13,62; phát hiện: C 56,64, H 6,37, N 6,25, Cl 13,71.

Ví dụ 32: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-(triflorometyl)pyrazin-2-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: **2-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxiphenyl)-5-(triflorometyl)pyrazin** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 2-cloro-5-(triflorometyl)pyrazin [mua từ Matrix Scientific].

HPLC/MS $R_t = 8,07$ phút, m/z 311,1 ($M+H^+$).

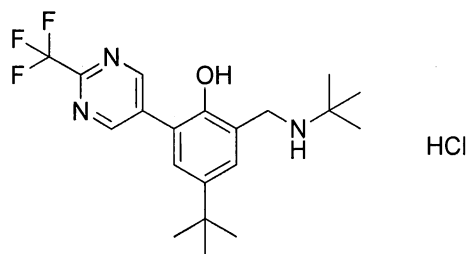
Bước 2: **4-(tert-butyl)-2-(5-(triflorometyl)pyrazin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu vàng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 7,59$ phút, m/z 297,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(tert-Butyl)-2-((tert-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyrazin-2-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu kem sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 4,56$ phút, m/z 382,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; phát hiện: C 57,62, H 6,31, N 10,04, Cl 8,58.

Ví dụ 33: 4-(tert-Butyl)-2-((tert-butylamino)metyl)-6-(2-(triflorometyl)pyrimidin-5-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: **5-(5-(tert-Butyl)-2-metoxypheyl)-2-(triflorometyl)pyrimidin** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 5-bromo-2-(triflorometyl)pyrimidin [mua từ Matrix Scientific].

HPLC/MS $R_t = 7,80$ phút, m/z 311,1 ($M+H^+$).

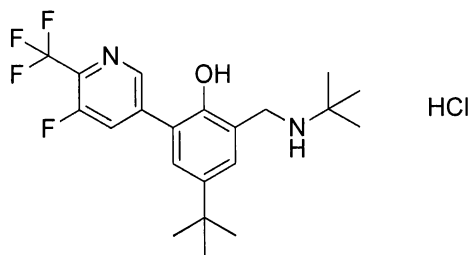
Bước 2: **4-(tert-Butyl)-2-(2-(triflorometyl)pyrimidin-5-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu trắng sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 6,59$ phút, m/z 297,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(tert-Butyl)-2-((tert-butylamino)metyl)-6-(2-(triflorometyl)pyrimidin-5-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,72$ phút, m/z 382,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: C 56,75, H 6,57, N 9,93, Cl 8,38; phát hiện: C 56,60, H 6,66, N 9,63, Cl 8,38.

Ví dụ 34: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-floro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 5-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-3-floro-2-(triflorometyl)pyridin được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 5-bromo-3-floro-2-(triflorometyl)pyridin [mua từ Matrix Scientific].

HPLC/MS $R_t = 8,44$ phút, m/z 328,1 ($M+H^+$).

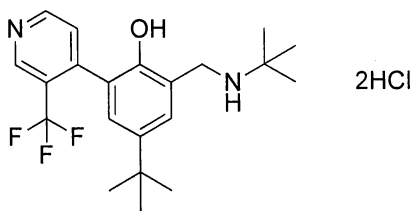
Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-(5-floro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol được điều chế dưới dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 7,22$ phút, m/z 314,1 ($M+H^+$).

Bước 3: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-floro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 4,24$ phút, m/z 399,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{26}F_4N_2O \cdot HCl$: C 58,00, H 6,26, N 6,44, Cl 8,15; phát hiện: C 58,19, H 6,11, N 6,43, Cl 8,39.

Ví dụ 35: 4-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-3-(triflorometyl)pyridin-4-yl)phenol dihydroclorua



Bước 1: 4-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxypheyl)-3-(triflorometyl)pyridin được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 4-bromo-3-(triflorometyl)pyridin hydrobromua [mua từ Matrix Scientific].

HPLC/MS $R_t = 7,23$ phút, m/z 310,1 ($M+H^+$).

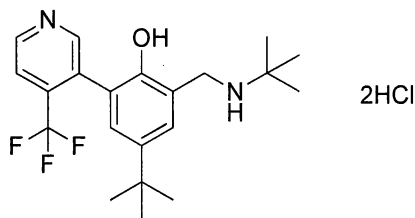
Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(3-(triflorometyl)pyridin-4-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu nâu nhạt bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 5,95$ phút, m/z 296,1 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(3-(triflorometyl)pyridin-4-yl)phenol dihydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,42$ phút, m/z 381,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot 2HCl$: C 55,63, H 6,45, N 6,18, Cl 15,64; phát hiện: C 55,74, H 6,47, N 6,22, Cl 15,62.

Ví dụ 36: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol 1,9hydroclorua



Bước 1: **3-(5-(*tert*-Butyl)-2-metoxiphenyl)-4-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 1, thay 2-bromo-5-metylpyridin bằng 3-bromo-4-(triflorometyl)pyridin [mua từ Matrix Scientific].

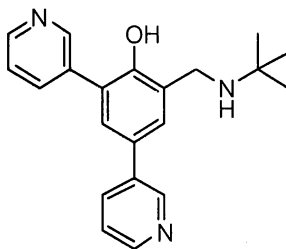
HPLC/MS $R_t = 7,31$ phút, m/z 310,1 ($M+H^+$).

Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-(4-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu nâu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 2.

HPLC/MS $R_t = 5,99$ phút, m/z 296,1 ($M+H^+$).

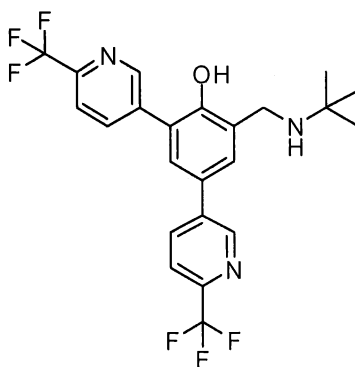
Bước 3: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol 1,9hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3.

HPLC/MS $R_t = 3,91$ phút, m/z 381,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{27}F_3N_2O \cdot 1,9HCl$: C 56,08, H 6,48, N 6,23, Cl 14,98; phát hiện: C 55,92, H 6,30, N 6,22, Cl 14,58.

Ví dụ 37: 2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4,6-di(pyridin-3-yl)phenol

Hỗn hợp của 6,8-dibromo-3-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 6) (0,621 g, 1,79 mmol), axit pyridin-3-boronic [mua từ Boron Molecular Limited] (0,660 g, 5,37 mmol) và kali cacbonat (1,979 g, 14,3 mmol) trong 2-propanol (30 mL) và nước (6 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)Pd (0) (107 mg, 0,09 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 72°C trong 30 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu sẫm. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **2-((*tert*-butylamino)metyl)-4,6-di(pyridin-3-yl)phenol** (151 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

HPLC/MS R_t = 3,05 phút, m/z 334,1 ($M+H^+$).

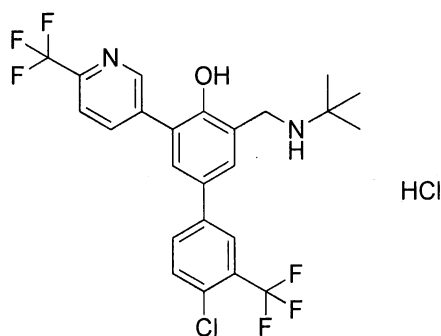
Ví dụ 38: 2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4,6-bis(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol

Hỗn hợp của 6,8-dibromo-3-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 6) (0,621 g, 1,79 mmol), axit 6-(triflorometyl)pyridin-3-boronic [mua từ Frontier Scientific] (1,025 g, 5,37 mmol), và kali cacbonat (1,979 g, 14,3 mmol) trong 2-propanol (30 mL) và nước (6 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (114 mg, 0,099 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được gia nhiệt ở 72°C trong 60 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm

ngươi cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu sẫm. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được nghiền với MTBE/hexan theo tỷ lệ 1:1 về thể tích, lọc và sau đó làm khô ở $40^\circ\text{C}/4-8 \text{ mm Hg}$ để tạo ra **2-((*tert*-butylamino)metyl)-4,6-bis(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol** (0,358 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

HPLC/MS $R_t = 10,30$ phút, m/z 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 39: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-cloro-3'-(triflorometyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua



Bước 1: 8-Bromo-3-(*tert*-butyl)-6-(4-cloro-3-(triflorometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin

Hỗn hợp của 6,8-dibromo-3-(*tert*-butyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 6) (2,4 g, 6,92 mmol), axit (4-cloro-3-(triflorometyl)phenyl) boronic (1,628 g, 7,27 mmol), và kali cacbonat (1,434 g, 10,4 mmol) trong 2-propanol (40 mL) và nước (8 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)Pd (0) (336 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được gia nhiệt ở 72°C trong 3 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn mà được tái kết tinh từ etyl axetat để tạo ra **8-bromo-3-(*tert*-butyl)-6-(4-cloro-3-(triflorometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin** (0,625 g).

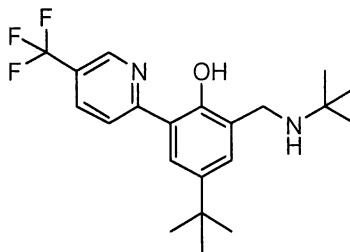
HPLC/MS $R_t = 12,51$ phút, m/z 436,0 ($\text{M}+\text{H}^+$ của sản phẩm đã được thủy phân).

Bước 2: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-cloro-3'-(triflorometyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua

Hỗn hợp của 8-bromo-3-(*tert*-butyl)-6-(4-cloro-3-(triflorometyl)phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (0,5 g, 1,12 mmol), axit 6-(triflorometyl)pyridin-3-boronic [mua từ Frontier Scientific] (0,224 g, 1,17 mmol), và kali cacbonat (0,232 g, 1,68 mmol) trong 2-propanol (20 mL) và nước (4 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)Pd (0) (64,6 mg, 0,056 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 72°C trong 5 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra 0,163 g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat, và dung dịch thu được được xử lý bằng axit clohydric 37% (0,05 g). Sản phẩm rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat để tạo ra **3-((*tert*-butylamino)metyl)-4'-cloro-3'-(triflorometyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua** (0,135 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS R_t = 14,01 phút, m/z 503,1 (M+H⁺).

Ví dụ 40: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol



Bước 1: 4-(*tert*-Butyl)-2-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol

Hỗn hợp của axit 2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenyl boronic (1,0 g, 3,52 mmol), 2-bromo-5-(triflorometyl)pyridin (0,80 g, 3,54 mmol) và kali cacbonat (1 g, 7,24 mmol) trong DME (20 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)Pd (0) (200,0 mg, 0,17 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được chiết bằng etyl axetat (50 mL), pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm trung gian

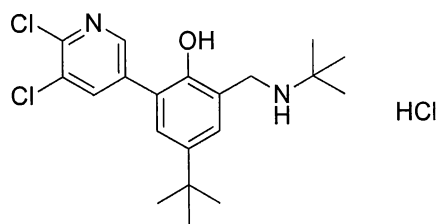
benzyl ete. Dung dịch chứa benzyl ete trong etanol (20 mL) được bổ sung vào 5% paladi trên cacbon (100 mg) và hỗn hợp này được hydro hóa qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol**.

MS m/z 296,1 (M+H⁺).

Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3, thay 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol bằng 4-(*tert*-butyl)-2-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)phenol.

MS m/z 381,1 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 8,7 (br s, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,1 (br s, 2H), 1,4 (s, 9H), và 1,3 (s, 9H).

Ví dụ 41: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol hydroclorua



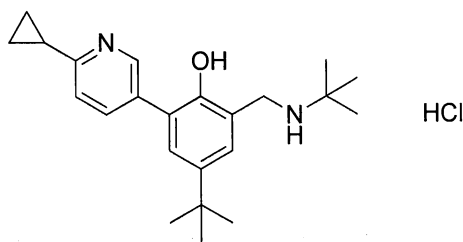
Bước 1: 4-(*tert*-Butyl)-2-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol

Hỗn hợp của axit 5-(*tert*-butyl)-2-((2-metoxymethoxy)methoxy)benzen boronic (Sản phẩm trung gian 7) (1,0 g, 3,54 mmol), 5-bromo-2,3-dicloropyridin (0,80 g, 3,53 mmol) và kali cacbonat (1,5 g, 10,85 mmol) trong DME (20 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (200,0 mg, 0,17 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được chiết bằng etyl axetat (50 mL), pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm trung gian MEM ete. MEM ete được khuấy trong axit clohydric 10% trong etanol ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol**.

Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3, thay 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol bằng 4-(*tert*-butyl)-2-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol.

Điểm nóng chảy 214-216°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,2 (s, 1*H*), 8,7 (br s, 2*H*), 8,5 (dd, 1*H*), 8,2 (dd, 1*H*), 7,6 (dd, 1*H*), 7,4 (dd, 1*H*), 4,1 (m, 2*H*), 1,4 (s, 9*H*), và 1,2 (s, 9*H*).

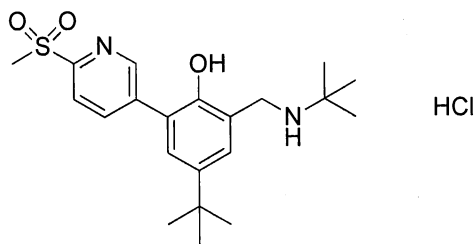
Ví dụ 42: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: **4-(*tert*-Butyl)-2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 41, Bước 1, thay 5-bromo-2,3-dicloropyridin bằng 5-bromo-2-xyclopropylpyridin.

Bước 2: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3, thay 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol bằng 4-(*tert*-butyl)-2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)phenol.

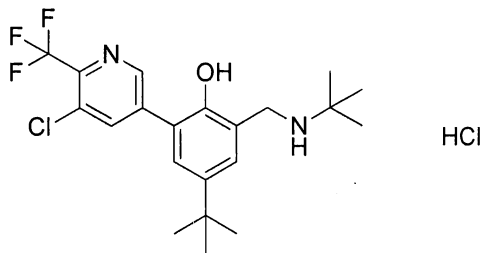
Ví dụ 43: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 từ 8-bromo-3,6-di-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Sản phẩm trung gian 1) và pinacol este của axit 2-metylsulfonylpyridin-5-boronic [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 1,7$ phút, m/z 391,1 ($M+H^+$); điểm nóng chảy 229-232°C.

Ví dụ 44: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-cloro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

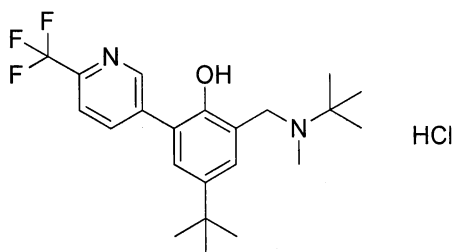


Bước 1: 4-(*tert*-Butyl)-2-(5-cloro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 41, Bước 1, thay 5-bromo-2,3-dicloropyridin bằng 5-bromo-3-cloro-2-(triflorometyl)pyridin.

Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-cloro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 25, Bước 3, thay 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol bằng 4-(*tert*-butyl)-2-(5-cloro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol.

Điểm nóng chảy 230-233°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,6 (br s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,1 (br s, 2H), 1,4 (s, 9H), và 1,2 (s, 9H).

