



(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) 
1-0022050

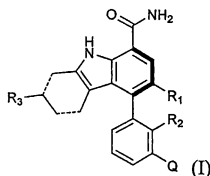
(51)⁷ **C07D 403/10**, 471/04, 513/04, A61K
31/429, 31/513, 31/517, 31/522, A61P
37/00, 29/00

(13) **B**

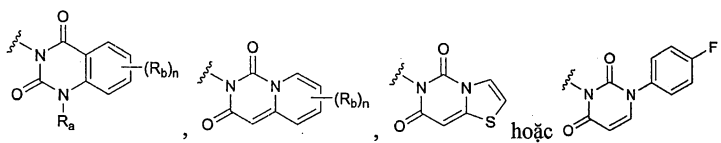
- (21) 1-2015-05032 (22) 25.06.2014
(86) PCT/US2014/043978 25.06.2014 (87) WO2014/210085 31.12.2014
(30) 61/839,141 25.06.2013 US
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.04.2016 337
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America
(72) TINO, Joseph A. (US), SRIVASTAVA, Anurag S. (US), KO, Soo Sung (US),
GALELLA, Michael A. (US), LANGEVINE, Charles M. (US), DELUCCA, George
V. (US), LIU, Qingjie (US), BATT, Douglas G. (US), WATTERSON, Scott Hunter
(US), SHI, Qing (US), BERTRAND, Myra Beaudoin (US)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỢP CHẤT TETRAHYDROCARBAZOL VÀ CARBAZOL CARBOXAMIT
ĐƯỢC THỂ HỮU ÍCH DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CHÚNG**

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



trong đó: hai đường nét đứt là hai liên kết đơn hoặc hai liên kết đôi; Q có công thức:



R_1 là F, Cl, -CN, hoặc $-CH_3$; R_2 là Cl hoặc $-CH_3$; R_3 là $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2OH$; R_a là H hoặc $-CH_3$; mỗi R_b độc lập là F, Cl, $-CH_3$, và/hoặc $-OCH_3$; và n bằng 0, 1, hoặc 2. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu ích dùng làm chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (Btk) và hữu ích để điều trị, phòng, hoặc làm chậm tiến triển của các bệnh hoặc rối loạn trong nhiều lĩnh vực trị liệu, như bệnh tự miễn và bệnh mạch máu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydrocarbazol và carbazol carboxamit được thể hữu ích dùng làm chất ức chế kinaza, bao gồm sự điều biến tyrosin kinaza của Bruton (Bruton's tyrosine kinase - Btk) và các kinaza họ Tec khác như Itk. Sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydrocarbazol và carbazol carboxamit được thể và chế phẩm chứa các hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến sự điều biến kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza, một họ enzym lớn nhất của người, bao gồm trên 500 protein. Btk là thành viên thuộc họ Tec của tyrosin kinaza, và là chất điều hòa sự phát triển tế bào B sớm, cũng như hoạt hóa tế bào B trưởng thành, sự tạo tín hiệu, và sự sống.

Việc tạo tín hiệu tế bào B thông qua thụ thể tế bào B (B-cell receptor - BCR) dẫn đến hiệu quả sinh học ở phạm vi rộng, mà về phần mình lại phụ thuộc vào giai đoạn phát triển của tế bào B. Mức độ và thời gian của các tín hiệu BCR phải được điều hòa một cách chính xác. Việc tạo tín hiệu sai lệch qua trung gian BCR có thể gây ra sự hoạt hóa tế bào B không điều hòa và/hoặc sự tạo ra các tự kháng thể gây bệnh dẫn đến nhiều bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Sự đột biến của Btk ở người gây ra bệnh vô gammaglobulin huyết liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X (X-linked agammaglobulinemia - XLA). Bệnh này liên quan đến sự trưởng thành suy giảm của tế bào B, giảm mức độ sản sinh globulin miễn dịch, làm suy yếu đáp ứng miễn dịch không phụ thuộc vào tế bào T và giảm rõ rệt tín hiệu canxi được duy trì liên tục khi kích thích BCR.

Bằng chứng về vai trò của Btk trong các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm đã được thiết lập trong mô hình chuột thiếu hụt Btk. Ví dụ, trong mô hình bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE) tiền lâm sàng chuẩn của chuột, sự thiếu hụt Btk đã cho thấy rằng gây ra sự cải

thiện rõ rệt về sự thuyên giảm bệnh. Ngoài ra, chuột thiếu hụt Btk cũng kháng lại sự phát triển bệnh viêm khớp gây ra bởi collagen và ít mắc cảm với bệnh viêm khớp gây ra bởi *Staphylococcus*.

Phần lớn bằng chứng chứng minh vai trò của tế bào B và hệ miễn dịch dịch thể trong sinh bệnh học của bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Các phép trị liệu trên cơ sở protein (như RITUXAN®) đã được phát triển để làm thiếu hụt tế bào B, là phương pháp quan trọng nhằm điều trị một số bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Do vai trò của Btk trong việc hoạt hóa tế bào B, các chất ức chế Btk có thể là hữu ích dùng làm chất ức chế tác dụng gây bệnh qua trung gian tế bào B (như sự sản sinh tự kháng thể).

Btk cũng được biểu hiện trong dưỡng bào và bạch cầu đơn nhân và đã cho thấy là quan trọng đối với chức năng của các tế bào này. Ví dụ, sự thiếu hụt Btk ở chuột liên quan đến sự giảm hoạt hóa dưỡng bào qua trung gian IgE (sự giảm rõ rệt TNF-alpha và giải phóng xytokin gây viêm khác), và sự thiếu hụt Btk ở người liên quan đến sự giảm mạnh mức độ sản sinh TNF-alpha bởi bạch cầu đơn nhân hoạt hóa.

Do đó, sự ức chế hoạt tính Btk có thể là hữu ích để điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: SLE, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm nhiều mạch máu, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP), chứng nhược cơ năng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS), thải loại mảnh ghép, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm thận màng, bệnh viêm ruột, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh và nóng, hội chứng Evans, hội chứng tan máu tăng ure huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura - HUS/TTP), bệnh sarcoit, hội chứng Sjögren, bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre), bệnh pemphigut thông thường, và bệnh hen.

Ngoài ra, Btk đã được thông báo là có vai trò trong việc kiểm soát sự sống của tế bào B ở một số bệnh ung thư tế bào B nhất định. Ví dụ, Btk đã cho thấy là quan trọng đối với sự sống của tế bào bạch cầu nguyên bào limphô cấp do tế bào B dương tính với BCR-Abl gây ra. Do đó, việc ức chế hoạt tính Btk có thể là hữu ích để điều trị u limphô và bệnh bạch cầu do tế bào B.

Vì có nhiều tình trạng bệnh mà có thể được dự định là có lợi nhờ việc điều trị thông qua việc điều biến các protein kinaza, thì rõ ràng là các hợp chất mới có khả năng điều biến protein kinaza như Btk và các phương pháp sử dụng các hợp chất này có thể mang lại nhiều lợi ích trị liệu cơ bản cho bệnh nhân.

Patent Mỹ số 8,084,620 và WO 2011/159857 bộc lộ các hợp chất carboxamit ba vòng hữu ích dùng làm chất ức chế kinaza, bao gồm sự điều biến Btk và các kinaza họ Tec khác.

Vẫn cần có các hợp chất hữu ích dùng làm chất ức chế Btk và có tính chọn lọc so với Jak2 tyrosin kinaza. Hơn nữa, vẫn cần có các hợp chất hữu ích dùng làm chất ức chế Btk có tính chọn lọc so với Jak2 tyrosin kinaza và còn có hiệu lực cải thiện trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất tiềm năng có hoạt tính làm chất ức chế Btk. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất có hoạt tính làm chất ức chế Btk và có tính chọn lọc so với Jak2 tyrosin kinaza. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất có hoạt tính làm chất ức chế Btk, có tính chọn lọc so với Jak2 tyrosin kinaza, và có hiệu lực cải thiện trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần. Các hợp chất được đề xuất này hữu ích để bào chế được phẩm có độ ổn định, độ sinh khả dụng, chỉ số trị liệu, và trị số độc tính mong muốn mà là quan trọng đối với khả năng dùng làm thuốc của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất tetrahydrocarbazol và carbazol được thế, là hữu ích dùng làm chất ức chế Btk, và là hữu ích để điều trị các bệnh tăng sinh, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn và bệnh viêm.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính Btk.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị các bệnh tăng sinh, như bệnh ung thư.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính Btk.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình và các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong trị liệu.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh liên quan đến Btk, như bệnh tăng sinh, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn và bệnh viêm.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Hợp chất có công thức (I) và chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) này có thể được sử dụng để điều trị, phòng, hoặc chữa các tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến Btk. Dược phẩm chứa các hợp chất này là hữu ích để điều trị, phòng, hoặc làm chậm tiến triển của các bệnh hoặc các rối loạn trong nhiều lĩnh vực trị liệu, như các bệnh tăng sinh, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn và bệnh viêm.

Các dấu hiệu này và các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ được nêu trong phần tiếp theo của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được minh họa có dựa vào các hình vẽ kèm theo được mô tả vắn tắt dưới đây.

FIG.1 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất trung gian 30 solvat của axit diaxetic.

FIG.2 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất trung gian 35.

FIG.3 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 2 metanolat, dạng tinh thể M-1.

FIG.4 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 11 metanolat, dạng tinh thể M-1.

FIG.5 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 28 dimetanolat, dạng tinh thể M2-1.

FIG.6 thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 33 dimetanolat, dạng tinh thể M2-1.

FIG.7 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction - PXRD) thử nghiệm và mô phỏng ở nhiệt độ trong phòng (chiếu xạ Cu K α λ = 1,5418 Å) của hợp chất nêu trong ví dụ 11 monohydrat, dạng tinh thể H-1.

FIG.8 thể hiện phổ PXRD mô phỏng ở nhiệt độ trong phòng (chiếu xạ Cu K α λ = 1,5418 Å) của hợp chất dạng tinh thể N-2 nêu trong ví dụ 11.

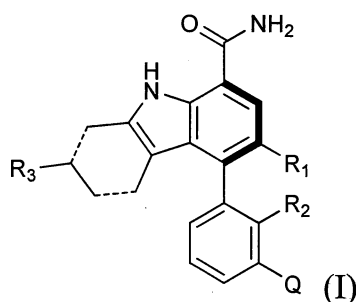
FIG.9 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction - PXRD) thử nghiệm và mô phỏng ở nhiệt độ trong phòng (chiếu xạ Cu K α λ = 1,5418 Å) của hợp chất nêu trong ví dụ 11 metanolat, dạng tinh thể M-1.

FIG.10 thể hiện phổ PXRD mô phỏng ở 173 K (-100,15°C) (chiếu xạ Cu K α λ = 1,5418 Å) của hợp chất nêu trong ví dụ 28 dimetanolat, dạng tinh thể M2-1.

FIG.11 thể hiện phổ PXRD thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng và phổ PXRD mô phỏng ở 173 K (-100,15°C) (chiếu xạ Cu K α λ = 1,5418 Å) của hợp chất nêu trong ví dụ 33 dimetanolat, dạng tinh thể M2-1.

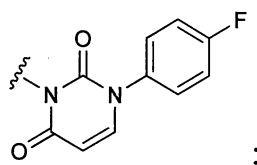
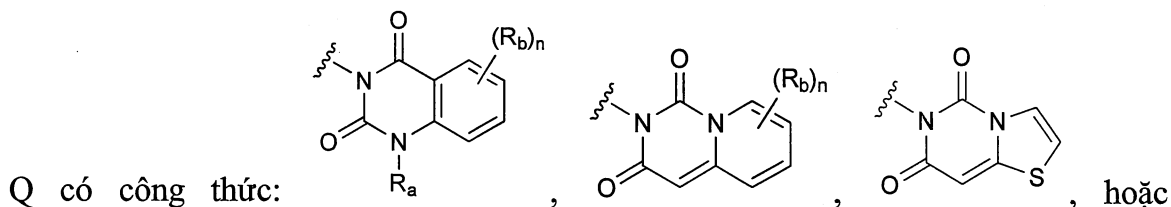
Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I):



trong đó:

hai đường nét đứt là hai liên kết đơn hoặc hai liên kết đôi;



R₁ là F, Cl, -CN, hoặc -CH₃;

R₂ là Cl hoặc -CH₃;

R_3 là $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

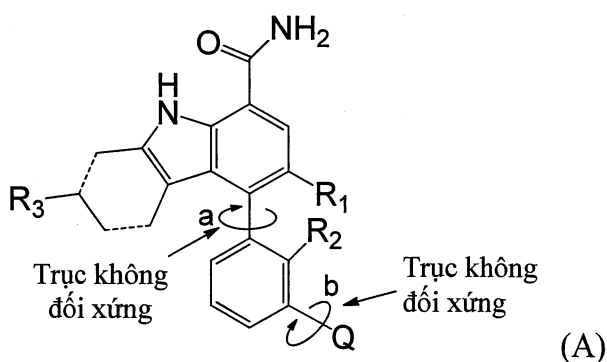
R_a là H hoặc $-\text{CH}_3$;

mỗi R_b độc lập là F, Cl, $-\text{CH}_3$, và/hoặc $-\text{OCH}_3$; và

n bằng 0, 1, hoặc 2.