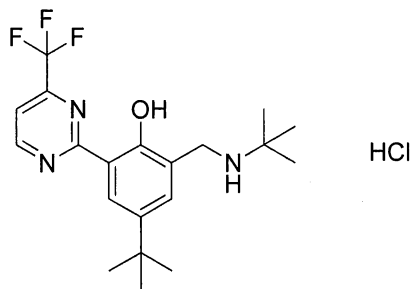
Ví dụ 45: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Axit trifloroaxetic (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol [Ví dụ 1, bazo tự do] (500 mg, 1,32 mmol) trong diclorometan (6 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong toluen và cô lại dưới áp suất giảm để thu được muối trifloroaxetat (652 mg, hiệu suất 100%). Muối trifloroaxetat này được hòa tan trong dung dịch chứa metanol (7 mL) và

diclorometan (0,7 mL). Dung dịch này được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch 2M của diazometan trong ete (2 mL, 4 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 16 giờ và phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung axit axetic (1 mL). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cách sử dụng hai lần chạy sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan, phân tách vết ít phân cực hơn trong hai vết TLC chính. Cặn được hòa tan trong lượng dư dung dịch 1N của axit clohydric trong etanol, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn này được nghiền với ete để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (140 mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. HPLC/MS $R_t = 3,99$ phút, m/z 395,2 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,27 (br s, 1H), 8,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 2,58 (br s, 3H), 1,48 (s, 9H), và 1,32 (s, 9H).

Ví dụ 46: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxy-3-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)benzaldehyt

Bổ sung phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) cùng với diclorometan (285 mg, 0,39 mmol) vào hỗn hợp đã loại khí nitơ của 3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyt [CAS # 119646-68-3] (1,00 g, 3,89 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,98 g, 7,80 mmol), và kali axetat (1,15 g, 11,7 mmol) trong dioxan (50 mL) trong nitơ và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 85°C trong 16 giờ. Phản ứng này được để nguội xuống 25°C, ở thời điểm này dung dịch nước natri cacbonat 2M (9,7 mL, 19,5 mmol) và 2-cloro-4-triflorometylpyrimidin (1,42 g, 7,78 mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được loại khí bằng nitơ. Phần thứ hai của phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropalađi(II) cùng với diclorometan

(285 mg, 0,39 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 85°C trong khí quyển nitơ trong 6 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 70% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)benzaldehyt** (350 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu kem.

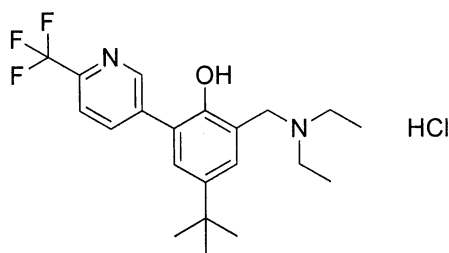
HPLC/MS $R_t = 7,68$ phút, m/z 325,1 ($M+H^+$).

Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua

Bổ sung natri triaxetoxymetaphosphat (254 mg, 1,20 mmol) vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)benzaldehyt (324 mg, 1,00 mmol) và *tert*-butylamin (0,21 mL, 2,00 mmol) trong metanol (10 mL). Dung dịch này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, ở thời điểm này phần natri triaxetoxymetaphosphat (254 mg, 1,20 mmol) thứ hai được bổ sung vào. Sau 1 giờ, phần natri triaxetoxymetaphosphat thứ ba (254 mg, 1,20 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH=1 bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 1N và sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, cô dưới áp suất giảm và tinh chế sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 100:0 đến 0:100 thể tích/thể tích diclorometan 100% với dung dịch chứa 10% metanol, 1 % amoni hydroxit, 89% diclorometan. Sản phẩm này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% axeton trong các hexan. Cặn được hòa tan trong lượng dư dung dịch axit clohydric 1N trong etanol, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn này được nghiền với ete để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua** (156 mg, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

HPLC/MS $R_t = 4,70$ phút, m/z 382,3 ($M+H^+$); 1H nmr (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,02 (s, 1H), 9,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), và 1,34 (s, 9H); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,48, H 6,51, N 10,06; phát hiện: C 57,40, H 6,67, N 9,85.

Ví dụ 47: 4-(*tert*-Butyl)-2-((diethylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt

Hỗn hợp của 3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyt (Sản phẩm trung gian 8) (1,0 g, 3,89 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (817 mg, 4,28 mmol) và kali cacbonat (1,34 g, 9,72 mmol) trong DME (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (224,7 mg, 0,194 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước axit clohydric 1M (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 10% etyl axetat trong các hexan để tạo ra 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,6904 g, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

HPLC/MS R_t = 7,54 phút, m/z 324,1 ($M+H^+$).

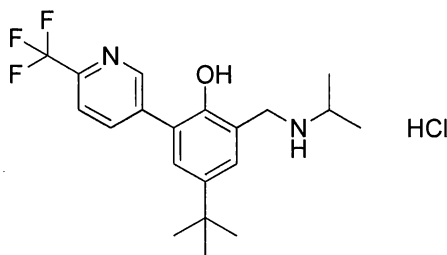
Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-((diethylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

Natri triaxetoxyborohydrua (0,678 g, 3,20 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,69 g, 2,13 mmol), diethylamin (0,44 mL, 4,27 mmol) và axit axetic (0,12 mL, 2,13 mmol) trong dicloroetan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 15 ½ giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và

nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro màu vàng mà bị kết tinh một phần (0,261 g). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (20 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,2 mL, 2,74 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Diethyl ete (20 mL) và etanol tuyệt đối (2 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-((diethylamino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (0,246 g, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,13$ phút, m/z 381,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: C 60,50, H 6,77, N 6,72, Cl 8,50; phát hiện: C 60,46, H 6,68, N 6,71, Cl 8,54.

Ví dụ 48: 4-(*tert*-Butyl)-2-((isopropylamino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

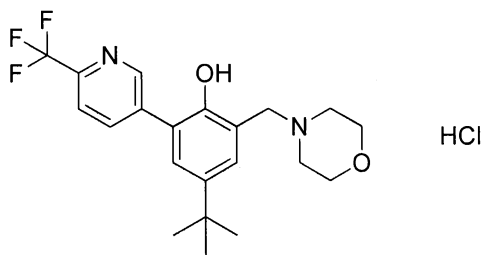


Isopropylamin (0,20 mL, 2,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47 Bước 1) (0,30 g, 0,93 mmol) trong metanol (7 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 3,25 giờ. Natri borohydrua (52,7 mg, 1,39 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 70 phút. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoniclorua bão hòa (15 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (50 mL) và dung dịch nước amoniclorua bão hòa (40 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro không màu mà bị kết tinh một phần. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi

từ 0 đến 40% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,352 g). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (30 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,97 mL, 3,71 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Diethyl ete (25 mL) và etanol tuyệt đối (7,5 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-((isopropylamino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (0,267 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 3,66$ phút, m/z 367,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$: C 59,62, H 6,50, N 6,95, Cl 8,80; phát hiện: C 58,71, H 6,88, N 6,86, Cl 8,71.

Ví dụ 49: 4-(*tert*-Butyl)-2-(morpholinometyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

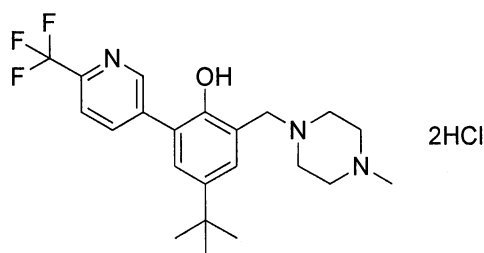


Morpholin (0,16 mL, 1,86 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47 Bước 1) (300 g, 0,93 mmol) trong dicloroetan (5 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 15 phút. Natri triaxetoxymorohydrua (295 mg, 1,39 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung nước (5 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (40 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (40 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (40 mL) và nước muối bão hòa (40 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (0,323 g). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (30 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,62 mL, 3,28 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút sau

đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Diethyl ete (35 mL) và etanol tuyệt đối (5 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-(morpholinometyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (0,300 g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,57$ phút, m/z 395,4 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: C 58,54, H 6,08, N 6,50, Cl 8,23; phát hiện: C 58,68, H 6,14, N 6,43, Cl 8,38.

Ví dụ 50: 4-(*tert*-Butyl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua

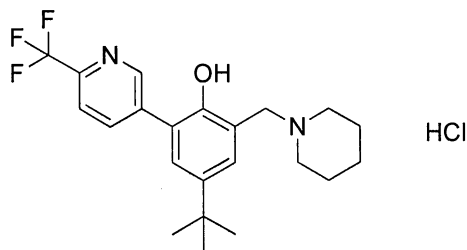


Natri triaxetoxyborohydrua (0,30 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,35 g, 1,1 mmol) và 1-metyl piperazin (0,14 mL, 1,3 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 16 giờ. Phản ứng này được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra siro màu vàng mà được hòa tan trong axit clohydric 1,25M trong etanol (10 mL, 12,5 mmol). Hỗn hợp này được để yên trong 20 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng mà được nghiền với diethyl ete (10 mL) và chất rắn được lọc ra để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** (0,26 g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 5,16$ phút, m/z 408,3 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H),

7,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,59 (bs, 2H), 3,95-3,55 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), và 1,37 (s, 9H).

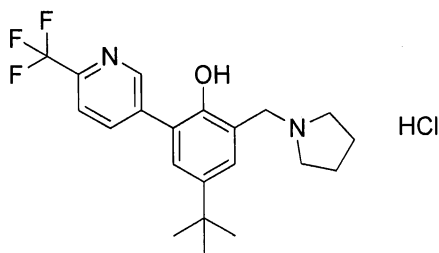
Ví dụ 51: 4-(*tert*-Butyl)-2-(piperidin-1-ylmetyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Natri triaxetoxymorohydrua (0,30 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,35 g, 1,1 mmol) và piperidin (0,13 mL, 1,3 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 16 giờ. Một lượng piperidin nữa (0,13 mL, 1,3 mmol) và natri triaxetoxymorohydrua (0,30 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra siro màu vàng mà được hòa tan trong axit clohydric 1,25M trong etanol (10 mL, 12,5 mmol). Hỗn hợp này được để yên trong 20 phút và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng mà được nghiền với dietyl ete (10 mL) và chất rắn này được lọc ra để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-(piperidin-1-ylmetyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (0,29 g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 5,00$ phút, m/z 393,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{22}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$: C 61,61, H 6,58, N 6,53, Cl 8,27; phát hiện: C 61,66, H 6,27, N 6,51, Cl 8,41.

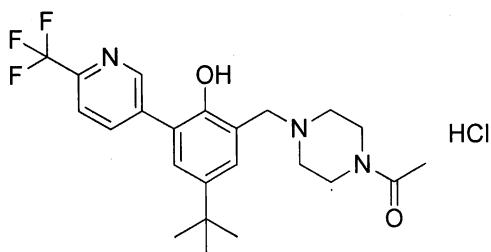
Ví dụ 52: 4-(*tert*-Butyl)-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua



Natri triaxetoxymorohydra (0,30 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,35 g, 1,1 mmol) và pyrrolidin (0,11 mL, 1,3 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 16 giờ. Một lượng pyrrolidin (0,11 mL, 1,3 mmol) và natri triaxetoxymorohydra (0,30 g, 1,4 mmol) khác được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong nitơ trong 6 giờ. Phản ứng này được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra siro màu vàng mà được hòa tan trong axit clohydric 1,25M trong etanol (10 mL, 12,5 mmol). Hỗn hợp này được để yên trong 20 phút và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng mà được nghiền với dietyl ete (10 mL) và chất rắn được lọc ra để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (0,18 g, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,67$ phút, m/z 379,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{21}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$: C 60,79, H 6,32, N 6,75, Cl 8,55; phát hiện: C 60,77, H 5,94, N 6,61, Cl 8,71.

Ví dụ 53: 1-(4-(5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)etanon hydroclorua

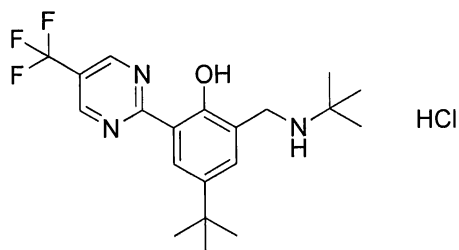


Natri triaxetoxymorohydra (0,41 g, 2,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (0,35 g, 1,1 mmol) và 1-axetylpipezazin (0,24 mL, 1,8 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra dầu không màu mà được hòa tan trong axit clohydric 1,25M trong etanol (10 mL, 12,5 mmol). Hỗn hợp này được để yên trong 20 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng mà được nghiền với diethyl ete (10 mL) và chất rắn được lọc ra để thu được **1-(4-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)etanon hydroclorua** (0,32 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,51$ phút, m/z 436,2 ($M+H^+$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (bs, 1H), 8,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 7,5, 3,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,43 (bs, 2H), 4,11-2,80 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ví dụ 54: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 2-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxi)phenyl)-5-(triflorometyl)pyrimidin

Theo quy trình của Ronald, R. C và các cộng sự (*J. Org. Chem.*, **1980**, 40, 2224-2229), 1,7 mol dung dịch chứa *tert*-butyl lithi trong pentan (6,70 mL, 11,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl)-4-(metoxymetoxi)benzen (2,00 g, 10,3 mmol, Kovacs, M. S. *et al J. Chem. Soc. Dalton*, **2001**, 3015-3024) trong pentan (40 mL) trong khí quyển nitơ ở 0°C. Chất rắn được kết tủa và pentan được bay hơi trong dòng khí nitơ ổn định. Bổ sung vào tetrahydrofuran (50 mL) vào phần chất rắn còn lại và dung dịch này được làm lạnh xuống -78°C. Trimetyl borat (1,70 mL, 15,5 mmol) được bổ sung từ từ vào và dung dịch này được khuấy ở -78°C trong khí

nitơ trong 30 phút. Sắc ký lớp mỏng cho thấy mức độ tiêu thụ nguyên liệu ban đầu và nước (10 mL) được bổ sung vào và dung dịch này được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydroxit 1N. Pha hữu cơ được tách riêng và làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,70 g sản phẩm thô là **axit (5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxi)phenyl)boronic** mà được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,7 mL, 7,4 mmol) và axit (5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymethoxy)phenyl)boronic (0,500 g, 2,14 mmol) vào dung dịch chứa 2-chloro-5-(trifloromethyl)pyrimidin (0,300 g, 1,64 mmol) trong dimetoxietan (9 mL). Dung dịch này được loại khí bằng nitơ trong 5 phút và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95 mg, 0,082 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong lọ kín trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (25 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M (25 mL), pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **2-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymethoxy)phenyl)-5-(trifloromethyl)pyrimidin** (0,25 g, hiệu suất 44%) dưới dạng dầu không màu.

HPLC/MS $R_t = 7,12$ phút, m/z 341,1 ($M+H^+$).

Bước 2: 4-(*tert*-butyl)-2-(5-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol

Bổ sung lượng có tác dụng xúc tác của axit *para*-toluensulfonic (10 mg) vào dung dịch chứa 2-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymethoxy)phenyl)-5-(triflorometyl)pyrimidin (0,23 g, 0,68 mmol) trong metanol (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C và thông khí trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(5-methylpyridin-2-yl)phenol** (0,20 g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu không màu.

HPLC/MS $R_t = 7,95$ phút, m/z 297,1 ($M+H^+$).

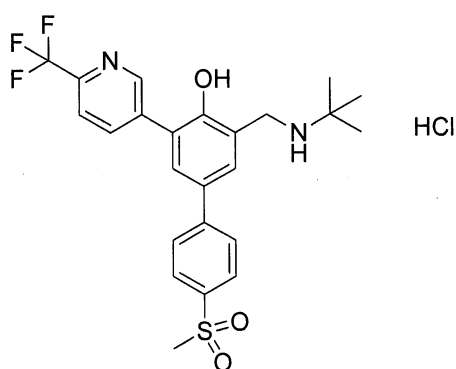
Bước 3: 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua

Hỗn hợp của paraformaldehyt (102 mg, 3,4 mmol) và *tert*-butylamin (0,36 mL, 3,4 mmol) trong isopropanol (2 mL) được hồi lưu nhẹ trong nitor trong 1 giờ. Dung dịch chứa 4-(*tert*-butyl)-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenol (0,20 g, 0,68 mmol) trong

isopropanol (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 16 giờ. Một phần nửa của paraformaldehyt (102 mg, 3,4 mmol) và *tert*-butylamin (0,36 mL, 3,4 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu thêm 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra 3,6-di-*tert*-butyl-8-(5-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin mà được hòa tan trong etanol tuyệt đối (3 mL), dung dịch axit clohydric 1,0M (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% dung dịch gồm (1% amoniac, 10% metanol và 89% diclorometan) trong diclorometan để tạo ra dầu không màu. Sản phẩm này được hòa tan trong dung dịch hydro clorua - etanol (1,25M, 4,0 mL, 5,0 mmol), hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu kem. Chất rắn này được nghiền với dietyl ete (3 x 10 mL) và chất rắn này được lọc để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(triflorometyl)pyrimidin-2-yl)phenol hydroclorua** (157 mg, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,81$ phút, m/z 382,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; phát hiện: C 57,62, H 6,29, N 10,08, Cl 8,50.

Ví dụ 55: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(trifloro methyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua



Bước 1: 4-Hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt

Hỗn hợp của 5-bromosalixylaldehyt (1,005 g, 5,0 mmol), axit 4-(metylsulfonyl)phenyl boronic [mua từ Frontier Scientific] (1,00 g, 5,00 mmol) và kali

cacbonat (1,727 g, 12,5 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (288,9 mg, 0,25 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội, sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước axit clohydric 1M (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu nâu. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 10 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (0,9 g). Sản phẩm này sau đó được nghiền với diethyl ete (50 mL) để tạo ra **4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt** (0,707 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu kem.

HPLC/MS R_t = 4,05 phút, m/z 277,1 (M+H⁺).

Bước 2: 5-bromo-4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt

Bổ sung từng giọt brom (0,12 mL, 2,37 mmol) vào hỗn hợp của 4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt (0,6544 g, 2,37 mmol) và natri axetat (291,4 mg, 3,55 mmol) trong axit axetic (4 mL) và diclorometan (8 mL) ở nhiệt độ phòng trong nitơ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (25 mL) để loại bỏ axit axetic dư. Cặn này được phân lớp giữa diclorometan (100 mL) và dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sau đó sản phẩm này được nghiền với etyl axetat (15 mL) và sau đó với etyl axetat : metanol theo tỷ lệ 10 : 1 thể tích/thể tích (11 mL) để tạo ra **5-bromo-4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt** (0,567 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

HPLC/MS R_t = 5,11 phút, m/z 355,0 và 357,0 (M+H⁺).

Bước 3: 4-Hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt

Hỗn hợp của 5-bromo-4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt (0,56 g, 1,58 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic (331 mg, 1,73

mmol) và kali cacbonat (545 mg, 3,94 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (91 mg, 0,079 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội, sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 50% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt** (149,9 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

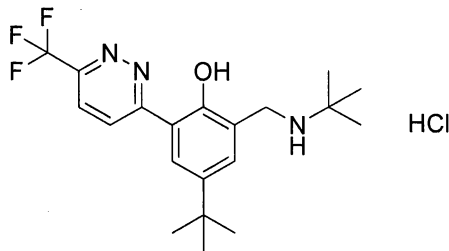
HPLC/MS R_t = 6,01 phút, m/z 422,0 (M+H⁺).

Bước 4: 3-((tert-Butylamino)metyl)-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua

tert-Butylamin (0,072 mL, 0,69 mmol) được bổ sung vào huyền phù của 4-hydroxy-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyt (144,5 mg, 0,34 mmol) trong metanol (8 mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,25 giờ. Natri borohydrua (19,5 mg, 0,51 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ nữa. Phản ứng này sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (60 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (60 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (60 mL) và nước muối bão hòa (60 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 80% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro không màu (0,146 g). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (20 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (0,98 mL, 1,22 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Dietyl ete (20 mL) và etanol tuyệt đối (4 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để thu được **3-((tert-butylamino)metyl)-4'-(metylsulfonyl)-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua** (85,5 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 3,00$ phút, m/z 479,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 56: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: 3-(5-(*tert*-Butyl)-2-((2-metoxietoxy)methoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)pyridazin

Hỗn hợp của 3-cloro-6-triflorometylpyridazin [mua từ Combi-Blocks] (250 mg, 1,37 mmol), axit (5-(*tert*-butyl)-2-((2-metoxietoxy)methoxy)phenyl)boronic [Sản phẩm trung gian 7] (463,8 mg, 1,64 mmol) và kali cacbonat (284,5 mg, 2,06 mmol) trong dimetoxietan (7,5 mL) và nước (2,5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (79,1 mg, 0,068 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong lọ kín trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (50 mL) và dung dịch nước natri cacbonat 10% (50 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 30% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **3-(5-(*tert*-butyl)-2-((2-metoxietoxy)methoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)pyridazin** (0,462 g, hiệu suất 88%) dưới dạng siro không màu.

HPLC/MS $R_t = 6,90$ phút, m/z 385,4 ($M+H^+$).

Bước 2: 4-(*tert*-Butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol

Dung dịch chứa 3-(5-(*tert*-butyl)-2-((2-metoxietoxy)methoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)pyridazin (0,452 g, 1,18 mmol) trong metanol (50 mL) và dung dịch nước axit clohydric 1,0M (25 mL) được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội sau đó được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol. Huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (80 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo

ra chất rắn màu kem. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 20% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol** (0,282 g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu kem.

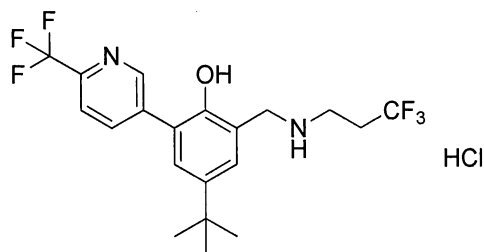
HPLC/MS $R_t = 7,18$ phút, m/z 297,2 ($M+H^+$).

Bước 3: 4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua

Hỗn hợp của paraformaldehyt (137,8 mg, 4,59 mmol) và *tert*-butylamin (0,48 mL, 4,59 mmol) trong isopropanol (5 mL) được hồi lưu nhẹ trong nitơ trong 1 giờ. Dung dịch chứa 4-(*tert*-butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol (272 mg, 0,918 mmol) trong isopropanol (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 4°C trong 1 giờ và huyền phù thu được được lọc, rửa sản phẩm rắn bằng isopropanol đã làm lạnh bằng đá để tạo ra chất rắn màu trắng (239,8 mg). Sản phẩm thô 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (239,8 mg) được hòa tan trong metanol (90 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (60 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol, huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối nửa bão hòa (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu kem. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 6% metanol (chứa dung dịch nước amoni hydroxit 1%) trong diclorometan để tạo ra sản phẩm này dưới dạng chất rắn màu kem (244,9 mg). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (40 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,05 mL, 2,57 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Dietyl ete (15 mL) và etanol tuyệt đối (1 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua** (216,8 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu kem.

HPLC/MS $R_t = 4,57$ phút, m/z 382,4 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl$: C 57,48, H 6,51, N 10,06, Cl 8,48; phát hiện: C 57,54, H 6,59, N 10,05, Cl 8,57.

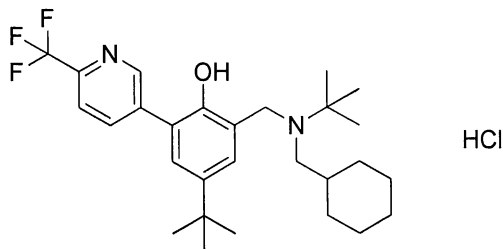
Ví dụ 57: **4-(*tert*-Butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-6-(((3,3,3-trifloropropyl)amino)metyl)phenol hydroclorua**



N,N-Diisopropyletylamin (0,364 mL, 2,09 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 3,3,3-triflo-*n*-propylamin hydroclorua (312,2 mg, 2,09 mmol) và 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47 Bước 1) (270 mg, 0,835 mmol) trong metanol (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 4,5 giờ. Natri borohydrua (63,2 mg, 1,67 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,75 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (4 mL) và hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat (40 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (40 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (40 mL) và nước muối bão hòa (40 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 25% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (287,8 mg, hiệu suất 82%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (30 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,2 mL, 2,74 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Dietyl ete (10 mL) và các hexan (10 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-6-(((3,3,3-trifloropropyl)amino)metyl)phenol hydroclorua** (275,8 mg, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 5,09$ phút, m/z 421,3 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{22}F_6N_2O \cdot HCl$: C 52,58, H 5,07, N 6,13, Cl 7,76; phát hiện: C 52,55, H 4,84, N 6,08, Cl 7,89.

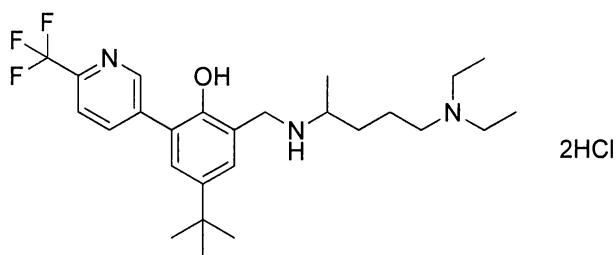
Ví dụ 58: **4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butyl(xyclohexylmetyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa xyclohexylmagie clorua 2,0M trong dietyl ete (0,41 mL, 0,82 mmol) vào dung dịch chứa 3,6-di-*tert*-butyl-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (Ví dụ 75) (250 mg, 0,63 mmol) trong THF (10 mL) trong argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, và sau đó được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan. Sản phẩm này được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 1,25M trong etanol (5 mL, 6,3 mmol), hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm và sản phẩm này được nghiền với hexan để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butyl(xyclohexylmetyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (162 mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 7,2$ phút, m/z 477,5 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,56 (bs, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,44 (bs, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,58-1,22 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), và 0,94-0,46 (m, 6H).

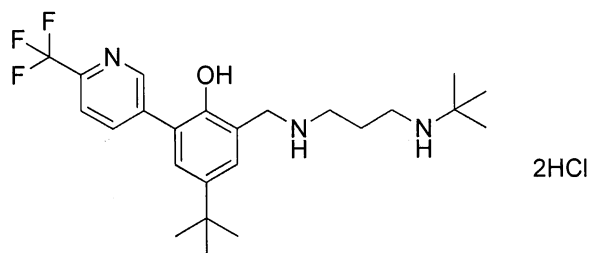
Ví dụ 59: **4-(*tert*-Butyl)-2-(((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua**



4-Amino-1-diethylaminopentan (0,45 mL, 2,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47, Bước 1) (0,5 g, 1,55 mmol) trong metanol (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 7,75 giờ. Sau đó natri borohydrua (234 mg, 6,19 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 mL), hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 10 phút, sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (60 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (60 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (60 mL) và nước muối bão hòa (60 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 10% metanol (chứa dung dịch nước amoni hydroxit 1%) trong diclorometan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro màu vàng (0,662 g, hiệu suất 92%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (30 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (6,82 mL, 8,53 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng mà bị kết tinh một phần. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol (8 mL), dietyl ete (40 mL) được bổ sung từ từ vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **4-(*tert*-butyl)-2-(((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)methyl)-6-(6-(trifloro methyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** (0,722 g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 1,81$ phút, m/z 466,5 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C 57,99, H 7,49, N 7,80, Cl 13,17; phát hiện: C 58,02, H 7,64, N 7,68, Cl 13,13.

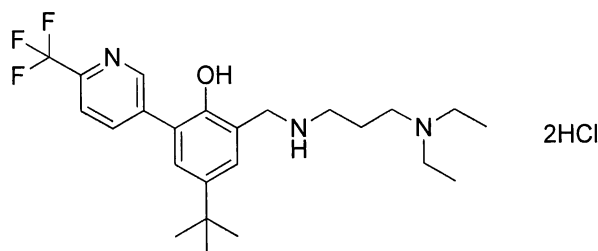
Ví dụ 60: **4-(*tert*-Butyl)-2-(((3-(*tert*-butylamino)propyl)amino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua**



4-(*tert*-Butyl)-2-(((3-(*tert*-butylamino)propyl)amino)methyl)-6-(6-(trifloro methyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 59, thay 4-amino-1-diethylaminopentan bằng 3-*tert*-butylaminopropylamin.

HPLC/MS $R_t = 1,53$ phút, m/z 438,5 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{34}F_3N_3O \cdot 2HCl$: C 56,47, H 7,11, N 8,23, Cl 13,89; phát hiện: C 56,08, H 7,14, N 8,05, Cl 14,03.

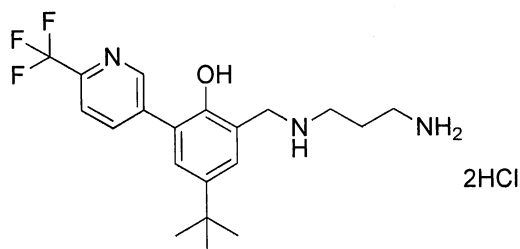
Ví dụ 61: **4-(*tert*-Butyl)-2-(((3-(diethylamino)propyl)amino)methyl)-6-(6-(trifloromethyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua**



4-(*tert*-Butyl)-2-(((3-(diethylamino)propyl)amino)methyl)-6-(6-(trifloromethyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 59, thay 4-amino-1-diethylaminopentan bằng *N,N*-diethyl-1,3-diaminopropan.

HPLC/MS $R_t = 2,56$ phút, m/z 438,5 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{24}H_{34}F_3N_3O \cdot 2HCl$: C 56,47, H 7,11, N 8,23, Cl 13,89; phát hiện: C 56,46, H 6,99, N 8,21, Cl 14,01.

Ví dụ 62: **2-(((3-Aminopropyl)amino)methyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(trifloromethyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua**



Bước 1: *tert*-Butyl (3-((5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)amino)propyl)carbammat

tert-Butyl *N*-(3-aminopropyl)carbammat (0,404 g, 2,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47, Bước 1) (0,5 g, 1,55 mmol) trong metanol (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 4 giờ. Natri borohydrua (234 mg, 6,19 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 mL), hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 10 phút, sau đó được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 6% metanol (chứa dung dịch nước amoni hydroxit 1%) trong diclorometan để tạo ra ***tert*-butyl (3-((5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)amino)propyl)carbammat** (0,755 g, hiệu suất 100%) dưới dạng siro màu vàng.

HPLC/MS R_t = 5,08 phút, m/z 482,5 ($M+H^+$).