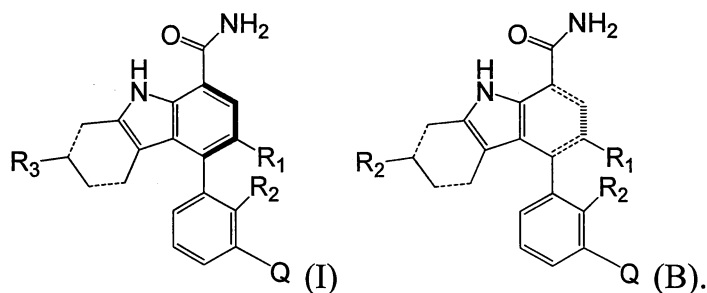
Các chất đồng phân atrop (atropisomer) là các chất đồng phân lập thể thu được do chuyển động quay bị cản trở quanh trục liên kết đơn ở đó trở lực quay là đủ lớn để cho phép tách các chất đồng phân quay quang riêng biệt. (LaPlante et al., *J. Med. Chem.*, 54:7005-7022 (2011).)

Các hợp chất có công thức (A):



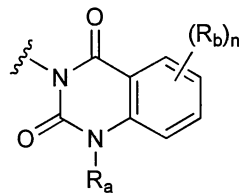
có hai trục không đối xứng: liên kết (a) giữa nhóm tetrahydrocarbazol/carbazol ba vòng và nhóm phenyl; và liên kết (b) giữa nhóm dion dị vòng không đối xứng Q và nhóm phenyl. Do bản chất không đối xứng của các phần tử thể trên các vòng được liên kết bởi các liên kết đơn được ký hiệu là a và b, và do chuyển động quay giới hạn quanh các liên kết này gây ra do sự cản trở không gian, các hợp chất có công thức (A) có thể tạo ra các chất đồng phân quay quang. Nếu trở lực năng lượng quay là đủ cao, các chuyển động quay bị cản trở quanh liên kết (a) và/hoặc liên kết (b) xảy ra ở mức đủ chậm để cho phép tách các chất đồng phân atrop riêng dưới dạng các hợp chất khác nhau. Do đó, các hợp chất có công thức (A) có thể tạo ra bốn chất đồng phân quay quang, mà trong các điều kiện nhất định, như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng, có thể được tách thành các chất đồng phân atrop riêng rẽ. Trong dung dịch, các hợp chất có công thức (A) có thể được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp gồm hai cặp chất đồng phân không đối quang, hoặc một chất đồng phân atrop duy nhất.

Đối với các hợp chất có công thức (A), cặp chất đồng phân quay quang được tạo ra bởi chuyển động quay bị cản trở quanh trục không đối xứng (a) có thể được biểu thị bởi các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và công thức cấu trúc (B) sau:

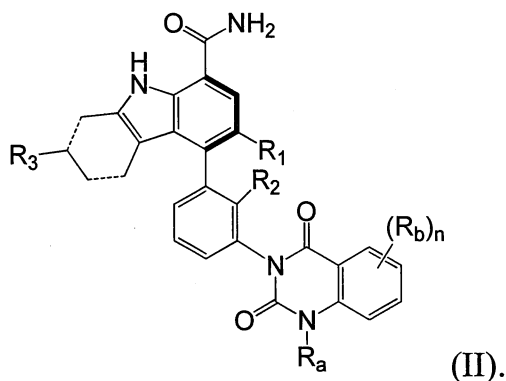


Hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (B) đã được phát hiện ra là dễ tách và ổn định trong dung dịch ở nhiệt độ môi trường và nhiệt độ sinh lý. Ngoài ra, các chất đồng phân quay quang được tạo ra bởi chuyển động quay bị cản trở quanh trục không đối xứng (b). Hai chất đồng phân atrop này của hợp chất có công thức (I) cũng đã được phát hiện ra là dễ tách và ổn định trong dung dịch ở nhiệt độ môi trường và nhiệt độ sinh lý.

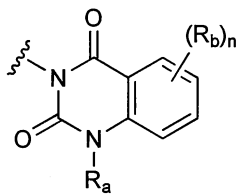
Các hợp chất không đối xứng, như các hợp chất có công thức (A), có thể được tách bằng các kỹ thuật khác nhau bao gồm sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SFC). SFC, là dạng HPLC pha thông thường, là kỹ thuật tách mà sử dụng CO₂ lỏng siêu/dưới tới hạn và tác nhân cải biến hữu cơ phân cực như rượu làm pha động. (White et al., *J. Chromatography A*, 1074:175-185 (2005).)



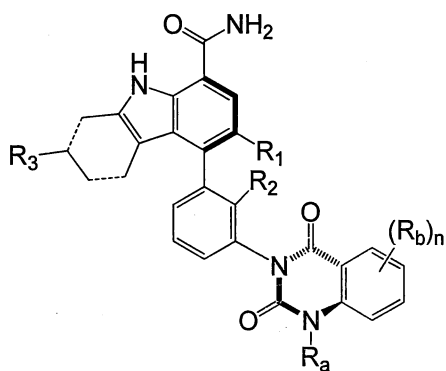
Các hợp chất có công thức (I) trong đó Q có công thức có thể
được biểu thị bởi công thức cấu trúc (II):



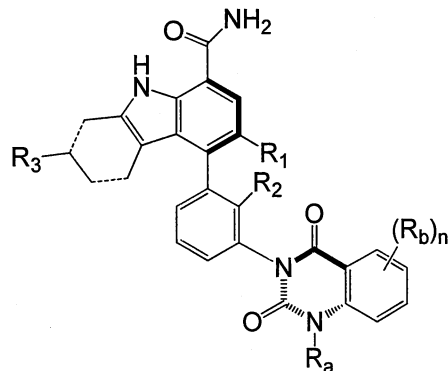
Bốn chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (A) trong đó Q có công



thức , có thể được biểu thị bởi các hợp chất có công thức (II) có các công thức cấu trúc (II-1) và (II-2):

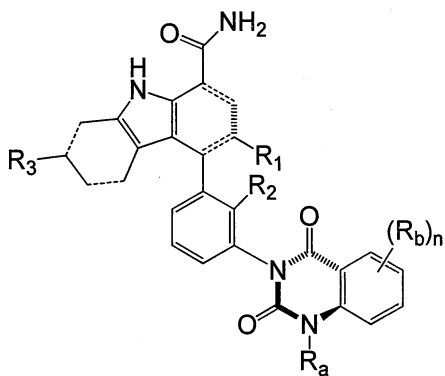


(II-1)

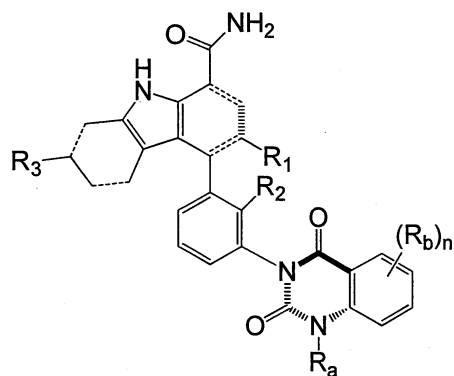


(II-2)

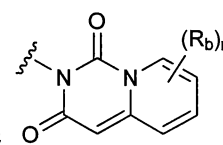
và các hợp chất có công thức (B) có các công thức cấu trúc (B-1) và (B-2):

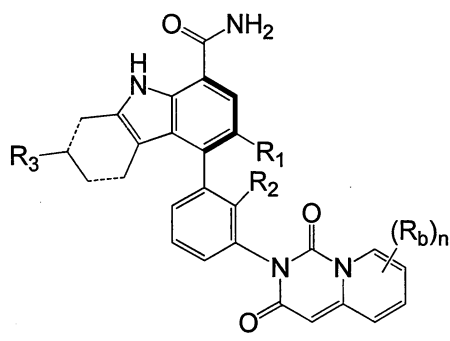


(B-1)



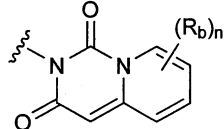
(B-2).

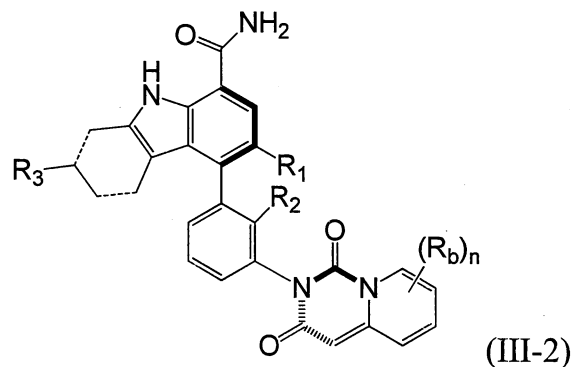
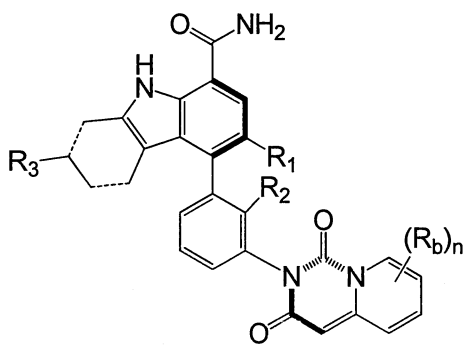
Các hợp chất có công thức (I) trong đó Q có công thức  có thể được biểu thị bởi công thức cấu trúc (III):



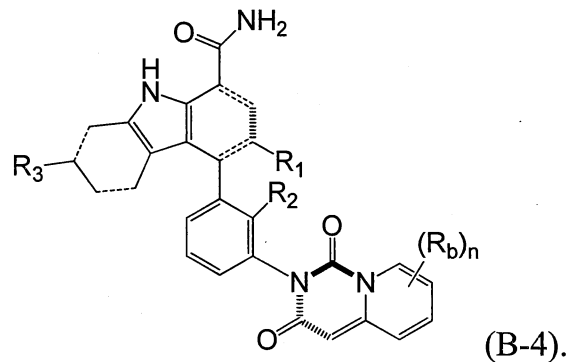
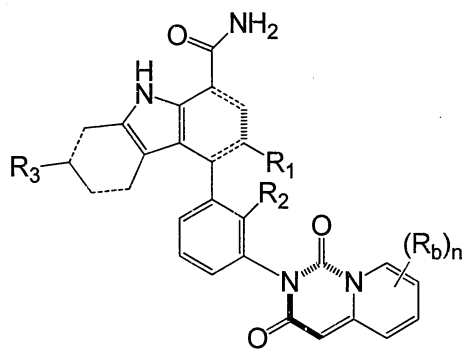
(III).

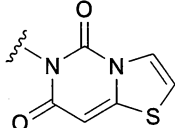
Bốn chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (A) trong đó Q có công

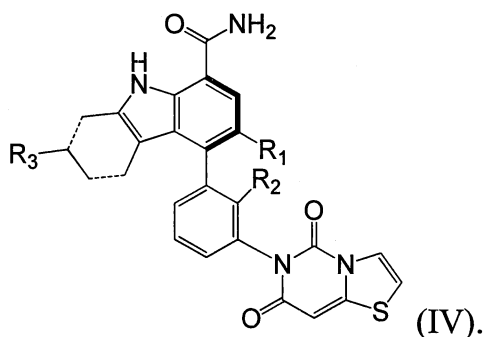
thức , có thể được biểu thị bởi các hợp chất có công thức (III) có các công thức cấu trúc (III-1) và (III-2):



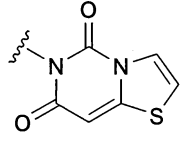
và các hợp chất có công thức (B) có các công thức cấu trúc (B-3) và (B-4):

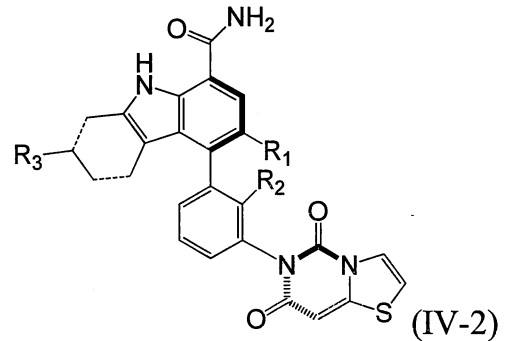
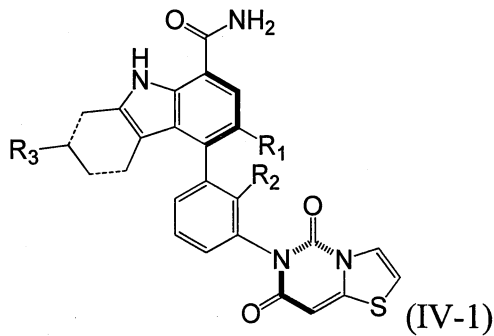


Các hợp chất có công thức (I) trong đó Q có công thức  có thể được biểu thị bởi công thức cấu trúc (IV):