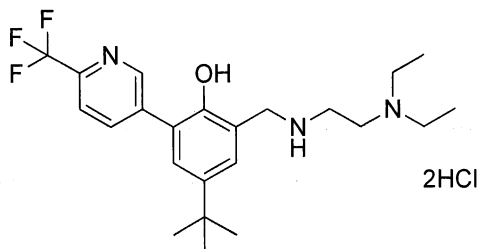
Bước 2: 2-(((3-Aminopropyl)amino)metyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua

Axit clohydric 4,0M trong dioxan (1,96 mL, 7,84 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (3-((5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)amino)propyl)carbammat (0,755 g, 1,57 mmol) trong dioxan (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 2 giờ và sau đó trong 1 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat (80 mL), rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (80 mL), nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu nâu. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 10% metanol (chứa dung dịch nước amoni hydroxit 1%) trong diclorometan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro màu vàng (0,46 g, hiệu suất 77%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (25 mL), axit clohydric

1,25M trong etanol (5,8 mL, 7,24 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol (2 mL), diethyl ete (40 mL) được bổ sung từ từ vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **2-(((3-aminopropyl)amino)metyl)-4-(tert-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** (0,436 g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 0,98$ phút, m/z 382,4 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{20}H_{26}F_3N_3O \cdot 2HCl$: C 52,87, H 6,21, N 9,25, Cl 15,61; phát hiện: C 52,88, H 6,17, N 9,01, Cl 15,87.

Ví dụ 63: **4-(tert-Butyl)-2-(((2-(diethylamino)etyl)amino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua**

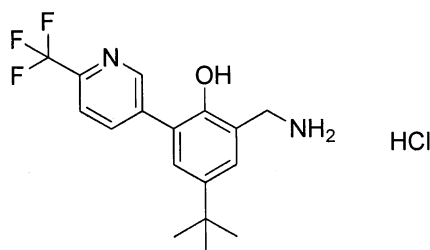


Natri triaxetoxy borohydrua (590 mg, 2,79 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N,N*-dietyletylendiamin (0,37 mL, 2,63 mmol) và 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (Ví dụ 47, Bước 1) (0,50 g, 1,55 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 16 giờ. Quá trình diễn ra phản ứng này được theo dõi bằng LC/MS và cho thấy cả sản phẩm và nguyên liệu ban đầu. Xử lý một phần phân ước của hỗn hợp phản ứng bằng natri borohydrua và LC/MS chỉ cho thấy một sản phẩm. Do đó, dung môi phản ứng được loại bỏ trong áp suất giảm và cặn được tái hòa tan trong metanol (15 mL) và natri borohydrua (286 mg, 7,74 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và sau đó, dung dịch nước amoni clorua bão hòa (1,0 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% (1% amoni hydroxit, 10% metanol, 89% metylen clorua) trong metylen clorua. Sản phẩm này được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 1,25M trong etanol (5 mL, 6,3 mmol),

hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm này được nghiền với diethyl ete để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(((2-(diethylamino)ethyl)amino)methyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** (190 mg, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 3,5$ phút, m/z 424,4 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{32}F_3N_3O \cdot 2HCl$: C 55,65, H 6,90, N 8,46, Cl 14,28; phát hiện: C 55,81, H 6,84, N 8,47, Cl 14,45. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (bs, 1H), 9,70 (bs, 2H), 9,38 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,20 (q, $J = 6,7$ Hz, 4H), 1,31 (s, 9H) và 1,27 (t, $J = 1,27$ Hz, 6H).

Ví dụ 64: **2-(Aminometyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: **5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt oxim**

Theo quy trình đã được cấp patent của C. G. Luca (US 20050137168), hydroxylamin hydroclorua (355 mg, 5,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (thu được từ Ví dụ 47, Bước 1) (1,5 g, 4,64 mmol) và natri axetat (419 mg, 5,11 mmol) trong etanol (15 mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân lớp giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt oxim** (1,3 g, hiệu suất 83%).

HPLC/MS $R_t = 7,2$ phút, m/z 339,2 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{17}H_{17}F_3N_2O$: C 60,35, H 5,06, N 8,28; phát hiện: C 60,07, H 4,86, N 8,06. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H),

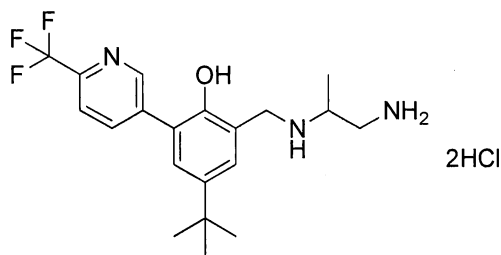
8,50 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), và 1,31 (s, 9H).

Bước 2: 2-(Aminometyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

Theo quy trình đã được cấp patent của C. G. Luca (US 20050137168), kẽm (1,9 g, 29,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của 5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt oxim (1,1 g, 3,25 mmol) trong axit axetic (10 mL) ở 65°C. Sau 1 giờ, phản ứng này được làm nguội, lọc và bánh kẽm được rửa bằng axit axetic (5 mL). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được hấp thụ trong dung dịch nước HCl 1N và dung môi lại được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này, sau đó được làm khô bằng cách đồng sôi với etanol (10 mL), và toluen (2 x 10 mL), và cuối cùng, cặn được nghiền với ete trong đó nó tan ít lúc ban đầu để tạo ra **2-(aminometyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (416 mg, hiệu suất 35%).

HPLC/MS $R_t = 3,4$ phút, m/z 325,2 ($M+H^+$); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,29 (bs, 3H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), và 1,31 (s, 9H).

Ví dụ 65: 2-(((1-Aminopropan-2-yl)amino)metyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua

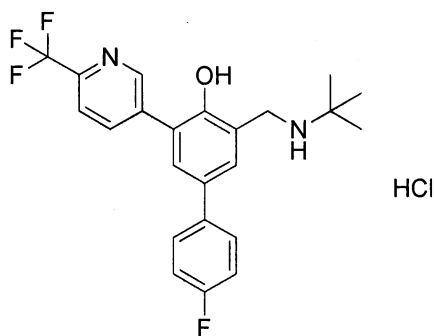


Bazơ tự do của 2-(aminometyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua (Ví dụ 64), được điều chế bằng cách phân lớp muối hydroclorua (560 mg, 1,55 mmol) giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tái hòa tan trong dung dịch của *tert*-butyl (2-oxopropyl)carbamate trong etanol (5 mL) và khuấy trong ba ngày. Natri borohydrua (290 mg, 7,75 mmol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong

một giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0-100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra ***tert*-butyl (2-((5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzyl)amino)propyl)carbamate** (500 mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Carbamat này (500 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 mL) và axit trifloroaxetic (10 mL) được bổ sung vào và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi hai lần với toluen (20 mL) và sau đó, tái hòa tan trong hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của metylen clorua và axit triflo axetic (40 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bốn giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi hai lần với toluen (20 mL) và cặn này được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% của dung dịch (89% metylen clorua, 10% metanol và 1% amoni hydroxit) trong metylen clorua. Cặn đã tinh chế được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 1,25M trong etanol, dung dịch này được để yên trong 10 phút và sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được nghiền với diethyl ete để tạo ra **2-(((1-aminopropan-2-yl)amino)metyl)-4-(*tert*-butyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol dihydroclorua** (150 mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS R_t = 0,9 phút, m/z 382,4 ($M+H^+$); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (bs, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (bs, 3H), 8,20 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), và 1,31 (s, 9H).

Ví dụ 66: **3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua**



Bước 1: 3-bromo-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-ol

Dung dịch chứa brom (4,57 g, 28,59 mmol) trong diclorometan (20 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 4-fluoro-4'-hydroxybiphenyl [mua từ TCI] (5,38 g, 28,59 mmol) trong diclorometan (100 mL) và axetonitril (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (200 mL) chứa dung dịch nước natri thiosulfat 10% (20 mL), nước (200 mL) và nước muối bão hòa (200 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô **3-bromo-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-ol** (9,0 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

HPLC/MS R_t = 5,84 phút, m/z 265,1 và 267,1 (M-H^-).

Bước 2: 8-bromo-3-(tert-butyl)-6-(4-florophenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin

Hỗn hợp của paraformaldehyt (4,29 g, 0,143 mol) và *tert*-butylamin (15,1 mL, 0,143 mol) trong isopropanol (40 mL) được khuấy ở 80°C trong nitơ trong 1 giờ. Dung dịch chứa 3-bromo-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-ol (~28,59 mmol) trong isopropanol (10 mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng, huyền phù đặc màu cam thu được được pha loãng bằng isopropanol (50 mL), khuấy trong 2 giờ, sau đó lọc để tạo ra chất rắn mịn màu vàng (6,52 g). Metanol (100 mL) được bổ sung vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để tạo ra **8-bromo-3-(tert-butyl)-6-(4-florophenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin** (5,35 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu kem.

HPLC/MS R_t = 1,86 phút, m/z 352,2 và 354,2 (M+H^+ của sản phẩm đã được thủy phân).

Bước 3: 3-(tert-Butyl)-6-(4-florophenyl)-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin

Hỗn hợp của 8-bromo-3-(*tert*-butyl)-6-(4-florophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (2,0 g, 5,49 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (1,26 g, 6,59 mmol) và kali cacbonat (1,52 g, 10,98 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (317,2 mg, 0,275 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (80 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 8% metanol (chứa dung dịch nước amoni hydroxit 1%) trong diclorometan để tạo ra **3-(*tert*-butyl)-6-(4-florophenyl)-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin** (0,773 g, hiệu suất 37%) dưới dạng siro không màu.

HPLC/MS R_t = 4,37 phút, m/z 419,4 (M+H⁺ của sản phẩm đã được thủy phân).

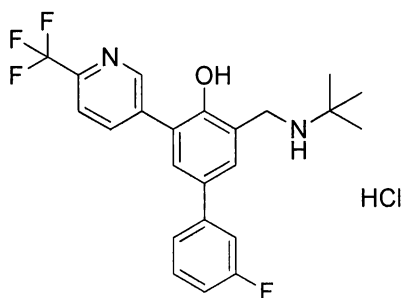
Bước 4: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua

Dung dịch chứa 3-(*tert*-butyl)-6-(4-florophenyl)-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (0,773 g, 1,796 mmol) trong etanol (80 mL) và dung dịch nước axit clohydric 1,0M (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol và huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được siro màu vàng. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 50% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng siro màu vàng (0,599 g, hiệu suất 80%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (50 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (4,45 mL, 5,565 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol (10 mL), dietyl ete (20 mL) được bổ sung từ từ vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để thu được **3-**

((*tert*-butylamino)metyl)-4'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua (0,5948 g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 4,40$ phút, m/z 419,5 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{22}F_4N_2O \cdot HCl$: C 60,73, H 5,10, N 6,16, Cl 7,79; phát hiện: C 60,62, H 4,95, N 6,03, Cl 7,84.

Ví dụ 67: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-3'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua



Bước 1: 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol

Dung dịch chứa brom (887 mg, 5,55 mmol) trong diclorometan (10 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 4-(3-florophenyl)phenol [mua từ Combi-Blocks] (1,044 g, 5,55 mmol) trong diclorometan (10 mL) và acetonitril (5 mL) ở 0°C trong nito. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C đến nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL) chứa dung dịch nước natri thiosulfat 10% (10 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (100 mL) và nước muối bão hòa (100 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 15% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra **3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol** (1,56 g, định lượng) dưới dạng dầu không màu.

HPLC/MS $R_t = 5,85$ phút, m/z 265,0 và 267,0 (M-H) $^-$.

Bước 2: 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl

2-Metoxetoxymetylclorua (0,67 mL, 5,83 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol (~5,55 mmol) và diisopropyletylamin (1,93 mL, 11,1 mmol) trong diclorometan khô (20 mL) ở nhiệt độ phòng trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 3 ngày, dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp hai pha này được khuấy mạnh trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl

axetat (100 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (100 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (75 mL) và nước muối bão hòa (75 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 10% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra **3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl** (1,57 g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu không màu.

HPLC/MS R_t = 6,95 min.

Bước 3: 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin

Hỗn hợp của 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl (1,56 g, 4,39 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (1,09 g, 5,709 mmol) và kali cacbonat (0,91 g, 6,59 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (253,8 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong lọ kín trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (80 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 20% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra **5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin** (1,62 g, hiệu suất 88%) dưới dạng siro màu vàng.

HPLC/MS R_t = 7,40 phút, m/z 422,2 ($M+H^+$).

Bước 4: 3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol

Dung dịch chứa 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin (1,61 g, 3,82 mmol) trong metanol (100 mL) và dung dịch nước axit clohydric 1,0M (50 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol, và huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa etyl axetat (100 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (75 mL) và nước muối bão hòa (75 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu kem. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng

gradient dung môi từ 0 đến 50% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra **3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol** (1,04 g, hiệu suất 81%) dưới dạng tinh thể rắn màu trắng.

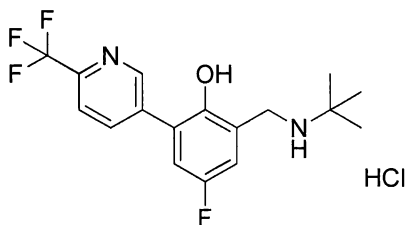
HPLC/MS $R_t = 6,55$ phút, m/z 334,2 ($M+H^+$).

Bước 5: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-3'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua

Hỗn hợp của paraformaldehyt (0,46 g, 15,30 mmol) và *tert*-butylamin (1,615 mL, 15,30 mmol) trong isopropanol (10 mL) được khuấy ở 80°C trong nitơ trong 1 giờ. Dung dịch chứa 3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol (1,02 g, 3,06 mmol) trong isopropanol (20 mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm và cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với isopropanol (30 mL) để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (100 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng (1,55 g). Sản phẩm thô 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (1,55 g) được hòa tan trong etanol (100 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (50 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol, huyền phù chứa nước thu được được phân lớp giữa etyl axetat (80 mL) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (80 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (80 mL) và nước muối bão hòa (80 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 40% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu kem (1,18 g, hiệu suất 92%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (50 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (9,06 mL, 11,32 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra bột màu vàng. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol (5 mL), dietyl ete (30 mL) được bổ sung từ từ vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để thu được **3-((*tert*-butylamino)metyl)-3'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua** (1,07 g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 5,86$ phút, m/z 419,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{22}F_4N_2O \cdot HCl$: C 60,73, H 5,10, N 6,16, Cl 7,79; phát hiện: C 60,95, H 4,96, N 6,11, Cl 7,91.

Ví dụ 68: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-floro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: **2-bromo-4-floro-1-((2-metoxietoxy)metoxy)benzen** được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2, thay 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 2-bromo-4-florophenol [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 5,27$ phút.

Bước 2: **5-(5-floro-2-((2-metoxietoxy)metoxy)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng dầu không màu sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 3, thay 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl bằng 2-bromo-4-floro-1-((2-metoxietoxy)metoxy)benzen.

HPLC/MS $R_t = 6,02$ phút, m/z 346,3 ($M+H^+$).

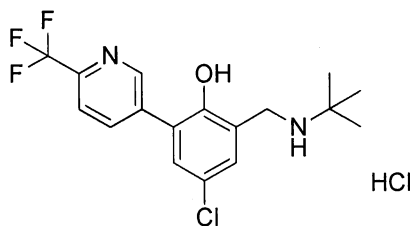
Bước 3: **4-floro-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng tinh thể rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 4, thay 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin bằng 5-(5-floro-2-((2-metoxietoxy)metoxy)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin.

HPLC/MS $R_t = 5,19$ phút, m/z 258,1 ($M+H^+$).

Bước 4: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-floro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 5, thay 3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 4-floro-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol.

HPLC/MS $R_t = 2,03$ phút, m/z 343,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{17}H_{18}F_4N_2O \cdot HCl$: C 53,90, H 5,06, N 7,40, Cl 9,36; phát hiện: C 53,87, H 5,29, N 7,11, Cl 9,28.