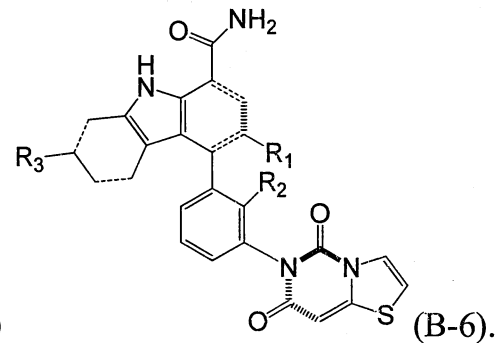
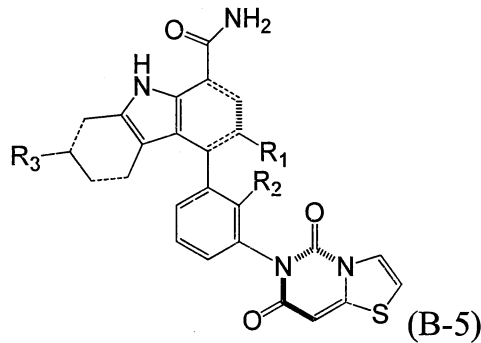


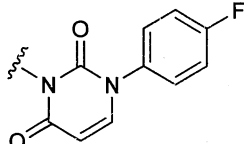
Bốn chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (A) trong đó Q có công

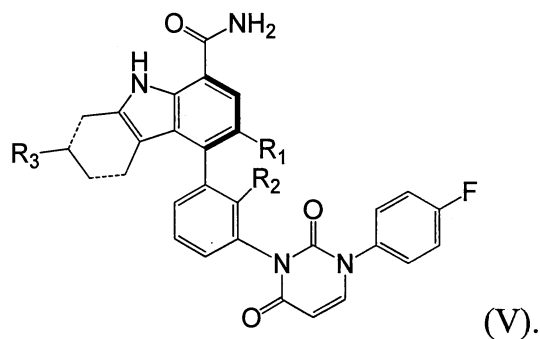
thức , có thể được biểu thị bởi các hợp chất có công thức (IV) có các công thức cấu trúc (IV-1) và (IV-2):



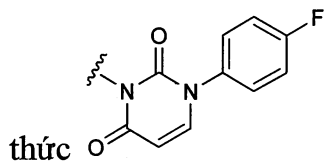
và các hợp chất có công thức (B) có các công thức cấu trúc (B-5) và (B-6):



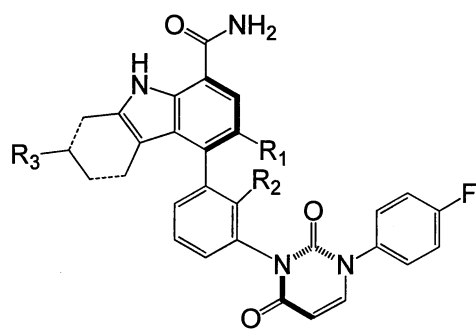
Các hợp chất có công thức (I) trong đó Q có công thức  có thể được biểu thị bởi công thức cấu trúc (V):



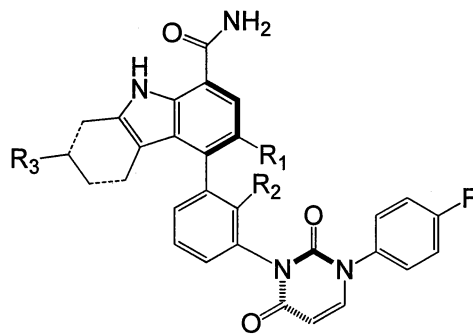
Bốn chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (A) trong đó Q có công



thức , có thể được biểu thị bởi các hợp chất có công thức (V), có các công thức cấu trúc (V-1) và (V-2):

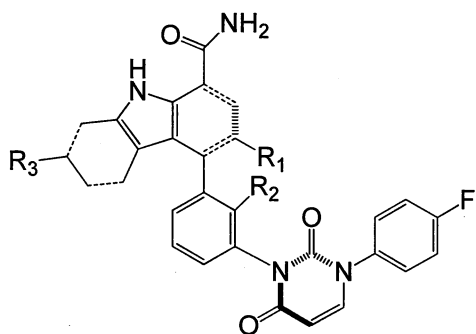


(V-1)

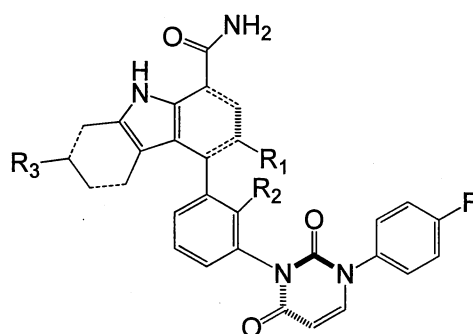


(V-2)

và các hợp chất có công thức (B) có các công thức cấu trúc (B-7) và (B-8):



(B-7)



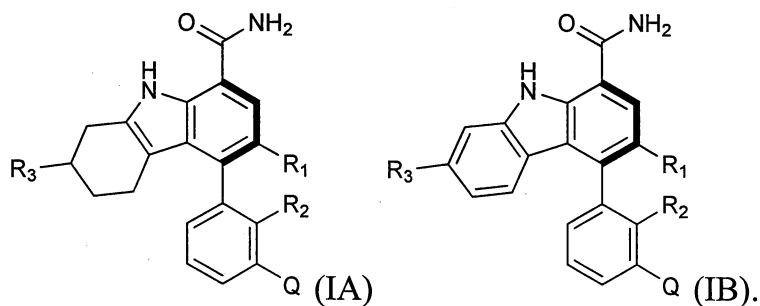
(B-8)

Các cấu hình không gian tuyệt đối của các chất đồng phân atrop có thể được xác định bằng tinh thể học tia x của tinh thể đơn.

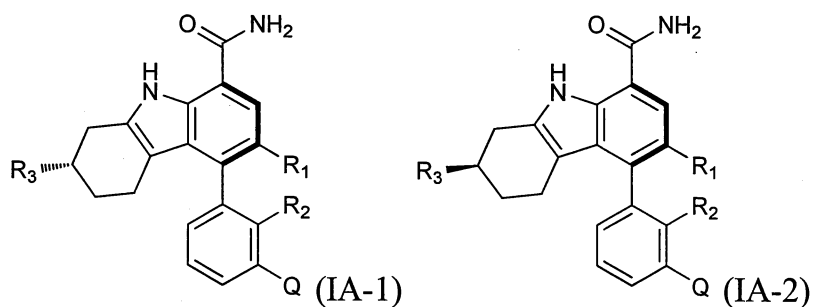
Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra dưới dạng các chất đồng phân atrop riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop có công thức (I) theo tỷ lệ bất kỳ. Hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop có công thức (I) có thể tùy ý chứa một hoặc cả hai chất đồng phân atrop có công thức (B) theo tỷ lệ bất kỳ. Các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là F, Cl, hoặc $-CH_3$ tương ứng với chất đồng phân atrop (R) đối với trục không đối xứng được tạo ra bởi liên kết (a). Các hợp chất có công thức (B) trong đó R_1 là F, Cl, hoặc $-CH_3$ tương ứng với chất đồng phân atrop (S) đối với trục không đối xứng được tạo ra bởi liên kết (a).

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là $-CN$ tương ứng với chất đồng phân atrop (S) đối với trục không đối xứng được tạo ra bởi liên kết (a). Các hợp chất có công thức (B) trong đó R_1 là $-CN$ tương ứng với chất đồng phân atrop (R) đối với trục không đối xứng được tạo ra bởi liên kết (a).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "hai đường nét đứt là hai liên kết đơn hoặc hai liên kết đôi" chỉ các hợp chất có công thức (A), (B), (I), (II), (III), (IV), và (V) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn hoặc hai đường nét đứt đều là liên kết đôi. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn là các hợp chất tetrahydrocarbazol có công thức cấu trúc (IA) và các hợp chất có công thức (I) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đôi là các hợp chất carbazol có công thức cấu trúc (IB):

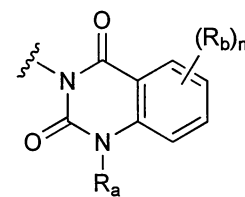


Các hợp chất tetrahydrocarbazol được biểu thị bởi công thức (IA) cũng có tâm không đối xứng ở nguyên tử cacbon mà phần tử thế R^3 gắn vào, và do đó, có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân S và R ở tâm không đối xứng này.

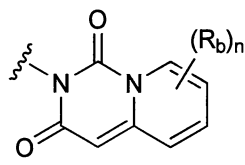


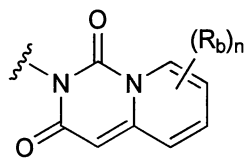
Các chất đồng phân này là dễ tách và ổn định. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA) có tâm nguyên tử cacbon không đối xứng mà phần tử thế R^3 gắn vào, là chất đồng phân S. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA) có tâm nguyên tử cacbon không đối xứng mà phần tử thế R^3 gắn vào, là chất đồng phân R.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$; và R_1 , R_2 , và Q được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Sáng



ché theo phương án này là các hợp chất trong đó Q có công thức:



hoặc , và R_a , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$; và R_1 , R_2 , R_a , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất trong đó R_a là $-CH_3$ bao gồm $-CD_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$; và R_1 , R_2 , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất trong đó mỗi R_b độc lập là F hoặc Cl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$; và R_1 và R_2 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất trong đó R_1 là F, Cl, hoặc $-CH_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (V) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$; và R_1 và R_2 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất trong đó R_1 là F, Cl, hoặc $-CH_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là F. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là Cl. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là F hoặc Cl. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là $-CH_3$. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là $-CN$. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là F, Cl, hoặc -CN. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là -CH₃ hoặc -CN. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là F, Cl, hoặc -CH₃. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là Cl. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là -C(CH₃)₂OH.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là -CH₃. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_3 là -C(CH₃)₂OH.

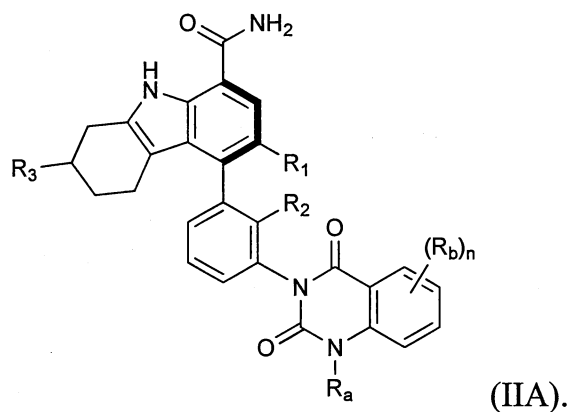
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là -C(CH₃)₂OH. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó mỗi R_b độc lập là F và/hoặc Cl. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó n bằng 1 hoặc 2. Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó n bằng 2 và mỗi R_b là F. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó n bằng 1 và R_b là -CH₃ hoặc -OCH₃.

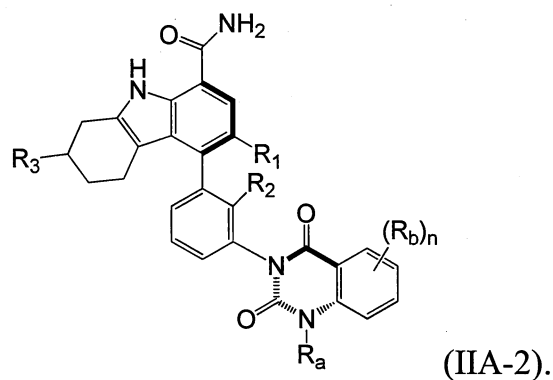
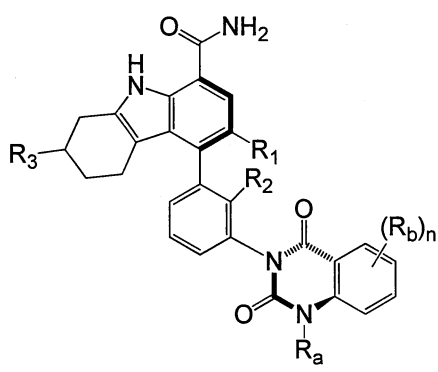
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó n bằng 0. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IA). Sáng chế theo phương án này gồm các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn và R_1 , R_2 , R_3 , R_a , R_b , và n được xác định như

trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IIA):

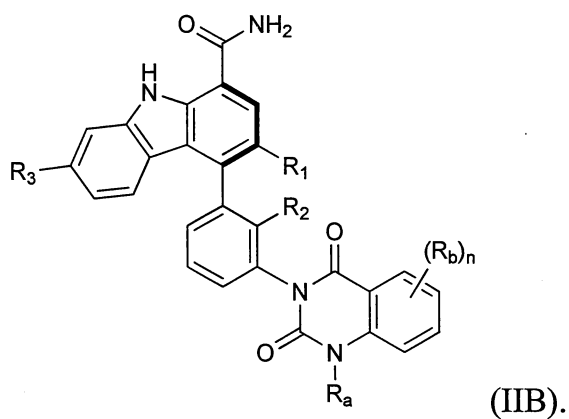


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IIA) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IIA-1) và (IIA-2):

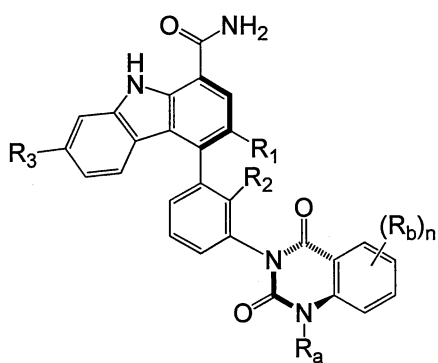


Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (IIA), (IIA-1), và (IIA-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

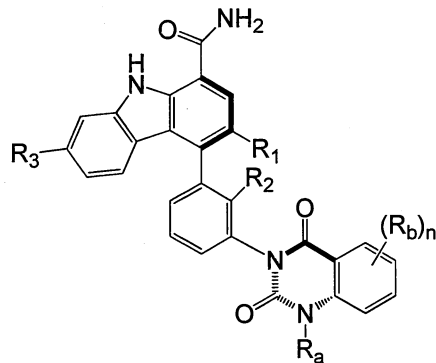
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đôi và R_1 , R_2 , R_3 , R_a , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IIB):



Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IIB) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IIB-1) và (IIB-2):



(IIB-1)



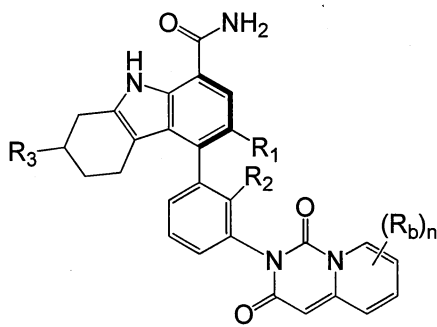
(IIB-2).

Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IIB), (IIB-1), và (IIB-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II) trong đó R_a là H. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IIA). Sáng chế theo phương án này là các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IIB).

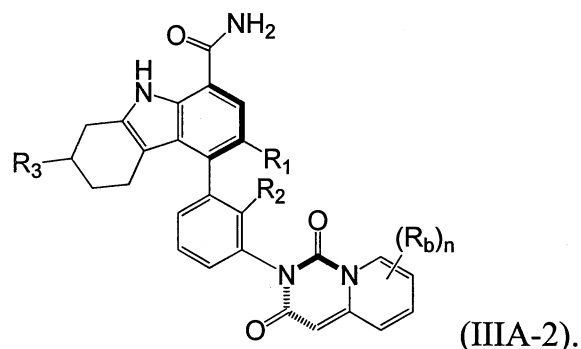
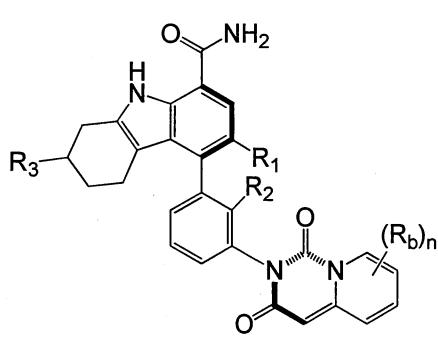
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II) trong đó R_a là $-CH_3$. Sáng chế theo phương án này là các hợp chất trong đó R_a là $-CD_3$. Phương án này cũng bao gồm các hợp chất có công thức (IIA). Sáng chế theo phương án này là các hợp chất khác là các hợp chất có công thức (IIB).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn và R_1 , R_2 , R_3 , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IIIA):



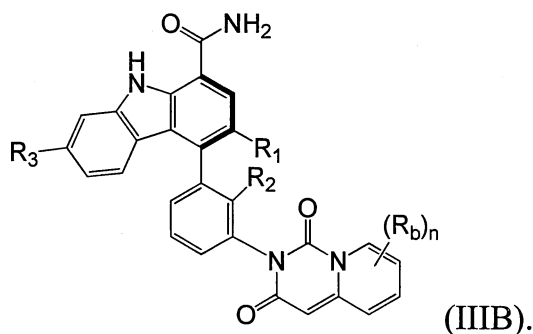
(IIIA).

Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IIIA) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IIIA-1) và (IIIA-2):

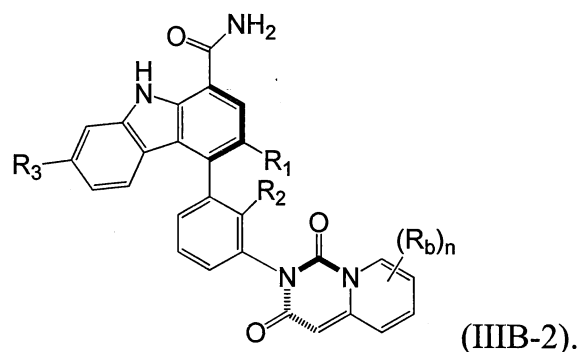
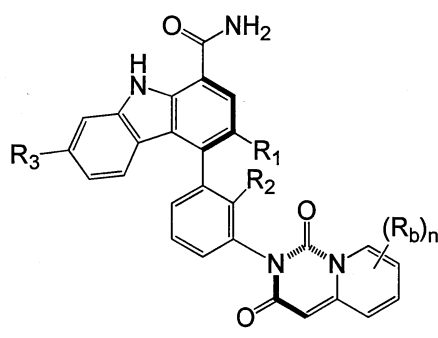


Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IIIA), (IIIA-1), và (IIIA-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đôi và R_1 , R_2 , R_3 , R_b , và n được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IIIB):

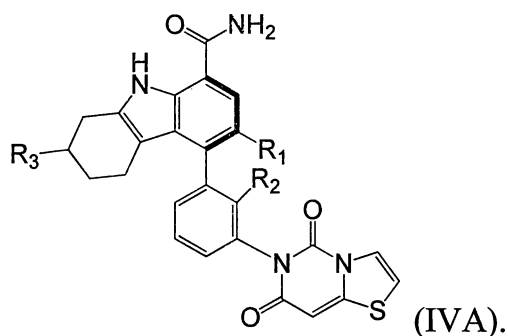


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IIIB) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IIIB-1) và (IIIB-2):

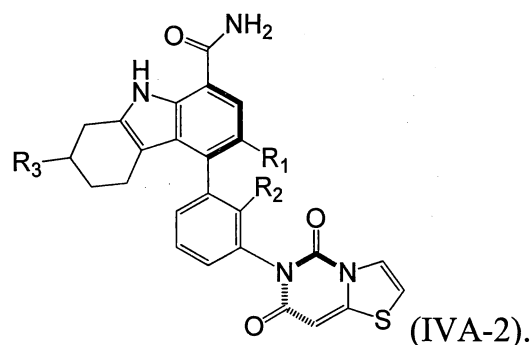
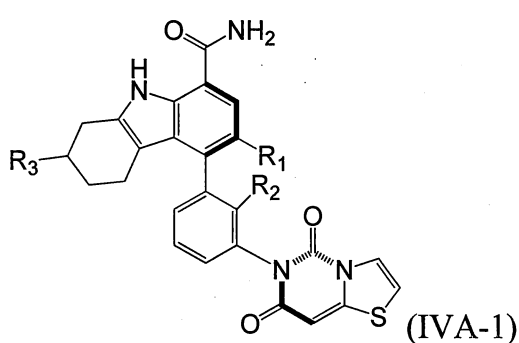


Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IIIB), (IIIB-1), và (IIIB-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn và R_1 , R_2 , và R_3 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IVA):

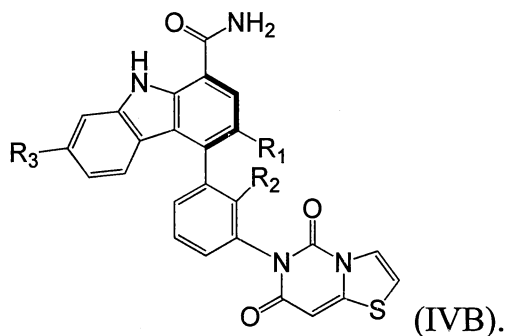


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IVA) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IVA-1) và (IVA-2):

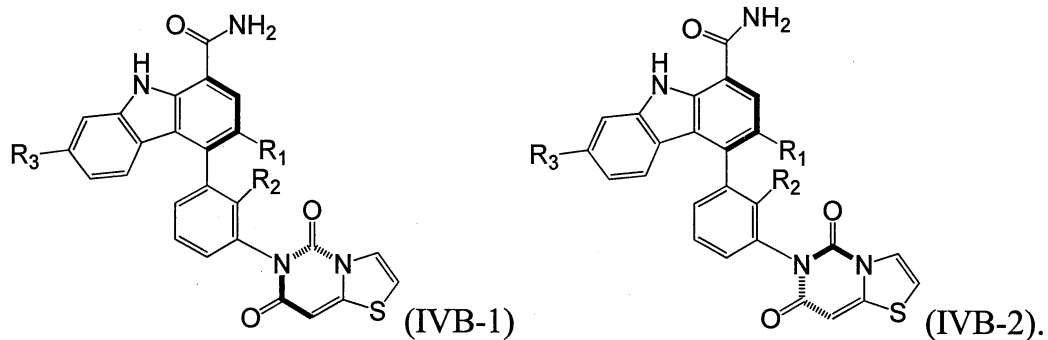


Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IVA), (IVA-1), và (IVA-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đôi và R_1 , R_2 , và R_3 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (IVB):

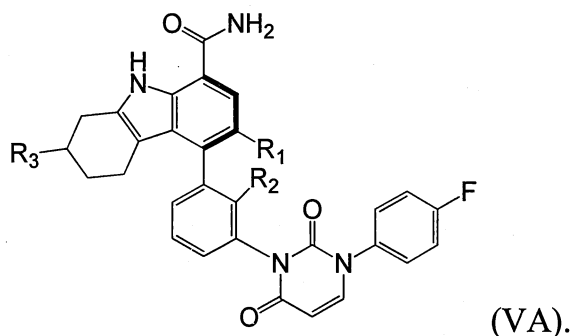


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (IVB) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (IVB-1) và (IVB-2):

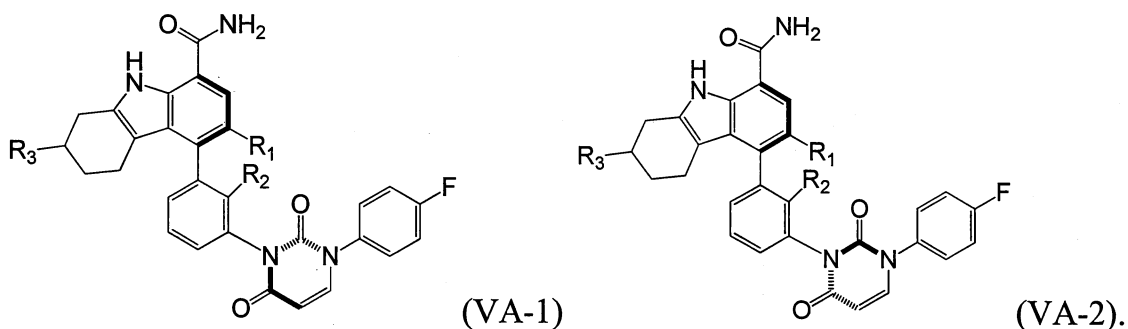


Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (IVB), (IVB-1), và (IVB-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (V) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đơn và R_1 , R_2 , và R_3 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (VA):

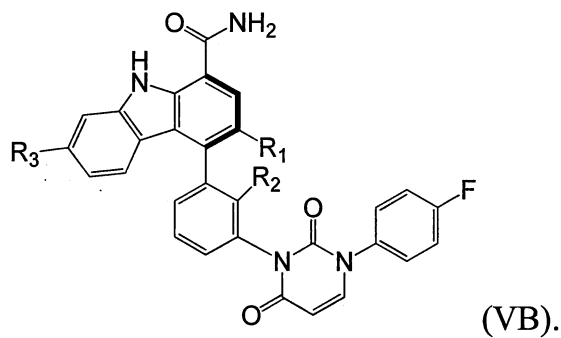


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (VA) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (VA-1) và (VA-2):

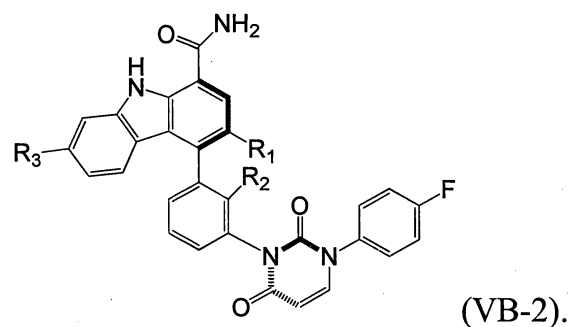
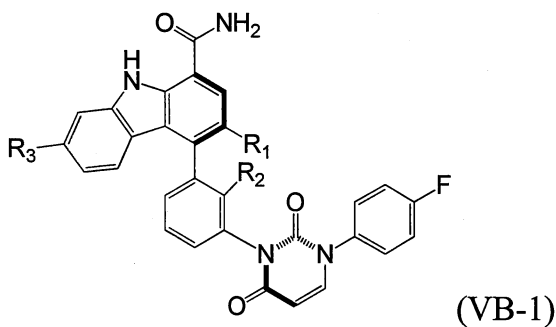


Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (VA), (VA-1), và (VA-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (V) trong đó hai đường nét đứt đều là liên kết đôi và R_1 , R_2 , và R_3 được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất của phương án này có công thức cấu trúc (VB):

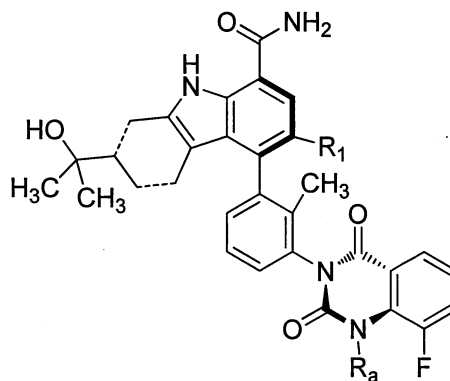


Hai chất đồng phân quay quang của hợp chất có công thức (VB) được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc (VB-1) và (VB-2):



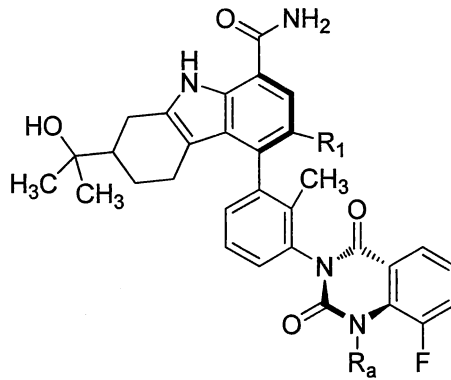
Sáng chế theo phương án này là các hợp chất có công thức (VB), (VB-1), và (VB-2) trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



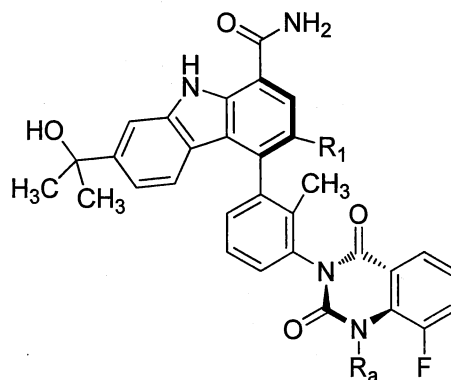
trong đó R_1 là Cl hoặc F; và R_a là $-CH_3$ bao gồm $-CD_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



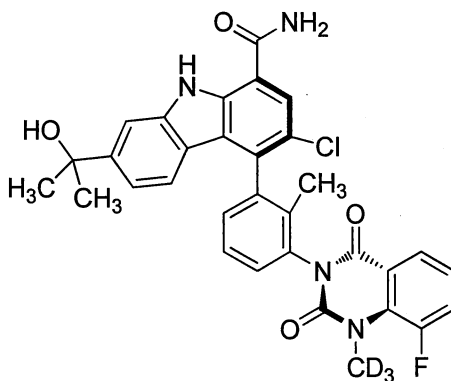
trong đó R_1 là Cl hoặc F; và R_a là $-CH_3$ bao gồm $-CD_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:

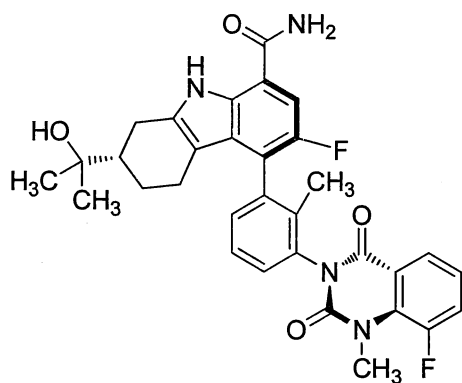


trong đó R_1 là Cl hoặc F; và R_a là $-CH_3$ bao gồm $-CD_3$.

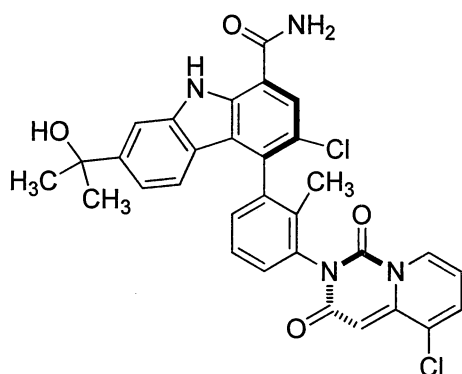
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc có cấu trúc:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



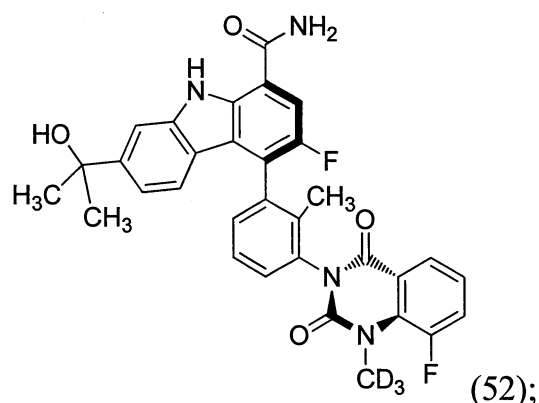
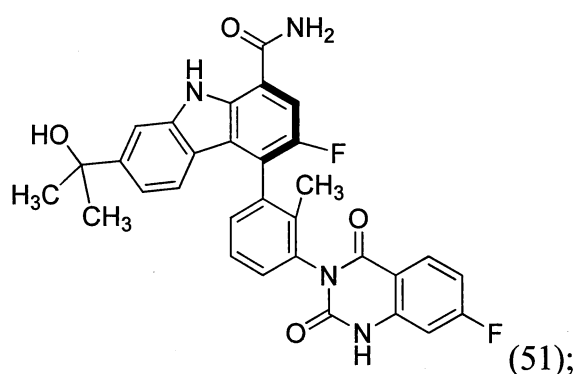
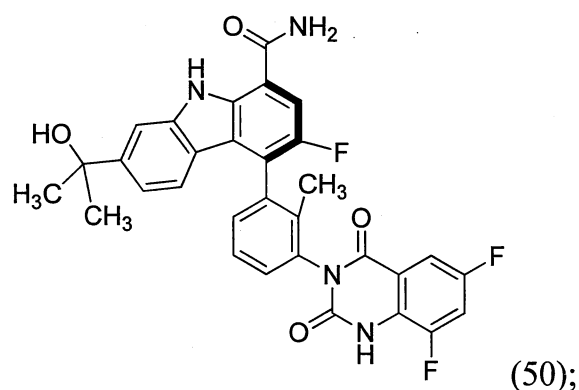
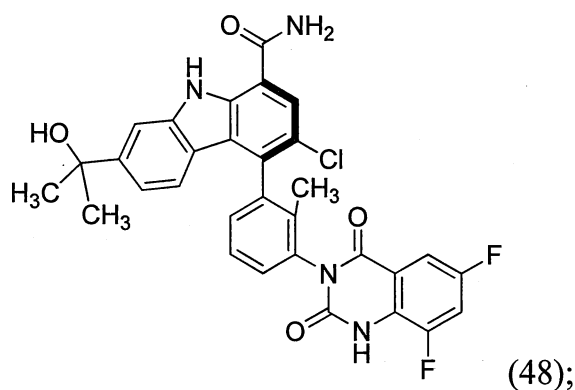
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các ví dụ làm ví dụ trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất.

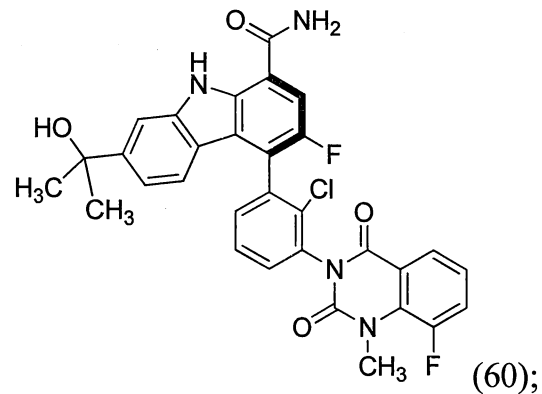
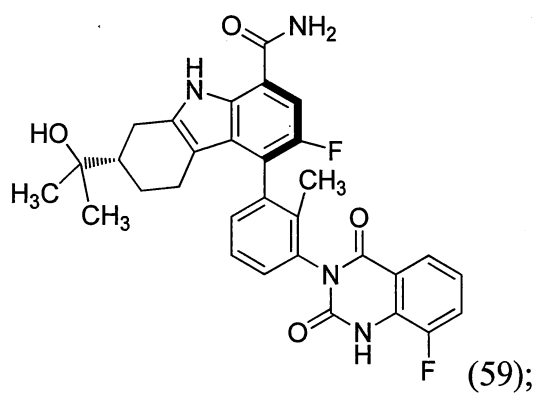
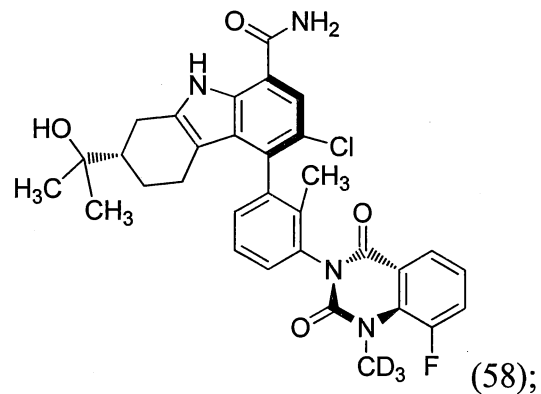
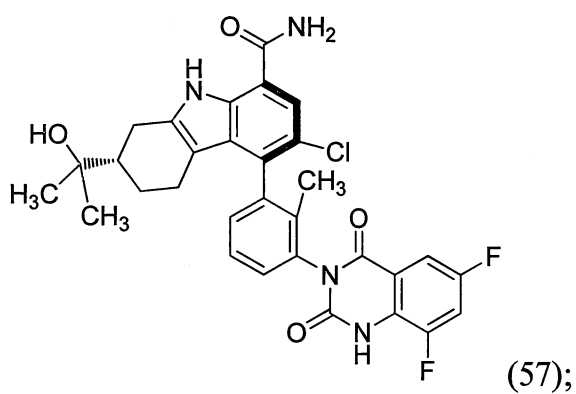
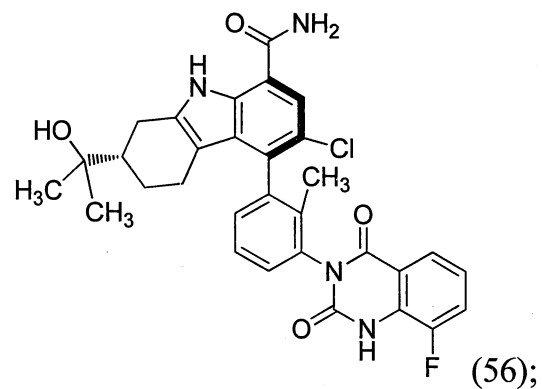
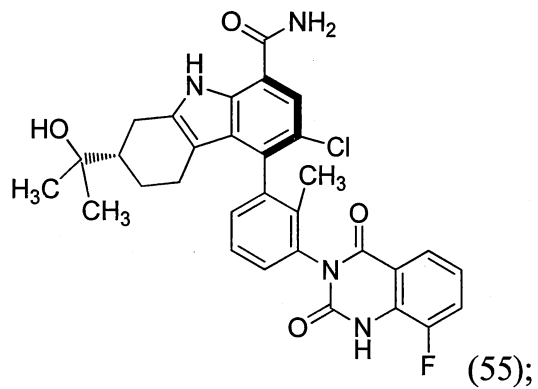
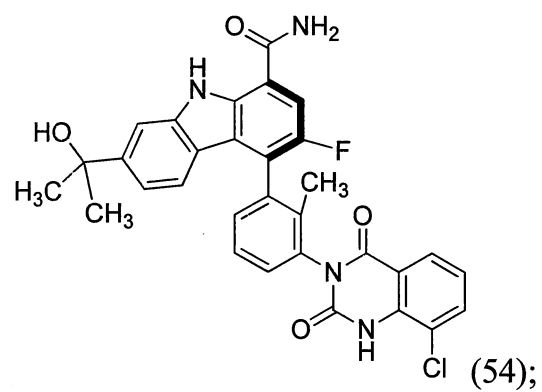
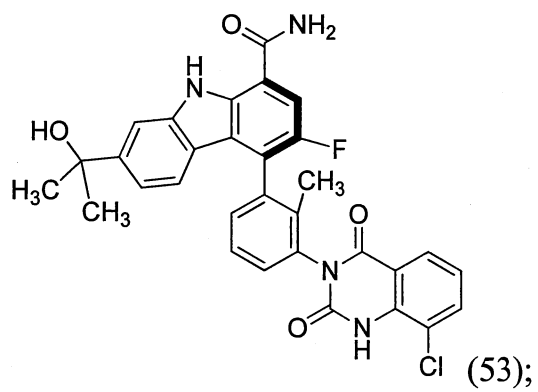
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ danh sách nhóm bất kỳ của các hợp chất thuộc phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc của các hợp chất thuộc các phương án nêu trên.