Ví dụ 69: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-cloro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: **2-bromo-4-cloro-1-((2-metoxietoxy)metoxy)benzen** được điều chế dưới dạng dầu không màu sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2, thay 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 2-bromo-4-clorophenol [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 6,00$ phút.

Bước 2: **5-(5-cloro-2-((2-metoxietoxy)metoxy)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng dầu không màu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 3, thay 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl bằng 2-bromo-4-cloro-1-((2-metoxietoxy)metoxy)benzen.

HPLC/MS $R_t = 6,62$ phút, m/z 362,0 và 364,0 ($M+H^+$).

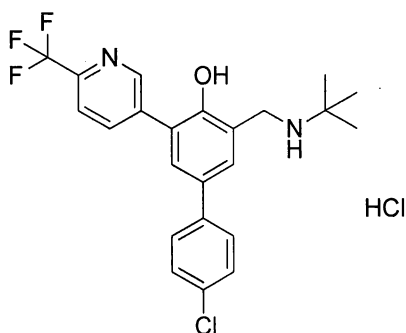
Bước 3: **4-cloro-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 4, thay 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin bằng 5-(5-cloro-2-((2-metoxietoxy)metoxy)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin.

HPLC/MS $R_t = 5,79$ phút, m/z 274,0 và 276,0 ($M+H^+$).

Bước 4: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-cloro-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 5, thay 3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 4-cloro-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol.

HPLC/MS $R_t = 3,54$ phút, m/z 359,1 và 361,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{17}H_{18}ClF_3N_2O \cdot HCl$: C 51,66, H 4,85, N 7,09, Cl 17,94; phát hiện: C 51,78, H 4,84, N 7,05, Cl 18,15.

Ví dụ 70: 3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-cloro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua



Bước 1: **3-bromo-4'-cloro-[1,1'-biphenyl]-4-ol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 1, thay 4-(3-florophenyl)phenol bằng 4-(4-clorophenyl)phenol.

HPLC/MS $R_t = 6,47$ phút, m/z 281,0 và 283,0 (M-H) $^-$.

Bước 2: **3-bromo-4'-cloro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl** được điều chế dưới dạng siro không màu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2, thay 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 3-bromo-4'-cloro-[1,1'-biphenyl]-4-ol.

HPLC/MS $R_t = 7,60$ phút.

Bước 3: **5-(4'-cloro-4-((2-metoxietoxy)methoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin** được điều chế dưới dạng siro màu vàng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 3, thay 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)methoxy)-1,1'-biphenyl bằng 3-bromo-4'-cloro-4-((2-metoxietoxy)methoxy)-1,1'-biphenyl.

HPLC/MS $R_t = 7,90$ phút, m/z 438,0 và 440,0 ($M+H^+$).

Bước 4: **4'-cloro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 4, thay 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin bằng 5-(4'-cloro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin.

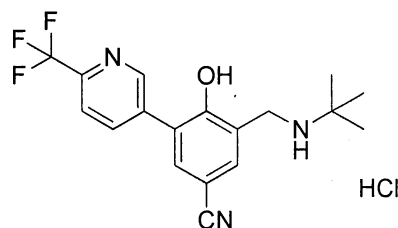
HPLC/MS $R_t = 7,11$ phút, m/z 350,3 và 352,3 ($M+H^+$).

Bước 5: **3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-cloro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng hút ẩm bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 5, thay 3'-

floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 4'-cloro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol.

HPLC/MS $R_t = 7,60$ phút, m/z 435,1 và 437,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$: C 56,45, H 5,15, N 5,72, Cl 14,49; phát hiện: C 56,09, H 5,14, N 5,71, Cl 14,63.

Ví dụ 71: **3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-hydroxy-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril hydroclorua**



Bước 1: **3-bromo-4-((2-metoxyetoxy)metoxy)benzonitril** được điều chế dưới dạng siro không màu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2, thay 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 3-bromo-4-hydroxybenzonitril [mua từ Combi-Blocks].

HPLC/MS $R_t = 4,59$ phút, m/z 286,1 và 288,1 ($M+H^+$).

Bước 2: **4-((2-Metoxyetoxy)metoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril** được điều chế dưới dạng siro màu vàng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 3, thay 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxyetoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl bằng 3-bromo-4-((2-metoxyetoxy)metoxy)benzonitril.

HPLC/MS $R_t = 5,61$ phút, m/z 353,0 ($M+H^+$).

Bước 3: **4-Hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 4, thay 5-(3'-floro-4-((2-metoxyetoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin bằng 4-((2-metoxyetoxy)metoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril.

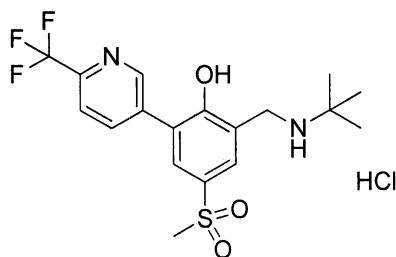
HPLC/MS $R_t = 4,70$ phút, m/z 265,0 ($M+H^+$).

Bước 4: **3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-hydroxy-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 5, thay 3'-floro-3-(6-

(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 4-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzonitril.

HPLC/MS $R_t = 2,41$ phút, m/z 350,1 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{18}H_{18}F_3N_3O$ HCl: C 56,04, H 4,96, N 10,89, Cl 9,19; phát hiện: C 56,22, H 5,11, N 10,91, Cl 9,25.

Ví dụ 72: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-(metylsulfonyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: 2-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol

Dung dịch chứa brom (9,28 g, 0,058 mol) trong diclorometan (20 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp của 4-metylsulfonylphenol (10 g, 0,058 mol) và natri axetat (7,15 g, 0,087 mol) trong diclorometan (200 mL) và axit axetic (20 mL) ở nhiệt độ phòng trong nitor trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (2 x 500 mL), kết tủa rắn được lấy ra bằng cách lọc, và nước muối bão hòa (300 mL), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng (4,3 g). Nước (100 mL) được bổ sung vào sản phẩm rắn này và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm, sau đó lọc để tạo ra chất rắn màu trắng (3,64 g). Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 40 đến 50% etyl axetat (chứa 2% metanol) trong các hexan để tạo ra **2-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol** (2,3 g, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS $R_t = 1,42$ phút, m/z 249 và 251 ($M-H$).

Bước 2: 2-bromo-1-((2-metoxietoxy)metoxy)-4-(metylsulfonyl)benzen được điều chế dưới dạng siro không màu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2, thay 3-bromo-3'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 2-bromo-4-(metylsulfonyl)phenol.

HPLC/MS $R_t = 3,31$ phút.

Bước 3: **5-(2-((2-Metoxietoxy)metoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin** được điều chế dưới dạng chất rắn màu xanh ô lưu bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 3, thay 3-bromo-3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-1,1'-biphenyl bằng 2-bromo-1-((2-metoxietoxy)metoxy)-4-(metylsulfonyl)benzen.

HPLC/MS $R_t = 4,65$ phút, m/z 406,0 ($M+H^+$).

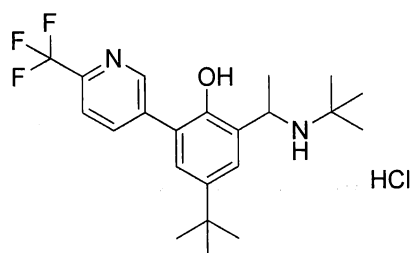
Bước 4: **4-(Metylsulfonyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol** được điều chế dưới dạng chất rắn màu kem bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 4, thay 5-(3'-floro-4-((2-metoxietoxy)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-(triflorometyl)pyridin bằng 5-(2-((2-metoxietoxy)metoxy)-5-(metylsulfonyl)phenyl)-2-(triflorometyl)pyridin.

HPLC/MS $R_t = 3,59$ phút, m/z 318,1 ($M+H^+$).

Bước 5: **2-((*tert*-Butylamino)metyl)-4-(metylsulfonyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 5, thay 3'-floro-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol bằng 4-(metylsulfonyl)-2-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol.

HPLC/MS $R_t = 1,89$ phút, m/z 403,0 ($M+H^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $C_{18}H_{21}F_3N_2O_3S \cdot HCl$: C 49,26, H 5,05, N 6,38, Cl 8,08; phát hiện: C 49,24, H 5,32, N 6,08, Cl 7,80.

Ví dụ 73: **4-(*tert*-Butyl)-2-(1-(*tert*-butylamino)etyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua**



Bước 1: **3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxymetyl)benzaldehyt**

Bổ sung clorometyl metyl ete (2,01 mL, 27,1 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyt (5,80 g, 22,6 mmol) (Sản phẩm trung gian 8) và kali cacbonat (4,10 g, 29,4 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (50 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản

ứng được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra **3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)benzaldehyt** (7,00 g, 100% + DMF) dưới dạng dầu màu vàng.

HPLC/MS R_t = 6,97 phút, m/z 269,1 và 271,1 (M+H⁺-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,73 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), và 1,29 (s, 9H).

Bước 2: 5-(*tert*-Butyl)-2-(metoxymetox)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (770 mg, 0,665 mmol) vào dung dịch đã loại khí (argon) của 3-bromo-5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)benzaldehyt (4,0 g, 13,3 mmol) và axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (2,79 g, 14,6 mmol) trong dung dịch nước natri cacbonat 2M (26,7 mL, 53,2 mmol) và dimetoxy etan (80 mL), hỗn hợp này được loại khí trong 5 phút và sau đó, gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu cam. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt** (3,7 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu xanh xám.

HPLC/MS $R_t = 7,23$ phút, m/z 368,3 ($M+H^+$).

Bước 3: 1-(5-(*tert*-Butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-ol

Bổ sung dung dịch metyl magie bromua 3M trong dietyl ete (1,0 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa 5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)benzaldehyt (1,0 g, 2,72 mmol) trong THF (15 mL) ở -78°C trong argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và sau đó, dung dịch này được rót lên nước muối, làm lạnh xuống 0°C để tạo ra gel. Hỗn hợp này được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để

tạo ra **1-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-ol** (660 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu màu nâu.

HPLC/MS $R_t = 6,58$ phút, m/z 384,4 ($M+H^+$).

Bước 4: **1-(5-*tert*-Butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on**

Bổ sung periodinane Dess Martin (3,00 g, 6,90 mmol) vào dung dịch chứa 1-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-ol (529 mg, 1,38 mmol) và natri bicacbonat (1,16 g, 13,8 mmol) trong metylen clorua (40 mL) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của dung dịch nước natri sulfit bão hòa (50 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (150 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N (50 mL), và nước (50 mL), nhũ tương được tạo thành và nước muối bão hòa (100 mL) được bổ sung vào các lớp riêng biệt. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **1-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymetoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on** (526 mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS R_t = 7,23 phút, m/z 382,3 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), và 1,31 (s, 9H).

Bước 5: **1-(5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on**

Bổ sung axit *para*-toluensulfonic (330 mg, 1,72 mmol) vào dung dịch chứa 1-(5-(*tert*-butyl)-2-(metoxymethoxy)-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on (440 mg, 1,15 mmol) trong metanol (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 40°C. Sau 30 phút hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na_2SO_4), lọc và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong các hexan để thu được **1-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on** (338 mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn có màu kem.

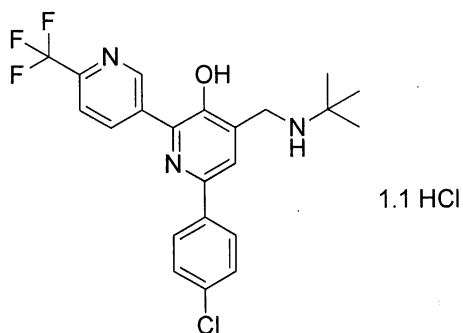
HPLC/MS $R_t = 7,75$ phút, m/z 338,3 ($M+H^+$).

Bước 6: 4-(*tert*-Butyl)-2-(1-(*tert*-butylamino)ethyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua

Dung dịch chứa 1-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxy-3-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etan-1-on (310 mg, 0,92 mmol) trong *tert*-butylamin (4 mL) được gia nhiệt đến 55°C trong 3 ngày, làm nguội xuống nhiệt độ phòng và natri borohydrua (170 mg, 4,59 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và sau đó, được dập tắt bằng cách bổ sung chậm axit clohydric đặc (0,4 mL, 4,7 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong các hexan thu được 230 mg sản phẩm mà được hòa tan trong dung dịch 1,25M của HCl trong etanol (5 mL) và khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn này được nghiền với dietyl ete để tạo ra **4-(*tert*-butyl)-2-(1-(*tert*-butylamino)ethyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua** (170 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC/MS R_t = 4,2 phút, m/z 395,4 (M+H⁺); kết quả phân tích được tính toán cho C₂₂H₂₉F₃N₂O·HCl: C 61,32, H 7,02, N 6,50, Cl 8,23; phát hiện: C 61,23, H 7,18, N 6,49, Cl 8,36. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,90 (bs, 1H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), và 1,21 (s, 9H).

Ví dụ 74: **4-((*tert*-Butylamino)metyl)-6-(4-clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol 1,1hydroclorua**



Bước 1: 2-bromo-6-(4-clorophenyl)pyridin-3-ol

Hỗn hợp của 2-bromo-6-iodopyridin-3-ol (0,65 g, 2,167 mmol), axit 4-clorobenzen boronic (339 mg, 2,167 mmol) và kali cacbonat (749 mg, 5,419 mmol)

trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (125,2 mg, 0,108 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong lọ kín trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (50 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 40% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **2-bromo-6-(4-clorophenyl)pyridin-3-ol** (0,319 g, hiệu suất 52%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng.

HPLC/MS R_t = 5,86 phút, m/z 284,0, 286,0 và 288,0 ($M+H^+$).

Bước 2: 6-(4-Clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol

Hỗn hợp của 2-bromo-6-(4-clorophenyl)pyridin-3-ol (0,319 g, 1,12 mmol), axit 2-(triflorometyl)pyridin-5-boronic [mua từ Frontier Scientific] (277,8 mg, 1,46 mmol) và kali cacbonat (386,7 mg, 2,798 mmol) trong dimetoxietan (15 mL) và nước (5 mL) được sục khí nitơ trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (64,7 mg, 0,056 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong lọ kín trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được phân lớp giữa etyl axetat (50 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL), pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), làm khô (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 50% etyl axetat trong các hexan để tạo ra **6-(4-clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol** (0,234 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu kem.

HPLC/MS R_t = 7,08 phút, m/z 351,1 và 353,1 ($M+H^+$).