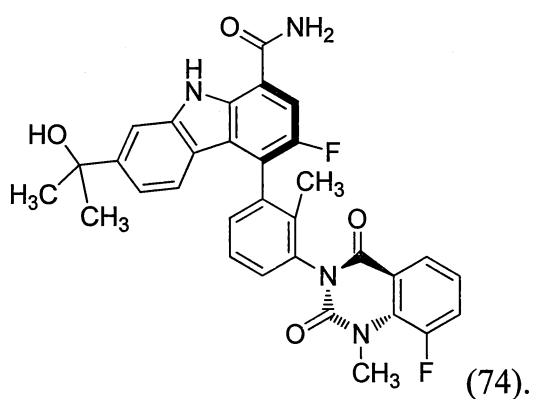
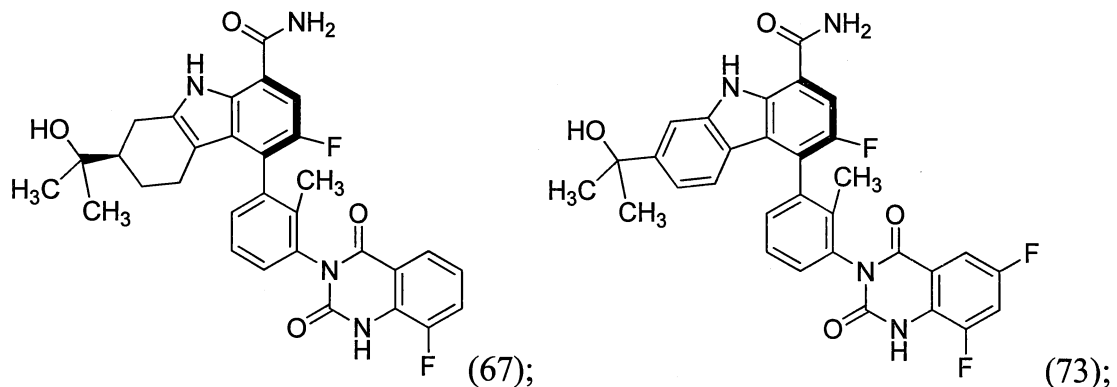
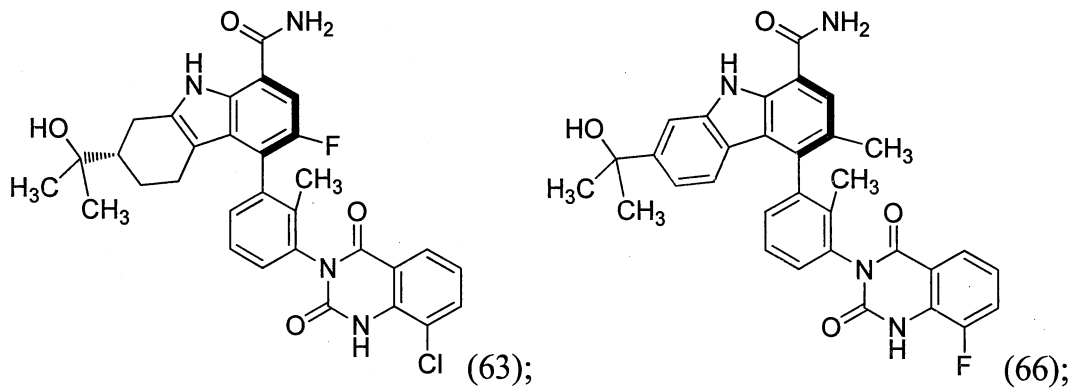
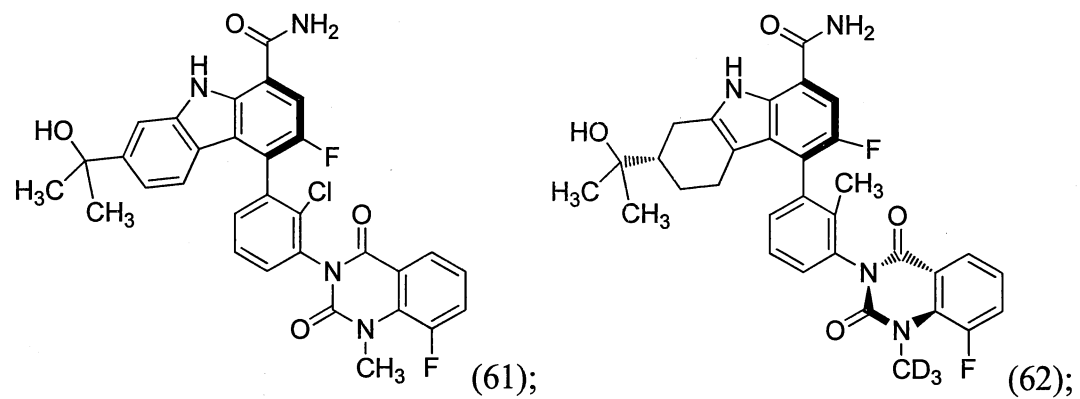
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) trong đó hợp chất này là: 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (1); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (2); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (3); 3-clo-4-(R)-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (4); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (5); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (6); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-

metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (7); 3-clo-4-(R)-(3-(6-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (8); 3-clo-4-(R)-(3-(7-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (9); 3-clo-4-(R)-(3-(6,8-diflo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (10); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil(d_3))-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (11); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metil(d_3))-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (12); 3-clo-4-(R)-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (13); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (14); 3-xiano-4-(S)-(3-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (15 và 16); 3-flo-4-(R)-(3-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (17); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (18); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (19); 3-flo-4-(R)-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (20); 3-flo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (21); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-7-(2-hidroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (22); 6-clo-5-(R)-(3-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-2-(S)-(2-hidroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (25); 6-clo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-2-(S)-(2-hidroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (26); 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metilphenyl)-2-(R)-(2-hidroxypropan-2-yl)-

2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (27); 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (28); 4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit (29); 3-clo-4-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (42); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(R)-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (43); 3-clo-4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (44); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (45); 4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (46); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (47);

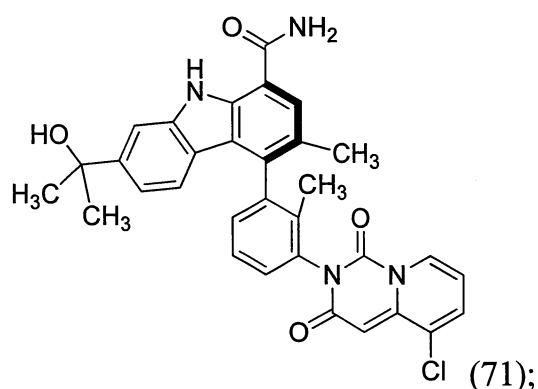
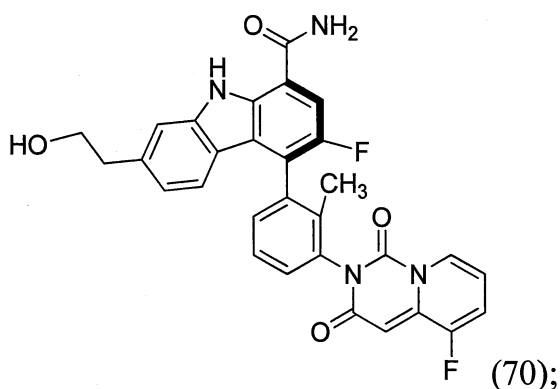
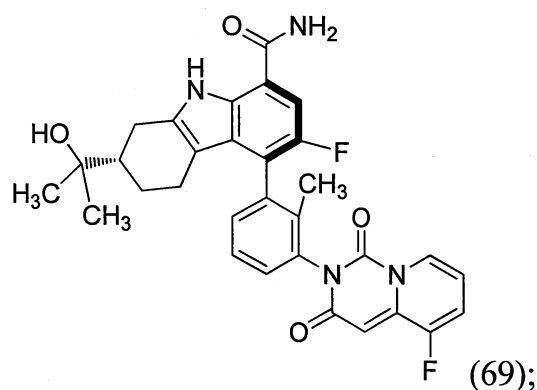
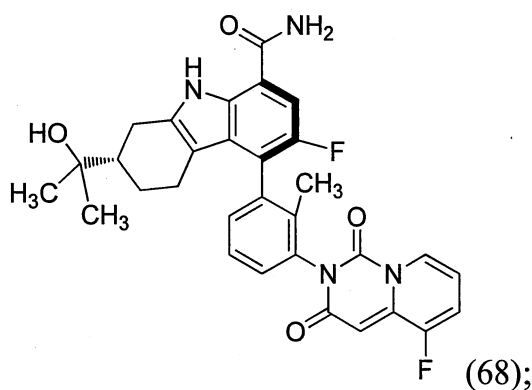
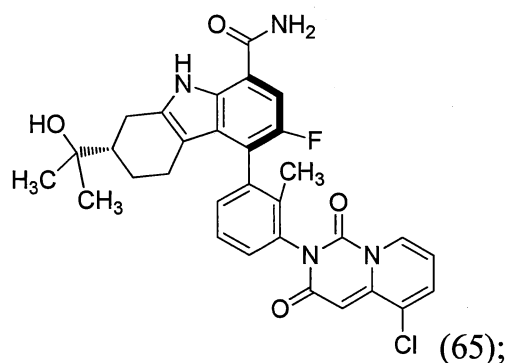
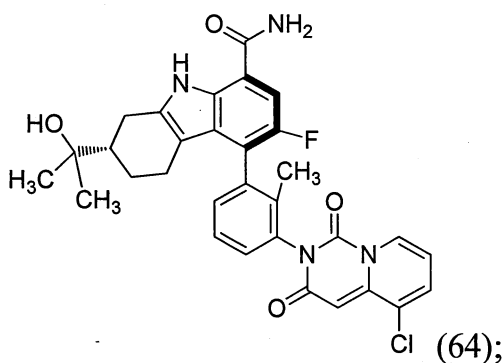


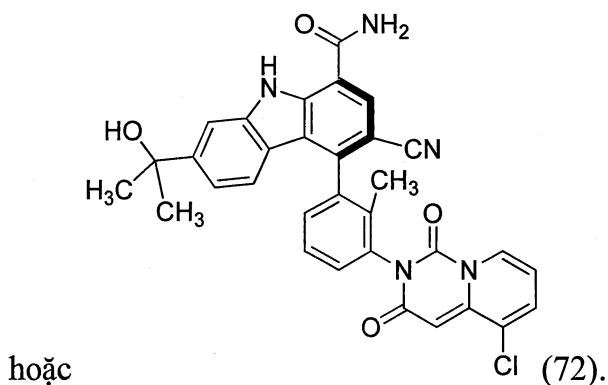




Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất này là: 3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (23); 4-(R)-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-

metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (30 và 31); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (32); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (33); 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (34); 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (35 và 36); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (37); 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (40 và 41);





Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), trong đó hợp chất này là: 3-clo-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (38 và 39).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), trong đó hợp chất này là: 3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (24).

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (I). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (I) và (ii) hợp chất có công thức (B) theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (I) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (I) và chất đồng phân atrop của nó, hợp chất có công thức (B). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (I) và chất đồng phân atrop của nó, hợp chất có công thức (B). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (II) và (ii) một hoặc cả hai chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-1) và (B-2), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (II) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-1) và

(B-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (II) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (II) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-1) và (B-2). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (III) và (ii) một hoặc cả hai chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-3) và (B-4), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (III) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-3) và (B-4). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (III) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-3) và (B-4). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (IV) và (ii) một hoặc cả hai chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-5) và (B-6), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (IV) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-5) và (B-6). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (IV) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (IV) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-5) và (B-6). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (V) và (ii) một hoặc cả hai chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-7) và (B-8), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (V) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-7) và (B-8). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (V) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của hợp chất có công thức (V) và chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (B-7) và (B-8). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II-1). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (II-1) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (II-2), công thức (B-1) và (B-2), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II-1) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (II-1), (II-2), (B-1), và (B-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (II-1) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (II-1), (II-2), (B-1), và (B-2). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (II-2) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (II-2), công thức (B-1) và (B-2), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (II-2) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (II-1), (II-2), (B-1), và (B-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (II-2) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (II-1), (II-2), (B-1), và (B-2). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III-1). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (III-1) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (III-2), công thức (B-3) và (B-4), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III-1) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (III-1), (III-2), (B-3), và (B-4). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III-1) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (III-1), (III-2), (B-3), và (B-4). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (III-2) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (III-1), công thức (B-3) và (B-4), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (III-2) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (III-1), (III-2), (B-3), và (B-4). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (III-2) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (III-1), (III-2), (B-3), và (B-4). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV-1). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (IV-1) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (IV-2), công thức (B-5) và (B-6), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV-1) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (IV-1), (IV-2), (B-5), và (B-6). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (IV-1) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (IV-1), (IV-2), (B-5), và (B-6). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (IV-2) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (IV-1), công thức (B-5) và (B-6), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (IV-2) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (IV-1), (IV-2), (B-5), và (B-6). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (IV-2) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (IV-1), (IV-2), (B-5), và (B-6). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V-1). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (V-1) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (V-2), công thức (B-7) và (B-8), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V-1) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (V-1), (V-2), (B-7), và (B-8). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (V-1) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (V-1), (V-2), (B-7), và (B-8). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V-2). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hỗn hợp gồm (i) hợp chất có công thức (V-2) và (ii) một hoặc nhiều chất đồng phân atrop của nó, các hợp chất có công thức (V-1), công thức (B-7) và (B-8), theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất có công thức (V-2) với lượng ít nhất là 98% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (V-1), (V-2), (B-7), và (B-8). Sáng chế theo phương án này là chế phẩm chứa hợp chất có công thức (V-2) với lượng ít nhất là 99% đương lượng, 99,5% đương lượng, 99,8% đương lượng, và 99,9% đương lượng, tính theo tổng đương lượng của các hợp chất có công thức (V-1), (V-2), (B-7), và (B-8). Chế phẩm theo phương án này là dược phẩm.

Các dạng tinh thể

Bảng 1

Ví dụ	Dạng
2	M-1
11	H-1
11	N-2
11	M-1
28	M2-1
33	M2-1

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 2 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng M-1. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ 2 bao gồm dạng tinh thể solvat metanol mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng M-1" của ví dụ 2. dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 2 bao gồm một phân tử metanol đối với mỗi phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 2.

Theo một phương án, dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 2 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 9,75 \text{ \AA}$$

$$b = 14,21 \text{ \AA}$$

$$c = 21,26 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 90,0^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 2/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $736 \text{ \AA}^3$

Mật độ (tính được) = $1,391 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng M-1 được đo ở nhiệt độ khoảng 203 K ($-70,15^\circ\text{C}$).

Theo một phương án khác, dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 2 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 2, dạng M-1 tính được ở nhiệt độ khoảng 203 K (-70,15°C); tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C11	0,5111	0,2098	0,2452	C31	0,4401	0,5750	-0,1415
N1	0,4284	-0,0941	0,0651	O3	0,6826	0,3654	-0,0574
C1	0,4089	0,0402	0,2141	O4	0,6337	0,5004	0,1344
C2	0,4430	-0,0331	0,1143	C32	0,5414	0,6667	0,0876
C3	0,5134	-0,0987	-0,0462	F1	0,3478	0,7048	-0,0014
C4	0,5311	0,0412	0,0962	O5	0,4744	-0,2738	-0,2654
C5	0,5042	-0,0618	0,0142	C33	0,3392	-0,2608	-0,2825
C6	0,3830	-0,0362	0,1748	H1	0,3792	-0,1452	0,0656
C7	0,6528	0,0676	-0,0127	H2	0,3702	0,0415	0,2546
C8	0,4911	0,1146	0,1945	H3	0,4665	-0,1543	-0,0570
C9	0,5570	0,1167	0,1365	H4	0,7002	0,1230	-0,0020
C10	0,5928	-0,0859	-0,1587	H5	0,7175	0,0617	-0,1027
C11	0,5718	0,0218	0,0316	H6	0,6298	-0,2150	-0,1502
C12	0,5929	-0,0521	-0,0902	H7	0,4710	-0,0582	-0,2356
C13	0,6628	0,0308	-0,0728	H8	0,4881	0,0302	-0,1910
O1	0,5612	-0,1842	-0,1607	H9	0,3890	-0,0531	-0,1713
C14	0,4745	-0,0373	-0,1922	H10	0,8030	-0,0882	-0,1671
C15	0,2943	-0,1171	0,1922	H11	0,7361	0,0009	-0,1996
C16	0,7270	-0,0662	-0,1926	H12	0,7275	-0,0988	-0,2327
O2	0,2647	-0,1777	0,1522	H13	0,1959	-0,1676	0,2631
N2	0,2483	-0,1213	0,2514	H14	0,2709	-0,0777	0,2782
C17	0,6935	0,3440	0,0689	H15	0,8945	0,3782	0,0608
C18	0,8335	0,3314	0,0747	H16	0,9776	0,2391	0,1046
C19	0,6506	0,1944	0,1165	H17	0,8245	0,1265	0,1406
C20	0,5982	0,2769	0,0896	H18	0,3989	0,2335	0,0902
C21	0,8827	0,2492	0,1010	H19	0,4275	0,3135	0,0399
C22	0,7908	0,1819	0,1221	H20	0,4165	0,3393	0,1122

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C23	0,4470	0,2921	0,0824	H21	0,3195	0,6857	-0,1180
N3	0,6425	0,4284	0,0392	H22	0,5646	0,4622	-0,1434
C24	0,6079	0,5032	0,0785	H23	0,4213	0,5761	-0,1848
N4	0,5449	0,5793	0,0505	H24	0,4485	0,6782	0,1021
C25	0,5043	0,5772	-0,0128	H25	0,5711	0,7190	0,0615
C26	0,6347	0,4289	-0,0265	H26	0,6021	0,6608	0,1234
C27	0,3810	0,6409	-0,1018	H27	0,4880	-0,2496	-0,2304
C28	0,5564	0,5079	-0,0530	H28	0,2809	-0,3001	-0,2565
C29	0,5260	0,5081	-0,1169	H29	0,3273	-0,2780	-0,3263
C30	0,4122	0,6409	-0,0392	H30	0,3142	-0,1953	-0,2767

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 11 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng H-1. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ 11 bao gồm dạng tinh thể monohydrat mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng H-1" của ví dụ 11. dạng H-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 bao gồm một phân tử nước đối với mỗi phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11.

Theo một phương án, dạng H-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 9,41 \text{ Å}$$

$$b = 14,51 \text{ Å}$$

$$c = 21,12 \text{ Å}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 90,0^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 721 Å^3

Mật độ (tính được) = $1,396 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng H-1 được đo ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ trong phòng.

Theo một phương án khác, dạng H-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia x (PXRD) mô phỏng gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 7 và/hoặc bởi phổ PXRD thử nghiệm gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 7.

Theo một phương án khác nữa, dạng H-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 11, dạng H-1 tính được ở nhiệt độ trong phòng; tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C11	0,4783	0,2052	0,2387	C30	0,3848	0,6446	-0,0985
N1	0,4348	-0,0990	0,0600	C31	0,4396	0,5789	-0,1388
C1	0,4427	-0,0381	0,1093	O3	0,6707	0,3631	-0,0545
C2	0,3961	0,0338	0,2082	O4	0,6282	0,4945	0,1389
C3	0,5280	0,0384	0,0908	C32	0,5492	0,6607	0,0922
C4	0,5215	-0,0998	-0,0525	D1	0,4548	0,6763	0,1057
C5	0,3806	-0,0431	0,1694	D2	0,5866	0,7098	0,0666
C6	0,6503	0,0680	-0,0190	D3	0,6089	0,6519	0,1285
C7	0,5093	-0,0648	0,0087	F1	0,3543	0,7073	0,0021
C8	0,5466	0,1131	0,1314	O5	0,3852	-0,2732	-0,2607
C9	0,4735	0,1097	0,1887	H1	0,3903	-0,1507	0,0608
C10	0,5719	0,0201	0,0261	H2	0,3536	0,0342	0,2480
C11	0,6615	0,0322	-0,0793	H3	0,4788	-0,1556	-0,0631
C12	0,5970	-0,0514	-0,0970	H4	0,6945	0,1233	-0,0086
C13	0,5968	-0,0824	-0,1662	H5	0,7136	0,0645	-0,1094
O1	0,5643	-0,1789	-0,1705	H6	0,6241	-0,2085	-0,1509
C14	0,7370	-0,0628	-0,1994	H7	0,8132	-0,0904	-0,1760
C15	0,4767	-0,0343	-0,1997	H8	0,7514	0,0026	-0,2019
C16	0,3010	-0,1271	0,1879	H9	0,7344	-0,0882	-0,2414

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
O2	0,2749	-0,1874	0,1484	H10	0,4742	-0,0535	-0,2431
N2	0,2591	-0,1344	0,2483	H11	0,4909	0,0312	-0,1976
C17	0,6425	0,1917	0,1143	H12	0,3885	-0,0499	-0,1795
C18	0,6863	0,3413	0,0723	H13	0,2127	-0,1822	0,2605
C19	0,7866	0,1827	0,1254	H14	0,2789	-0,0913	0,2748
C20	0,8297	0,3327	0,0837	H15	0,8211	0,1285	0,1433
C21	0,8807	0,2530	0,1104	H16	0,8915	0,3806	0,0735
C22	0,5887	0,2724	0,0870	H17	0,9774	0,2462	0,1183
C23	0,4341	0,2839	0,0745	H18	0,3940	0,3251	0,1052
N3	0,6351	0,4252	0,0428	H19	0,3878	0,2250	0,0774
C24	0,6028	0,4987	0,0826	H20	0,4206	0,3088	0,0328
N4	0,5451	0,5756	0,0548	H21	0,5571	0,4629	-0,1402
C25	0,5048	0,5763	-0,0091	H22	0,3260	0,6907	-0,1143
C26	0,5515	0,5068	-0,0496	H23	0,4216	0,5818	-0,1821
C27	0,6265	0,4268	-0,0234	H24	0,4426	-0,2428	-0,2322
C28	0,5218	0,5088	-0,1139	H25	0,2940	-0,2508	-0,2576
C29	0,4158	0,6426	-0,0357	-	-	-	-

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 11 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng N-2. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ 11 bao gồm dạng tinh thể nguyên chất mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng N-2" của ví dụ 11.

Theo một phương án, dạng N-2 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 10,89 \text{ \AA}$$

$$b = 9,47 \text{ \AA}$$

$$c = 14,28 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 105,5^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $710 \text{ \AA}^3$

Mật độ (tính được) = $1,369 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng N-2 được đo ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ trong phòng.

Theo một phương án khác, dạng N-2 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia x (PXRD) mô phỏng gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 8.

Theo một phương án khác, dạng N-2 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 11, dạng N-2 tính được ở nhiệt độ trong phòng; tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C11	0,0126	0,5814	-0,0398	C35	0,7220	0,5668	-0,2168
N28	0,4096	0,6892	-0,1985	C37	0,5426	0,6797	-0,1732
N1	0,3977	0,4748	0,3228	C34	0,7717	0,4812	-0,2747
C6	0,2421	0,6140	0,0877	C33	0,6929	0,4253	-0,3569
C3	0,1740	0,4291	0,2250	O38	0,6061	0,7269	-0,0972
C4	0,0901	0,4607	0,1367	O39	0,2156	0,6776	-0,3073
C7	0,3291	0,5833	0,1771	C40	0,3090	0,5904	-0,4562
C10	0,6696	0,7241	0,2527	F41	0,4905	0,3950	-0,4631
C8	0,4600	0,6251	0,2204	H1	0,3995	0,4230	0,3726
C2	0,2949	0,4910	0,2436	H4	0,0089	0,4214	0,1210
C5	0,1241	0,5497	0,0709	H10	0,7276	0,7822	0,2338
C11	0,7085	0,6521	0,3424	H12	0,6458	0,5184	0,4295
C12	0,6222	0,5671	0,3708	H9	0,5245	0,7578	0,1329
C13	0,4986	0,5553	0,3100	H15	0,8171	0,6734	0,5263

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C9	0,5476	0,7104	0,1920	H17A	1,0065	0,5391	0,4070
C14	0,8476	0,6567	0,4037	H17B	0,9217	0,5650	0,3009
O15	0,8564	0,6165	0,5020	H17C	0,8800	0,4535	0,3675
C18	0,1439	0,3323	0,2987	H16A	0,8623	0,8699	0,4274
C17	0,9207	0,5431	0,3663	H16B	0,9097	0,8236	0,3375
C16	0,9095	0,7999	0,4029	H16C	0,9956	0,7969	0,4432
O19	0,2223	0,3164	0,3783	H20A	0,0121	0,2121	0,3182
N20	0,0317	0,2672	0,2766	H20B	-0,0212	0,2801	0,2206
C21	0,2745	0,7085	0,0137	H26	0,2130	0,8882	0,0612
C22	0,3280	0,6518	-0,0566	H24	0,3419	0,9439	-0,1733
C23	0,3515	0,7447	-0,1255	H25	0,2557	1,0368	-0,0544
C26	0,2482	0,8516	0,0138	H27A	0,2879	0,4513	-0,1048
C24	0,3252	0,8854	-0,1258	H27B	0,3664	0,4581	0,0045
C25	0,2734	0,9408	-0,0553	H27C	0,4341	0,4851	-0,0779
C27	0,3567	0,4978	-0,0589	H35	0,7752	0,6032	-0,1598
C29	0,3283	0,6529	-0,2889	H34	0,8585	0,4614	-0,2581
N30	0,3839	0,5912	-0,3541	H33	0,7257	0,3648	-0,3955
C36	0,5943	0,5995	-0,2422	D40A	0,2768	0,4970	-0,4739
C31	0,5122	0,5507	-0,3280	D40B	0,3622	0,6185	-0,4968
C32	0,5654	0,4577	-0,3830	D40C	0,2390	0,6551	-0,4647

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 11 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng M-1. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ 11 bao gồm dạng tinh thể solvat metanol mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng M-1" của ví dụ 11. dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 bao gồm một phân tử metanol đối với mỗi phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11.