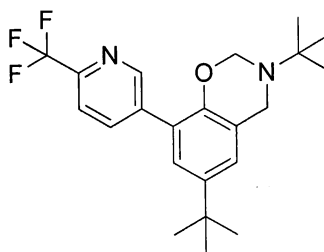
Bước 3: 4-((*tert*-Butylamino)metyl)-6-(4-clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol 1,1hydroclorua

Hỗn hợp của paraformaldehyt (98,5 g, 3,28 mmol) và *tert*-butylamin (0,35 mL, 3,28 mmol) trong isopropanol (3 mL) được khuấy ở 80°C trong nitơ trong 1 giờ 20 phút. Dung dịch chứa 6-(4-clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol (230 mg, 0,656 mmol) trong isopropanol (5 mL) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 25 ngày. Một lượng khác của paraformaldehyt (98,5 g, 3,28 mmol) và *tert*-butylamin (0,35 mL, 3,28 mmol) được bổ sung vào ngày 7, 11 và

16. Hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội được cô dưới áp suất giảm và cặn này được phân lớp giữa etyl axetat (60 mL) và nước (60 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối bão hòa (60 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu cam (0,26 g). Sản phẩm thô 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin (0,26 g) được hòa tan trong etanol (20 mL), dung dịch nước axit clohydric 1,0M (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol, huyền phù chứa nước dạng dầu thu được được phân lớp giữa etyl axetat (60 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (60 mL). Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước (60 mL) và nước muối bão hòa (60 mL), làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica, rửa giải bằng gradient dung môi từ 0 đến 100% etyl axetat trong các hexan để tạo ra sản phẩm này dưới dạng chất rắn màu kem (0,191 g, hiệu suất 67%). Sản phẩm này được hòa tan trong etanol tuyệt đối (20 mL), axit clohydric 1,25M trong etanol (2,1 mL, 2,63 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được để yên trong 20 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra siro màu vàng. Sản phẩm này được hòa tan trong etanol (3 mL), diethyl ete (20 mL) được bổ sung từ từ vào và huyền phù thu được được khuấy mạnh qua đêm sau đó lọc để thu được **4-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(4-clorophenyl)-6'-(triflorometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-ol 1,1hydroclorua** (0,134 g, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ hút ẩm.

HPLC/MS $R_t = 7,16$ phút, m/z 436,0 và 438,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); kết quả phân tích được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C 54,69, H 4,78, N 8,70, Cl 15,41; phát hiện: C 54,74, H 4,54, N 8,57, Cl 15,30.

Ví dụ 75: **3,6-di-*tert*-Butyl-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin**



Bazơ tự do của 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua (Ví dụ 1) được điều chế bằng cách

phân lớp dung dịch chứa muối hydroclorua (2,44 g, 5,85 mmol) giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, pha hữu cơ được tách riêng, làm khô (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm.

Benzoxazin được tổng hợp theo quy trình được mô tả bởi Cimorelli (Cimorelli, C., Palmieri, G. and Volpini, E. *Tetrahedron*, **2001**, 57(28), 6089).

4-(*tert*-Butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol (2,00 g, 5,26 mmol) được bổ sung vào dung dịch nước 37% của formaldehyt (0,47 mL, 5,78 mmol) trong THF (6 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn được tái kết tinh bằng cách gia nhiệt 1,1 g sản phẩm trong metanol (10 mL), sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng để thu được mẻ đầu tiên của **3,6-di-*tert*-butyl-8-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[*e*][1,3]oxazin** (588 mg, hiệu suất 29%) dưới dạng tinh thể rắn màu trắng.

HPLC/MS R_t = 4,4 phút, m/z 381,4 ($M+H^+$ của sản phẩm đã được thủy phân); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), và 1,14 (s, 9H).

Thử nghiệm *Plasmodium falciparum* in vitro

Hiệu lực của hoạt tính chống sốt rét đối với *Plasmodium falciparum* được xác định bằng cách đo mức kết hợp của hypoxanthin được triti hóa vào trong tế bào hồng cầu bị nhiễm ký sinh trùng.

Điều chế hợp chất và sử dụng

Các dung dịch gốc chứa các hợp chất thử và dược chất tham chiếu cloroquin (CQ) (Sigma Chemicals C-6628, lô số 059H0919) được điều chế trong các lọ thủy tinh được silan hóa cùng với AquaSil™ (Pierce, USA) để giảm thiểu sự hấp thụ các hợp chất này vào lọ thủy tinh. Tất cả các hợp chất thử được hòa tan trong DMSO (Sigma, Catalo số D8418) đến nồng độ 1 mM, trong khi đó CQ được hòa tan trong metanol 50% ở nồng độ bằng 1,6 mg/ml (cơ sở). Các dung dịch gốc được bảo quản ở -20°C .

Nuôi cấy *Plasmodium falciparum* in vitro liên tục

Dòng *P. falciparum* thử nghiệm

Chủng *P. falciparum* đã được điều chỉnh thích hợp với điều kiện phòng thí nghiệm được dùng trong nghiên cứu này (Bảng 1) được nuôi cấy *in vitro* và lưu giữ theo cách thông thường trong môi trường hoàn chỉnh RPMI-1640-LPLF, mà chứa axit *para*-amino benzoic (0,0005 mg/L) và axit folic (0,01 mg/L) ở nồng độ thấp.

Bảng 1. Các chủng *Plasmodium falciparum* được dùng trong nghiên cứu này.

Chủng	Nguồn gốc	Profin kháng thuốc
D6	Sierra-Leone, Africa	Nhạy với cloroquin và pyrimethamin
W2	Indochina	Kháng với cloroquin và pyrimethamin

Nồng độ axit folic thấp trong RPMI- 1640-LPLF ngăn cản hoạt tính ức chế của hợp chất này nếu hoạt tính của nó hướng tới con đường chuyển hóa folat của ký sinh trùng. Các ký sinh trùng được nuôi cấy trong tế bào hồng cầu ở người (human red blood cell - RBC) *in vitro* ở 37°C trong hỗn hợp khí đặc biệt (5% O₂, 5% CO₂ và 90% N₂) như được mô tả trong Trager and Jensen (1979 Science 193:673-675).

Điều chế môi trường nuôi cấy

Môi trường nuôi cấy cơ sở bao gồm 10,4 g/L bột RPMI-1640-LPLF (Gibco BRL), 5,97 g/L đệm HEPES (MP Biomedicals, USA), 2,0 g/L D-glucosa (BDH chemicals, Úc), hypoxanthin 0,05 g/L (Sigma, USA) và gentamycin 40 mg/L (Pfizer, Úc). Độ pH của môi trường này được điều chỉnh đến 6,9 và dung dịch này được lọc bằng cách sử dụng cỡ lỗ 0,2 µm (AcroCap, Gelman Science, USA). Môi trường hoàn chỉnh được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat (nồng độ cuối cùng, 0,21%) và huyết tương người bị bất hoạt bởi nhiệt không chứa được chất, được gom từ nhiều nhóm máu khác nhau, thu được từ Dịch vụ máu của Hội chữ thập đỏ Úc (Australian Red Cross Blood Service) (Brisbane) (nồng độ cuối cùng, 10%) vào môi trường cơ sở RPMI-1640-LPLF. Đối với thử nghiệm sinh trưởng ức chế [³H]-hypoxanthin, môi trường hoàn chỉnh RPMI-1640-LPLF mà thiếu [³H]-hypoxanthin ([³H]-RPMI-1640-LPLF) được sử dụng để ngăn cản sự hấp thu hypoxanthin của các ký sinh trùng, khi mức hấp thu hypoxanthin có hoạt tính phóng xạ được đo dưới dạng chất đánh dấu sự phát triển đại diện. Toàn bộ môi trường hoàn chỉnh được sử dụng trong vòng ba ngày từ khi điều chế. Xem phương pháp trong DE (Para) SOP 002.

Chuẩn bị các tế bào hồng cầu

Các tế bào hồng cầu (Red blood cell - RBC) là cần thiết cho sự tăng sinh *in vitro* của các ký sinh trùng *P. falciparum*. Máu nhóm O (Rh+) thu được từ Dịch vụ máu của Hội chữ thập đỏ Úc. RBC được rửa hai lần trong nước muối được đệm phosphat (PBS) và một lần trong môi trường hoàn chỉnh [³H] -RPMI- 1640-LPLF bằng cách ly tâm ở 1,500 x g trong 5 phút. Sau khi rửa lần cuối cùng, hematocrit được đo dưới dạng tỷ lệ % của RBC so với tổng thể tích nuôi cấy. Hematocrit này được điều chỉnh đến 50% bằng cách loại bỏ hoặc bổ sung môi trường hoàn chỉnh [³H]-RPMI-LPLF. Xem phương pháp trong DE (Para) SOP 003.

Nuôi cấy liên tục *P. falciparum* và thu được các môi trường nuôi cấy ký sinh trùng đồng đều dùng cho các thử nghiệm về độ nhạy với dược chất.

Tất cả các chủng *P. falciparum* được nuôi cấy trong môi trường hoàn chỉnh RPMI-1640-LPLF ở 4% hematocrit và từ 1% đến 8% ký sinh trùng trong máu ở 37°C trong các bình kín trong hỗn hợp khí 5% O₂, 5% CO₂ và 90% N₂ (BOC Gases, Brisbane, Úc). Đối với thử nghiệm độ nhạy với dược chất, các môi trường nuôi cấy được đồng bộ theo cách thông thường khi phần lớn ký sinh trùng (>85%) là giai đoạn thể tự dưỡng sớm (hình nhân). Bước đồng bộ hóa bao gồm loại bỏ các giai đoạn mà ký sinh trùng trong hồng cầu trưởng thành hơn bằng cách làm tan, dẫn tới việc chỉ còn lại giai đoạn thể tự dưỡng sớm (hình nhân). Bước đồng bộ hóa được tiến hành bằng cách tạo huyền phù lại pelet tế bào hồng cầu bị nhiễm (iBBC) trong 5 đến 10 lần thể tích của nó với D-sorbitol 5% (Bacto Laboratories Pty. Ltd., Úc) trong 5 phút (Lambros and Vanderberg, 1979 J Parasitol 65: 418-420). Hỗn hợp này được ly tâm (1,500 vòng/phút trong 5 phút) và dịch nổi được loại bỏ. iRBC được rửa hai lần sử dụng đệm PBS và một lần sử dụng môi trường đơn giản [³H]-RPMI-LPLF. Sau khi đồng bộ hóa, môi trường nuôi cấy mới được điều chế bằng ký sinh trùng trong máu ban đầu là 1% trong môi trường hoàn chỉnh RPMI-LPLF. Xem phương pháp trong DE (Para) SOP 008.

Đánh giá tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm

Thử nghiệm ức chế sự phát triển [³H]-Hypoxanthin

Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm và các hợp chất tham chiếu được đánh giá bằng cách cho các chủng *P. falciparum* tiếp xúc với 10 nồng độ được pha loãng hai lần theo bậc của mỗi hợp chất. Nồng độ cao nhất của hợp

chất trong đĩa nằm trong khoảng từ 200 nM đến 20.000 nM phụ thuộc vào tác dụng chống bệnh sốt rét của nó. Theo đó, các dung dịch gốc của các hợp chất thử nghiệm (được điều chế trong DMSO) được pha loãng trong môi trường [^3H] hoàn chỉnh, chứa 10% huyết tương bị bất hoạt bằng nhiệt.

Mức độ phát triển của ký sinh trùng được đo bằng mức hấp thu [^3H]-hypoxanthin được triti hóa vào ADN mới tổng hợp được của ký sinh trùng. Thử nghiệm ức chế sự phát triển bằng [^3H]-hypoxanthin (Desjardins et al, 1979 Antimicrobial Agents Chemother 16: 710-718) được sử dụng để đánh giá tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* của các hợp chất. Vấn đề như sau, môi trường nuôi cấy ký sinh trùng đã đồng bộ hóa (>90% hình nhân, từ 4 đến 8 giờ sau khi xâm nhập) trong môi trường hoàn chỉnh [^3H]-RPMI-LPLF cùng với 1% ký sinh trùng trong máu và 2% hematocrit được cho tiếp xúc với các hợp chất ở 10 nồng độ đã pha loãng hai lần. Các RBC chưa nhiễm ở 2% hematocrit được sử dụng làm đối chứng cơ sở. Các đĩa được ủ trong hỗn hợp khí ở 37°C trong khoảng 24 giờ, sau đó bổ sung 0,2 μCi ^3H -hypoxanthin vào mỗi giếng và ủ trong 24 giờ nữa, và sau đó, làm đông lạnh ở -20°C. Các đĩa này được rửa đông và thu hoạch sử dụng Tomtech Harvester 96 Mach III và số đếm hoạt tính phóng xạ thu được bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng Wallac TriLux 1450 Microbeta (Perkin Elmer, USA). Tất cả các thử nghiệm được tiến hành ba lần cho mỗi chủng và ít nhất là hai thời điểm riêng biệt.

Xác định nồng độ ức chế *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm

Số liệu về mức độ hấp thu hypoxanthin đã triti hóa được phân tích bằng phần mềm Graphpad Prism V5,0 (GraphPad Software Inc. USA). Nồng độ của các hợp chất thử nghiệm và cloroquin được chuyển thành các giá trị logarit. Sau khi trừ đi giá trị nền, số liệu thu được từ các giếng được xử lý bằng được chất được chuẩn hóa dựa trên các giếng đối chứng không chứa được chất. Phân tích hồi quy không tuyến tính được tiến hành đối với nồng độ của hợp chất theo mức kết hợp của hypoxanthin của ký sinh trùng.

Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* của hợp chất này được định nghĩa là nồng độ ức chế (IC_{50}) và nồng độ này có tác dụng ức chế 50% sự sinh trưởng của ký sinh trùng như được xác định bằng cách đo mức kết hợp của [^3H]-hypoxanthin vào ký sinh trùng.

Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm

Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* (được biểu thị bằng IC₅₀) của các hợp chất thử nghiệm chống lại dòng D6 và W2 của *P. falciparum* được nêu trong Bảng 2.

Bảng 2. Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vitro* (IC₅₀) của các hợp chất thử nghiệm và cloroquin chống lại chủng D6 và W2 của *P. falciparum*.

Ví dụ số	D6 IC ₅₀ (nM)	W2 IC ₅₀ (nM)
Ví dụ 1	13	4
Ví dụ 2	45	25
Ví dụ 3	26	22
Ví dụ 4	144	200
Ví dụ 5	37	25
Ví dụ 6	31	13
Ví dụ 7	18	9
Ví dụ 8	109	94
Ví dụ 9	94	48
Ví dụ 10	25	11
Ví dụ 11	350	398
Ví dụ 12	23	14
Ví dụ 13	73	85
Ví dụ 14	23	14
Ví dụ 15	24	16
Ví dụ 16	26	11
Ví dụ 17	30	25
Ví dụ 18	25	12
Ví dụ 19	ND	ND
Ví dụ 20	21	9
Ví dụ 21	17	8
Ví dụ 22	64	24
Ví dụ 23	19	12
Ví dụ 24	ND	ND
Ví dụ 25	20000	20000
Ví dụ 26	1333	598
Ví dụ 27	6858	3442
Ví dụ 28	357	111
Ví dụ 29	192	68
Ví dụ 30	67	42
Ví dụ 31	5478	2269
Ví dụ 32	38	11
Ví dụ 33	10	3
Ví dụ 34	8	2
Ví dụ 35	549	144
Ví dụ 36	779	401
Ví dụ 37	5000	5000
Ví dụ 38	7000	5000
Ví dụ 39	73	42
Ví dụ 40	231	79

Ví dụ số	D6 IC ₅₀ (nM)	W2 IC ₅₀ (nM)
Ví dụ 41	10	3
Ví dụ 42	ND	ND
Ví dụ 43	158	100
Ví dụ 44	11	6
Ví dụ 45	275	106
Ví dụ 46	2101	1973
Ví dụ 47	43	31
Ví dụ 48	5	5
Ví dụ 49	244	214
Ví dụ 50	297	160
Ví dụ 51	46	24
Ví dụ 52	23	14
Ví dụ 53	3656	2292
Ví dụ 54	6321	6120
Ví dụ 55	2502	4000
Ví dụ 56	104	117
Ví dụ 57	34	29
Ví dụ 58	1024	541
Ví dụ 59	87	97
Ví dụ 60	134	175
Ví dụ 61	44	32
Ví dụ 62	133	223
Ví dụ 63	9	7
Ví dụ 64	216	202
Ví dụ 65	394	210
Ví dụ 66	70	41
Ví dụ 67	100	53
Ví dụ 68	221	126
Ví dụ 69	239	130
Ví dụ 70	90	48
Ví dụ 71	93082	50677
Ví dụ 72	125056	81587
Ví dụ 73	1861	2742
Ví dụ 74	54	23
Ví dụ 75	20	12
Cloquin	12	133

Thử nghiệm Plasmodium berghei in Vivo

Tác dụng chống bệnh sốt rét *in vivo* được thử nghiệm ở chuột nhắt đực hoặc cái Charles River CD-1, 4-5 tuần tuổi và có cân nặng 20-25 g. Chúng được nhốt thành nhóm 3 hoặc 4 con trong các lồng nhựa tiêu chuẩn có phân đỉnh lồng đan bằng dây, ở

bed-o-cob®, chiếu sáng 12 giờ/ngày, và giữ ở 75°F (khoảng 27°C). Chúng được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn dành cho chuột Ralston Purina và lồng và các chai được thay hai lần mỗi tuần. Các hợp chất thử nghiệm được nghiền trong cối giã và chày và được pha loãng bằng một lượng vừa đủ tá được lỏng để tạo ra thể tích là 10 mL/kg khối lượng của chuột. Các liều dùng qua đường miệng được bào chế trong 0,5% hydroxyethylxenluloza (Union Carbide Corp. WP 4400)/Tween-80 0,1% (Fisher Scientific T164-500). Lượng được chất được tính toán theo khối lượng bazơ tự do. Chuột này sau đó được gây nhiễm trong màng bụng vào ngày thứ 0 bằng 5×10^4 tế bào hồng cầu nhiễm ký sinh trùng *Plasmodium berghei* (chủng KBG-173) từ chuột hiến tặng có lượng ký sinh trùng trong máu nằm trong khoảng từ 5 đến 10%. Vào ngày 3, 4 và 5, các hợp chất thử nghiệm được dùng hai lần một ngày, các lần dùng cách nhau 6 giờ, qua ống thông đưa từ miệng vào dạ dày chuột nhắt. Tác dụng được đo bằng số chuột sống sót với tác dụng đầy đủ được xác định là tất cả số chuột còn sống vào ngày thứ 31. Tác dụng một phần được xác định là số ngày sống sót tăng lên so với đối chứng bị nhiễm ký sinh trùng nhưng không được điều trị. Các kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 3. Mô hình *in vivo* này là mô hình cải biến của thử nghiệm Thompson. Để biết thêm chi tiết, xem Ager, A. L, Jr. Rodent Malaria Models. In Handbook of Experiments in Pharmacology: AntiMalarial Drugs. 1. 68/1; Peters, W., Richards, W.H.G., Eds.: Springer-Verlag: Berlin, 1984, pp. 231-33.

Hợp chất	Liều tính bằng mg/kg/ngày	Số chuột còn sống vào ngày thứ 31	Số ngày sống sót trung bình (Giá trị trong dấu ngoặc đơn là của nhóm đối chứng không được điều trị)
Ví dụ 1	64	7/7	>31* (8,7)
	32	7/7	>31* (9,1)
	16	7/7	>31* (9,1)
	8	7/7	>31* (9,1)
	4	7/7	>31* (9,1)
	2	5/7	>27 (9,1)
Ví dụ 33	64	7/7	>31* (8,1)
	32	7/7	>31* (8,1)
	16	7/7	>31* (8,1)
	8	7/7	>31* (8,1)
	4	6/7	>30 (8,1)
Ví dụ 34	64	7/7	>31* (8,1)

Hợp chất	Liều tính bằng mg/kg/ngày	Số chuột còn sống vào ngày thứ 31	Số ngày sống sót trung bình (Giá trị trong dấu ngoặc đơn là của nhóm đối chứng không được điều trị)
	32	7/7	>31* (8,1)
	16	7/7	>31* (8,1)
	8	7/7	>31* (8,1)
	4	6/7	>28 (8,1)
Ví dụ 41	64	7/7	>31* (8,7)
	32	7/7	>31* (9,1)
	16	7/7	>31* (9,1)
	8	7/7	>31* (9,1)
	4	7/7	>31* (9,1)
Ví dụ 44	64	7/7	>31* (8,1)
	32	7/7	>31* (8,1)
	16	7/7	>31* (8,1)
	8	7/7	>31* (8,1)
	4	7/7	>31* (8,1)
Ví dụ 58	64	7/7	>31* (7,4)
	32	6/7	>26 (7,4)
	16	3/7	>23,8 (7,4)
	8	3/7	>20 (7,4)
	4	1/7	>17,5 (7,4)
Ví dụ 66	64	6/7	>7 (7,4)
	32	6/7	>24 (7,4)
	16	7/7	>31* (7,4)
	8	6/7	>26 (7,4)
	4	1/7	>21,3 (7,4)
Ví dụ 70	64	7/7	>31* (7,3)
	32	7/7	>31* (7,3)
	16	4/7	>19 (7,3)
	8	5/7	>21,5 (7,3)
	4	3/7	>19,5 (7,3)
Ví dụ 75	64	7/7	>31* (7,4)
	32	7/7	>31* (7,4)
	16	7/7	>31* (7,4)
	8	4/7	>25 (7,4)
	4	4/7	>22 (7,4)
Cloroquine	128	4/7	>21,3 (8,6)
	64	2/7	>18,6 (8,6)
	16	1/7	>18,8 (8,6)
	4	0/7	10,3 (8,6)

*>31 có nghĩa là tất cả động vật còn sống đến cuối thử nghiệm. Ký hiệu > ở đằng trước số <31 nghĩa là một số động vật còn sống sau ngày thử nghiệm 31.

Tác động đối với kênh kali hERG đã được tách dòng được biểu hiện ở các tế bào động vật có vú

Sự kéo dài khoảng QT (hay còn gọi là khoảng QT) trong điện tim đồ (ECG-electrocardiographic) (hội chứng QT kéo dài) trong điện tâm đồ do được chất gây ra thường đi kèm theo việc tăng nguy cơ loạn nhịp tâm thất trầm trọng, hiện tượng *xoắn đỉnh* (Brown and Rampe, *Pharmaceutical News* **2000**, 7, 15-20). Sự ức chế I_{Kr} , dòng kali mà kiểm soát sự tái phân cực điện thế hoạt động của tim, là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn tới sự kéo dài QT do các được chất không dùng để điều trị bệnh tim gây ra (Brown and Rampe, *Pharmaceutical News* **2000**, 7, 15-20; Weirich and Antoni, *Basic Res. Cardiol.* **1998**, 93 Suppl 1, 125-132; Yap và Camm, *Clin. Exp. Allergy* **1999**, 29 Suppl 3, 174-181). Kênh kali ở tim, hERG, chịu trách nhiệm cho dòng một chiều bị trễ nhanh (I_{Kr}) ở tâm thất ở người (Curran et al., *Cell* **1995**, 80, 795-803; Sanguinetta et al., *Cell* **1995**, 81, 299-307). Các được chất ức chế hERG sẽ có khả năng kéo dài điện thế hoạt động của tim và khoảng QT, và có thể gây ra hiện tượng xoắn đỉnh.

Đối với thử nghiệm *in vitro*, thử nghiệm hERG chức năng sử dụng kỹ thuật điện sinh lý kẹp màng (hay còn gọi là kẹp ráp nối hoặc kẹp mấu) thông thường được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá các tương tác của được chất với kênh kali hERG (Yao et al., *Br. J. Pharmacol.* **2008**, 154, 1446-1456). Trong thử nghiệm này, các kênh hERG được biểu hiện ở dòng tế bào thận ở phôi người (human embryonic kidney – HEK293) mà thiếu I_{Kr} nội sinh.

Số liệu thường được phân loại thành các nhóm sau:

Tác dụng ức chế hERG > 20% ở nồng độ:

1 μ M hoặc nhỏ hơn, nguy cơ cao,

1-10 μ M, nguy cơ trung bình,

10-100 μ M, nguy cơ thấp,

trên 100 μ M, không có nguy cơ.

Mục đích

Mục đích của nghiên cứu này là để kiểm tra tác dụng *in vitro* của chế phẩm thử nghiệm trên dòng qua kênh kali hERG (gen liên quan đến ether-à-go-go ở người, một

gen (KCNH2) mã hóa protein Kv11.1 mà là một tiểu đơn vị alpha của kênh ion kali)) (đại diện cho I_{Kr} , dòng kali một chiều bị trễ nhanh ở tim).

Chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm đối chứng

Các chế phẩm

Tất cả các hóa chất được sử dụng trong chế phẩm dạng dung dịch đều được mua từ Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) trừ khi có quy định khác và đều có độ tinh khiết ở cấp độ dùng làm chất thử ACS hoặc cao hơn. Các dung dịch gốc của chế phẩm thử nghiệm và đối chứng dương được điều chế trong dimetyl sulfoxit (DMSO) và được bảo quản đông lạnh. Nồng độ của chế phẩm thử nghiệm và đối chứng dương được điều chế mới hằng ngày bằng cách pha loãng các dung dịch gốc bằng dung dịch nước muối sinh lý được đệm HEPES (HB-PS) (thành phần tính bằng mM): NaCl, 137; KCl, 4,0; CaCl₂, 1,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucoza, 10; độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng NaOH (được điều chế hằng tuần và cất trong tủ lạnh cho đến khi sử dụng). Do các kết quả trước đó cho thấy rằng $\leq 0,3\%$ DMSO không ảnh hưởng đến dòng điện kênh nên tất cả các dung dịch thử nghiệm và dung dịch đối chứng đều chứa DMSO 0,3%.

Chế phẩm đối chứng dương

Các dung dịch gốc của chế phẩm đối chứng dương đều được điều chế theo mẻ, được chia thành các phần phân ước để sử dụng riêng lẻ, được bảo quản đông lạnh và được dùng trong vòng 1 tháng.

Tên:	Cisapride
Nguồn:	Tocris
Phân tử lượng (g/mol)	484,0
Điều kiện bảo quản (lượng lớn):	Nhiệt độ phòng làm khô, tránh ánh sáng
Cơ sở hợp lý để lựa chọn:	Các kết quả trước đó cho thấy rằng cisapride 90 nM ức chế dòng kali hERG khoảng 80%.

Chế phẩm thử nghiệm và chất mang làm đối chứng dương

Tên:	Dimetylsulfoxit (DMSO)
Nguồn:	Sigma-Aldrich
Phân tử lượng (g/mol):	78,13
Điều kiện bảo quản:	Nhiệt độ phòng

Cơ sở hợp lý để lựa chọn: Các kết quả trước đó cho thấy rằng DMSO 0,3% không ảnh hưởng đến dòng kali hERG.

Đối chứng tá dược lỏng

Tên: HB-PS + 0,3% DMSO
 Nguồn: Tập đoàn ChanTest
 Điều kiện bảo quản: Trong tủ lạnh
 Cơ sở hợp lý để lựa chọn: HB-PS cung cấp thành phần ion hóa thích hợp để ghi lại dòng kali hERG *in vitro*

Hệ thử nghiệm

Các tế bào được giữ trong buồng ủ nuôi cấy mô đối với mỗi SOP ChanTest. Các dung dịch gốc được giữ trong điều kiện bảo quản đông lạnh. Các tế bào được sử dụng cho kỹ thuật điện sinh lý được chuyển vào các đĩa nuôi cấy làm bằng nhựa.

HEK/hERG

Sinh vật: *Người*
 Ký hiệu: 293
 Mô: Thận; được biến nạp bằng ADN của adenovirus 5; Được chuyển nhiễm bằng cADN gen ete-a-go-go ở người
 Hình thái: Biểu mô
 Giai đoạn tuổi: Phôi
 Chủng nguồn: ATCC, Manassas, VA
 Chủng phụ của nguồn: ChanTest Corporation, Cleveland, OH

Quy trình nuôi cấy tế bào

Các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm ổn định bằng cADN hERG. Các thể chuyển nhiễm ổn định được chọn bằng cách đồng biểu hiện với gen kháng G418 đã được kết hợp vào trong plasmid biểu hiện. Áp suất chọn được duy trì bằng cách bao gồm G418 trong môi trường nuôi cấy. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Eagle biến đổi của Dulbecco/hỗn hợp dinh dưỡng F-12 (D-MEM/F-12) được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 100 U/mL penicillin G natri, 100 µg/mL streptomycin sulfat và 500 µg/mL G418.

Phương pháp thử nghiệm

Các nhóm xử lý

Tất cả các thử nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ phòng. Mỗi tế bào đóng vai trò là đối chứng của chính nó.

Nhóm thử nghiệm đáp ứng theo nồng độ

Các thử nghiệm được tiến hành như được nêu trong phần có tiêu đề Quy trình thử nghiệm. Các nồng độ được chọn để đánh giá mối quan hệ giữa đáp ứng với nồng độ của mỗi chế phẩm thử nghiệm dựa trên các kết quả ban đầu hoặc các giới hạn về độ tan trong tá dược lỏng. Mỗi nồng độ được thử nghiệm trong ít nhất là 3 tế bào ($n \geq 3$).

Nhóm đối chứng dương

Đối chứng dương, cisapride 90nM, được dùng cho hai tế bào ($n = 2$).

Điện sinh lý học

Các tế bào được chuyển vào buồng ghi và được siêu dung hợp bằng dung dịch đối chứng chứa tá dược lỏng. Dung dịch vi pipet dùng cho các lần ghi trong kỹ thuật kẹp màng tế bào nguyên vẹn bao gồm (mM): kali aspartat, 130; $MgCl_2$, 5; EGTA, 5; ATP, 4; HEPES, 10; độ pH được điều chỉnh đến 7,2 bằng KOH. Dung dịch vi pipet được điều chế theo mẻ, chia thành các phần phân ước nhỏ, bảo quản ở nhiệt độ đông lạnh, và phần phân ước mới đã đông mỗi ngày. Các pipet màng được làm từ ống mao dẫn thủy tinh sử dụng dụng cụ kéo micropipet P-97 (Sutter Instruments, Novato, CA). Bộ khuếch đại kẹp màng bán trên thị trường được sử dụng cho các lần ghi tế bào nguyên vẹn. Trước khi số hóa, các bản ghi dòng được lọc thông thấp ở 1/5 tần số lấy mẫu.

Các quy trình thử nghiệm

Tác dụng ức chế dòng hERG ở trạng thái khởi phát và ổn định được đo bằng cách sử dụng mẫu xung có biên độ cố định (điều hòa xung: +20 mV trong 2 giây; xung thử nghiệm: -50 mV trong 2 giây) lặp lại ở khoảng cách 10 giây, từ điện thế giữ -80 mV. Dòng tại đoạn cuối của đỉnh được đo trong bước 2 giây đến -50 mV.

Mỗi chế phẩm thử nghiệm ở 10 μM được dùng cho ít nhất 3 tế bào ($n \geq 3$). Dựa trên các kết quả này và các giới hạn về độ tan, các nồng độ danh nghĩa khác được chọn để đánh giá mối quan hệ giữa đáp ứng với nồng độ.

Một hoặc nhiều nồng độ của chế phẩm thử nghiệm được áp dụng lần lượt (mà không có giai đoạn rửa sạch giữa các nồng độ của hợp chất thử nghiệm) theo thứ tự tăng dần, cho mỗi tế bào ($n \geq 3$). Trạng thái ổn định được duy trì trong ít nhất 30 giây

trước khi sử dụng chế phẩm thử nghiệm hoặc đối chứng dương. Dòng đỉnh được đo cho đến khi trạng thái ổn định mới được thiết lập.

Phân tích số liệu

Việc thu và phân tích số liệu được tiến hành bằng cách sử dụng bộ chương trình pCLAMP (phiên bản 8.2) (MDS-AT, Sunnyvale, CA) và được giám đốc nghiên cứu xem xét.

Trạng thái ổn định được xác định bằng tốc độ hằng định giới hạn của sự thay đổi theo thời gian (phụ thuộc vào thời gian theo kiểu tuyến tính). Trạng thái ổn định trước và sau khi sử dụng chế phẩm thử nghiệm được sử dụng để tính toán tỷ lệ % dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ. Số liệu về đáp ứng theo nồng độ cho Ví dụ 1 và 4-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylaminometyl)-6-(4-clophenyl)phenol, WR-194,965, được khớp với phương trình có dạng:

$$\% \text{ tác dụng ức chế} = \{1 - 1/[1 + ([\text{thử nghiệm}] / IC_{50})^N]\} * 100$$

trong đó [thử nghiệm] là nồng độ của chế phẩm thử nghiệm, IC_{50} là nồng độ của chế phẩm thử nghiệm cho tác dụng ức chế bằng một nửa tác dụng ức chế tối đa, N là hệ số Hill và % tác dụng ức chế là tỷ lệ % dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ của chế phẩm thử nghiệm. Các lần điều chỉnh đối với bình phương nhỏ nhất không tuyến tính được thực hiện bằng công cụ Solver tích hợp sẵn trong chương trình Excel 2003 (Microsoft, WA) và IC_{50} được tính toán.

Các kết quả

Bảng 3: Thống kê mô tả tác dụng ức chế dòng hERG của 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua, Ví dụ 1

Tỷ lệ % trung bình của dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ của Ví dụ 1 (trung bình), độ lệch chuẩn trung bình (SD), sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) và số lượng tế bào (N).

Nồng độ (μM)	Trung bình	SD	SEM	N
3	18,4%	0,2%	0,1%	3
10	48,5%	4,5%	2,6%	3
30	84,0%	2,8%	1,6%	3
100	98,2%	0,4%	0,2%	3

IC_{50} đối với tác dụng ức chế của Ví dụ 1 trên dòng kali hERG được xác định bằng 9,8 μM với hệ số Hill bằng 1,4.

Bảng 4: Thống kê mô tả tác dụng ức chế dòng hERG của 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(2-(triflorometyl)pyrimidin-5-yl)phenol hydroclorua, Ví dụ 33

Tỷ lệ % trung bình của dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ của Ví dụ 33 (trung bình), độ lệch chuẩn trung bình (SD), sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) và số lượng tế bào (N).

Nồng độ (μM)	Trung bình	SD	SEM	N
3	4,1%	0,2%	0,1%	3
10	12,9%	3,0%	1,5%	4
30	24,3%	0,5%	0,3%	3

IC_{50} đối với tác dụng ức chế của Ví dụ 33 trên dòng kali hERG không thể xác định được nhưng nó được ước tính có giá trị lớn hơn 10 μM do 30 μM không ở trong dung dịch. Mức giảm trung bình của biên độ của các dòng ở đoạn cuối hướng ra ngoài bằng 12,9% (N = 4) ở 10 μM .

Bảng 5: Thống kê mô tả tác dụng ức chế dòng hERG của 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-floro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol hydroclorua, Ví dụ 34

Tỷ lệ % trung bình của dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ của Ví dụ 34 (trung bình), độ lệch chuẩn trung bình (SD), sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) và số lượng tế bào (N).

Nồng độ (μM)	Trung bình	SD	SEM	N
1	2,6%	1,0%	0,6%	3
3	11,3%	2,4%	1,4%	3
10	15,9%	3,1%	1,6%	4

IC_{50} đối với tác dụng ức chế của Ví dụ 34 trên dòng kali hERG không thể xác định được nhưng nó được ước tính là có giá trị lớn hơn 10 μM vì 30 μM không ở trong dung dịch. Mức giảm trung bình của biên độ của các dòng tại đoạn cuối hướng ra ngoài bằng 15,9% ($N = 4$) ở 10 μM .

Bảng 6: Thống kê mô tả tác dụng ức chế dòng hERG của 4-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylaminometyl)-6-(4-clorophenyl)phenol, WR-194,965.

Tỷ lệ % trung bình dòng bị ức chế ở mỗi nồng độ của 4-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylaminometyl)-6-(4-clorophenyl)phenol, WR-194,965, độ lệch chuẩn (trung bình) (SD), sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) và số lượng tế bào (N).

Nồng độ (μM)	Trung bình	SD	SEM	N
0,3	12,8%	4,7%	2,4%	4
1	47,5%	3,4%	1,7%	4
3	80,3%	4,0%	2,0%	4
10	97,2%	1,6%	0,9%	3

Giá trị IC_{50} đối với tác dụng ức chế của 4-(*tert*-butyl)-2-(*tert*-butylaminometyl)-6-(4-clorophenyl)phenol, WR-194,965, trên dòng kali hERG được xác định bằng 1,1 μM với hệ số Hill bằng 1,4.

Như đã nêu, các hợp chất sáng chế có tác dụng chống bệnh sốt rét hiệu quả và có độc tính giảm nhiều khi được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú.

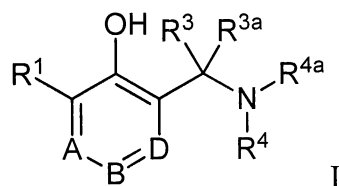
Cần hiểu rằng trong khi sáng chế được mô tả kết hợp với các phương án cụ thể được ưu tiên và phần mô tả ở trên và các ví dụ sau đó được dự định để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Cần hiểu rằng người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng các thay đổi khác nhau có thể được tạo ra và các phương án tương đương cũng có thể được thay thế mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế, và các khía cạnh, ưu điểm và các cải biến khác cũng được biết tới bởi

chuyên gia trong lĩnh vực mà sáng chế đề cập đến. Ngoài các phương án phương án được mô tả ở đây, sáng chế dự định và yêu cầu bảo hộ các đối tượng thu được bằng cách kết hợp các đặc tính của sáng chế mà được trích dẫn ở đây và các đặc tính của các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây mà bổ trợ cho các đặc tính của sáng chế. Tương tự, cần hiểu rằng nguyên liệu, đặc tính hoặc chế phẩm bất kỳ có thể được sử dụng kết hợp với nguyên liệu, đặc tính hoặc chế phẩm bất kỳ khác và các dạng kết hợp này cũng được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Phần mô tả mỗi bằng sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, và công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế được trích dẫn hoặc được mô tả trong sáng chế được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, với toàn bộ nội dung của tài liệu, và cho tất cả các mục đích.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^1 là heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

A, B và D độc lập là CH hoặc CR^2 , với điều kiện ít nhất một trong số A, B, hoặc D là CR^2 ;

mỗi R^2 độc lập là C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, halo, xyano, C_{3-10} xycloalkyl, $-SO_2C_{1-6}$ alkyl, C_{6-10} aryl được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thể tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ;

R^3 và R^{3a} độc lập là hydro hoặc C_{1-10} alkyl;

R^4 và R^{4a} độc lập là hydro, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, $C_{1-10}alkC_{3-10}xycloalkyl$, hoặc $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$, trong đó R^7 và R^{7a} độc lập là H hoặc $C_{1-10}alkyl$, hoặc

R^4 và R^{4a} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 1 đến 7 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng cacbon có thể tùy ý được thể bằng NR^6 hoặc O, và trong đó nguyên tử vòng cacbon bất kỳ có thể được thể tùy ý bằng C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập là halo, xyano, hydroxy, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkoxy, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{1-10} dialkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} alkylsulfamoyl hoặc C_{1-10} dialkylsulfamoyl; và

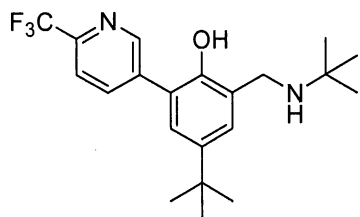
R^6 là C_{1-10} alkyl hoặc axetyl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

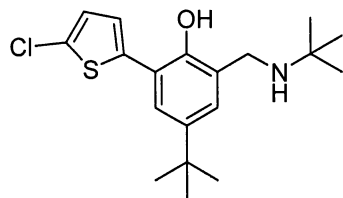
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A và D là CH, và B là CR^2 .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 và R^{3a} là H.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là *tert*-butyl và R^{4a} là H.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:
 R^2 là *tert*-butyl, C_{6-10} aryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là *tert*-butyl.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, hoặc pyrazolyl, trong đó mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:
A và D là CH, và B là CR^2 ;
 R^3 và R^{3a} là H;
 R^4 là *tert*-butyl và R^{4a} là H;
 R^2 là *tert*-butyl, C_{6-10} aryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 , hoặc heteroaryl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteraryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 ,
 R^1 là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl, được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:
A và D là CH, và B là CR^2 ;
 R^3 và R^{3a} là H;
 R^4 là *tert*-butyl và R^{4a} là H;
 R^2 là *tert*-butyl;
 R^1 là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc thienyl được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

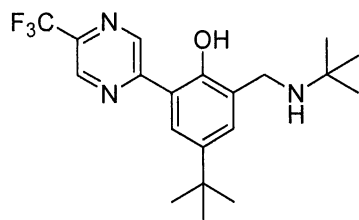
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



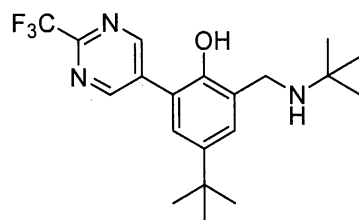
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol;



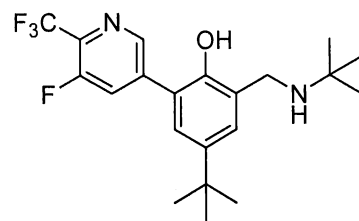
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-chlorothiophen-2-yl)phenol;



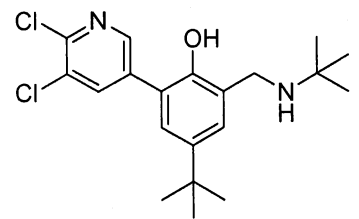
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)phenol;



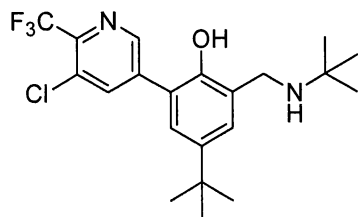
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)phenol;



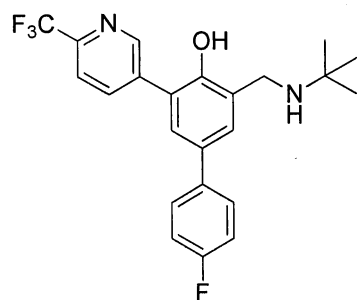
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)methyl)-6-(5-floro-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenol;



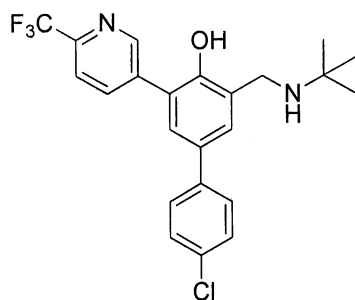
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5,6-dicloropyridin-3-yl)phenol; hoặc



4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-cloro-6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)phenol;



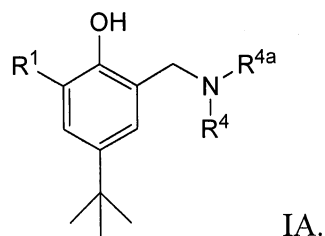
3-((*tert*-butylamino)metyl)-4'-floro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol; hoặc



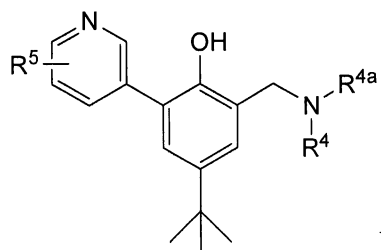
3-((*tert*-Butylamino)metyl)-4'-cloro-5-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol;

hoặc muối được dụng của chúng.

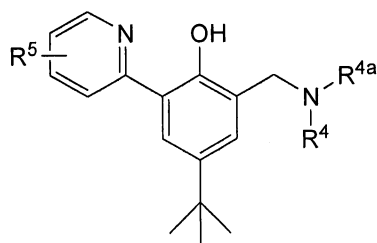
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức IA:



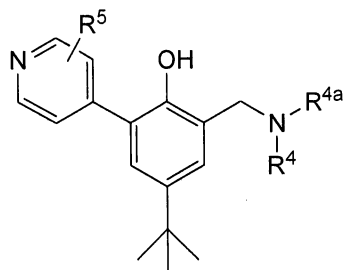
13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^1 là pyridyl, thiophenyl, quinoliny, isoquinoliny, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^1 là thiophenyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, pyrazolyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .
15. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^4 và R^{4a} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.
16. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^4 và R^{4a} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng.
17. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất có công thức IA là:



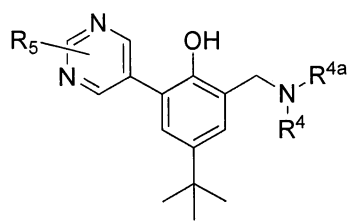
IA-1,



IA-2,

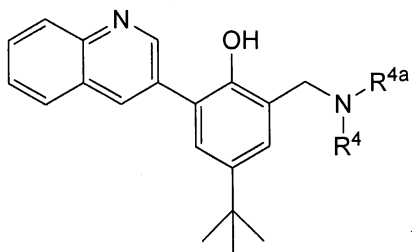


IA-3, hoặc

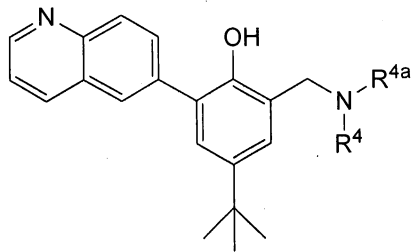


IA-4.

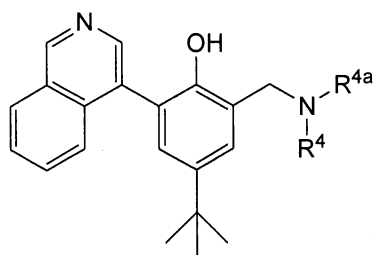
18. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất có công thức IA là:



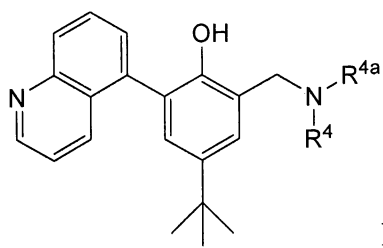
IA-4,



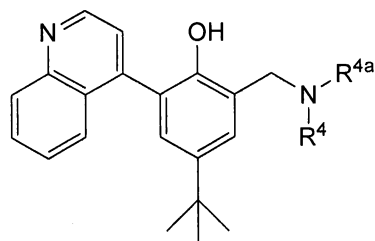
IA-5,



IA-6,



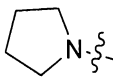
IA-7, hoặc



IA-8,

trong đó mỗi quinolinyl hoặc isoquinolinyl có công thức IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, hoặc IA-8 được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^5 .

19. Hợp chất theo điểm 12, trong đó mỗi R^5 độc lập là $-\text{CF}_3$, F, Cl, Br, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}_1$.

$_{6}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, , $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-10}\text{alkylsulfonyl}$, hoặc $-\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.