Theo một phương án, dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 9,78 \text{ \AA}$$

$$b = 14,26 \text{ \AA}$$

$$c = 21,38 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 90,0^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $746 \text{ \AA}^3$

Mật độ (tính được) = $1,381 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng M-1 được đo ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ trong phòng.

Theo một phương án khác, dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia x (PXRD) mô phỏng gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 9 và/hoặc bởi phổ PXRD thử nghiệm gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 9.

Theo một phương án khác, dạng M-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 5.

Bảng 5

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 11, dạng M-1 tính được ở nhiệt độ trong phòng; tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C11	0,5122	0,2066	0,2450	C31	0,4398	0,5745	-0,1396
N1	0,4273	-0,0936	0,0641	O3	0,6783	0,3646	-0,0559
C1	0,5289	0,0415	0,0955	O4	0,6315	0,4993	0,1345
C2	0,5116	-0,0974	-0,0464	C32	0,5414	0,6652	0,0884
C3	0,5023	-0,0607	0,0136	D1	0,4501	0,6772	0,1028
C4	0,4097	0,0384	0,2129	D2	0,5715	0,7164	0,0628
C5	0,3831	-0,0373	0,1735	D3	0,6014	0,6588	0,1237
C6	0,4422	-0,0331	0,1135	F1	0,3490	0,7042	-0,0007
C7	0,5686	0,0224	0,0311	O5	0,4716	-0,2733	-0,2643

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C8	0,5550	0,1158	0,1358	C33	0,3374	-0,2588	-0,2808
C9	0,6496	0,0688	-0,0131	H1	0,3791	-0,1440	0,0644
C10	0,4913	0,1125	0,1938	H2	0,4656	-0,1521	-0,0572
C11	0,5915	-0,0838	-0,1580	H3	0,3719	0,0392	0,2528
C12	0,5911	-0,0506	-0,0901	H4	0,6960	0,1235	-0,0027
C13	0,6594	0,0319	-0,0724	H5	0,7131	0,0626	-0,1019
O1	0,5610	-0,1824	-0,1606	H6	0,6289	-0,2124	-0,1504
C14	0,2956	-0,1183	0,1908	H7	0,4747	-0,0549	-0,2350
C15	0,4743	-0,0364	-0,1918	H8	0,4845	0,0304	-0,1890
C16	0,7257	-0,0643	-0,1914	H9	0,3894	-0,0547	-0,1729
O2	0,2663	-0,1785	0,1512	H10	0,8000	-0,0891	-0,1672
N2	0,2503	-0,1229	0,2496	H11	0,7373	0,0021	-0,1964
C17	0,6898	0,3431	0,0697	H12	0,7247	-0,0938	-0,2318
C18	0,8290	0,3311	0,0758	H13	0,1990	-0,1687	0,2610
C19	0,5954	0,2757	0,0893	H14	0,2724	-0,0800	0,2760
C20	0,6478	0,1941	0,1162	H15	0,8889	0,3773	0,0621
C21	0,7878	0,1825	0,1226	H16	0,8214	0,1281	0,1410
C22	0,8782	0,2501	0,1022	H17	0,9719	0,2410	0,1065
C23	0,4452	0,2902	0,0817	H18	0,4004	0,2305	0,0788
N3	0,6391	0,4273	0,0400	H19	0,4283	0,3257	0,0444
C24	0,6052	0,5019	0,0789	H20	0,4104	0,3238	0,1173
N4	0,5432	0,5777	0,0514	H21	0,5610	0,4617	-0,1409
C25	0,5035	0,5761	-0,0117	H22	0,3229	0,6851	-0,1163
C26	0,6313	0,4281	-0,0253	H23	0,4215	0,5757	-0,1823
C27	0,5542	0,5067	-0,0516	H24	0,4869	-0,2481	-0,2306
C28	0,5238	0,5074	-0,1149	H25	0,3304	-0,2025	-0,3052
C29	0,3824	0,6403	-0,1003	H26	0,2828	-0,2527	-0,2437
C30	0,4126	0,6400	-0,0381	H27	0,3053	-0,3110	-0,3050

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 28 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng M2-1. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ

28 bao gồm dạng tinh thể solvat metanol mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng M2-1" của ví dụ 28. dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 28 bao gồm hai phân tử metanol đối với mỗi phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 28.

Theo một phương án, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 28 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 9,24 \text{ \AA}$$

$$b = 7,97 \text{ \AA}$$

$$c = 22,12 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 94,1^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 28/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $813 \text{ \AA}^3$

Mật độ (tính được) = $1,301 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng M2-1 được đo ở nhiệt độ khoảng 173 K ($-100,15^\circ\text{C}$).

Theo một phương án khác, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 28 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia x (PXRD) mô phỏng gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 10.

Theo một phương án khác, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 28 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 6.

Bảng 6

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 28, dạng M2-1 tính được ở nhiệt độ khoảng 173 K ($-100,15^\circ\text{C}$); tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
N1	0,1027	0,4043	0,3748	O5	-0,0788	-0,0991	0,4776
C1	-0,2232	0,3960	0,2673	C33	0,0326	-0,1899	0,4513
C2	0,0404	0,5638	0,2929	O6	0,4799	1,1498	0,2473

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C3	-0,0029	0,4268	0,3288	C34	0,3561	1,2372	0,2578
C4	-0,0521	0,6188	0,2437	H1	0,1019	0,3275	0,4033
C5	-0,1336	0,3399	0,3162	H2	-0,3127	0,3410	0,2567
C6	-0,1814	0,5329	0,2339	H3	0,4049	0,4324	0,4058
C7	0,5794	0,6873	0,4355	H4	0,3136	0,5287	0,4540
C8	0,1792	0,6199	0,3196	H5	0,4925	0,8272	0,3274
C9	0,3425	0,5311	0,4117	H6	0,4759	0,6309	0,3137
C10	0,4312	0,7276	0,3333	H7	0,3737	0,7870	0,4190
C11	0,4282	0,6926	0,4013	H8	0,2426	0,8676	0,3159
C12	0,2800	0,7581	0,3027	H9	0,2850	0,7612	0,2582
C13	0,2107	0,5221	0,3691	H10	0,7202	0,8591	0,4490
O1	0,6379	0,8543	0,4304	H11	0,6640	0,6644	0,5240
C14	-0,1722	0,2005	0,3567	H12	0,5377	0,5317	0,5067
C15	0,5688	0,6482	0,5022	H13	0,4979	0,7236	0,5189
C16	0,6824	0,5649	0,4077	H14	0,7009	0,6021	0,3668
O2	-0,0922	0,1697	0,4030	H15	0,6384	0,4529	0,4058
N2	-0,2929	0,1124	0,3427	H16	0,7742	0,5607	0,4329
C17	0,0680	1,0435	0,1406	H17	-0,3176	0,0302	0,3664
C18	-0,0136	0,7640	0,2053	H18	-0,3477	0,1365	0,3097
C19	-0,0685	0,9224	0,2173	H19	0,0970	1,1384	0,1185
C20	0,0824	0,7434	0,1594	H20	-0,1342	0,9351	0,2480
C21	-0,0291	1,0613	0,1851	H21	-0,0683	1,1683	0,1933
C22	0,1220	0,8874	0,1288	H22	0,1200	0,5506	0,1014
C23	0,1432	0,5751	0,1445	H23	0,1005	0,4889	0,1693
N3	0,2335	0,8729	0,0858	H24	0,2488	0,5761	0,1530
C24	0,3767	0,8784	0,1096	H25	0,6555	0,8714	0,1307
C25	0,4864	0,8571	0,0663	H26	0,7765	0,8024	-0,0380
N4	0,2979	0,8380	-0,0149	H27	0,8387	0,8345	0,0646
C26	0,4453	0,8370	0,0049	H28	0,2762	0,7168	-0,0952
C27	0,6314	0,8568	0,0885	H29	0,2933	0,9156	-0,1019

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C28	0,5591	0,8157	-0,0330	H30	0,1425	0,8377	-0,0839
C29	0,7023	0,8160	-0,0107	H31	-0,0943	-0,0091	0,4585
C30	0,1898	0,8520	0,0243	H32	0,1274	-0,1480	0,4674
C31	0,7397	0,8355	0,0497	H33	0,0232	-0,1756	0,4072
O3	0,4038	0,8977	0,1639	H34	0,0242	-0,3092	0,4612
O4	0,0618	0,8482	0,0081	H35	0,4597	1,0733	0,2219
C32	0,2483	0,8261	-0,0793	H36	0,3799	1,3281	0,2866
F1	-0,2771	0,5872	0,1879	H37	0,2857	1,1614	0,2746
F2	0,5324	0,7902	-0,0930	H38	0,3141	1,2845	0,2195

Theo một phương án, hợp chất nêu trong ví dụ 33 được tạo ra dưới dạng nguyên liệu kết tinh bao gồm dạng M2-1. Dạng tinh thể này của hợp chất nêu trong ví dụ 33 bao gồm dạng tinh thể solvat metanol mà trong bản mô tả này được gọi là "Dạng M2-1" của ví dụ 33. dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 33 bao gồm hai phân tử metanol đối với mỗi phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 33.

Theo một phương án, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 33 được đặc trưng bởi tham số ô đơn vị gần bằng các tham số sau:

Kích thước ô:

$$a = 7,41 \text{ Å}$$

$$b = 9,74 \text{ Å}$$

$$c = 44,55 \text{ Å}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 90,0^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$

Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 33/đơn vị không đối xứng: 1

Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 3214 Å^3

Mật độ (tính được) = $1,346 \text{ g/cm}^3$,

trong đó tham số ô đơn vị của hợp chất dạng M2-1 được đo ở nhiệt độ khoảng 173 K ($-100,15^\circ\text{C}$).

Theo một phương án khác, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 33 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia x (PXRD) mô phỏng gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 11 và/hoặc bởi phổ PXRD thử nghiệm gần giống như phổ được thể hiện trên Fig. 11.

Theo một phương án khác, dạng M2-1 của hợp chất nêu trong ví dụ 33 được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ về cơ bản như được liệt kê trong Bảng 7.

Bảng 7

Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất nêu trong ví dụ 33, dạng M2-1 tính được ở nhiệt độ khoảng 173 K (-100,15°C); tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Cl1	0,4450	-0,0974	0,0917	O3	0,1923	0,6096	0,0807
Cl2	0,2679	0,9390	-0,0104	O4	0,2649	0,3023	0,0050
N1	0,7146	0,2778	0,1831	O5	-0,0568	0,6980	0,1220
C1	0,6840	-0,0285	0,1346	C32	-0,1535	0,5826	0,1313
C2	0,4628	0,1463	0,1208	O6	0,9895	0,0341	0,2613
C3	0,7574	0,0528	0,1572	C33	0,9227	-0,0982	0,2682
C4	0,5932	0,3851	0,1807	H1	0,8003	0,2727	0,1961
C5	0,4797	0,3617	0,1559	H2	0,7322	-0,1151	0,1310
C6	0,4364	0,5908	0,1933	H3	0,2399	0,6362	0,1632
C7	0,5330	0,2289	0,1438	H4	0,6524	0,5129	0,2154
C8	0,3277	0,5712	0,1678	H5	0,2733	0,4474	0,1327
C9	0,5744	0,4989	0,1993	H6	0,1580	0,6793	0,2204
C10	0,3475	0,4586	0,1493	H7	0,4410	0,7750	0,2571
C11	0,6778	0,1810	0,1617	H8	0,5965	0,6803	0,2452
C12	0,5397	0,0174	0,1173	H9	0,4092	0,6166	0,2538
C13	0,4025	0,7166	0,2133	H10	0,4409	0,8558	0,1796
O1	0,2131	0,7465	0,2141	H11	0,6171	0,8286	0,1982
C14	0,9038	0,0063	0,1779	H12	0,4636	0,9209	0,2116
C15	0,4684	0,6951	0,2453	H13	1,0747	-0,1382	0,1834
C16	0,4889	0,8419	0,1994	H14	0,9653	-0,1543	0,1555
O2	0,9372	0,0751	0,2007	H15	0,1144	0,0986	0,1246

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
N2	0,9916	-0,1089	0,1715	H16	-0,0771	0,3508	0,0613
C17	0,3100	0,1985	0,1022	H17	-0,1264	0,1899	0,0990
C18	0,1348	0,1615	0,1093	H18	0,5554	0,3096	0,0504
C19	0,1945	0,3479	0,0644	H19	0,6156	0,2937	0,0840
C20	0,0197	0,3118	0,0715	H20	0,5405	0,4346	0,0725
C21	-0,0095	0,2166	0,0941	H21	0,2431	0,7886	0,0381
C22	0,3427	0,2931	0,0791	H22	0,3851	0,5712	-0,0762
C23	0,5305	0,3367	0,0708	H23	0,3524	0,4052	-0,0410
N3	0,2226	0,4569	0,0426	H24	0,3306	0,8009	-0,0641
C24	0,2578	0,4191	0,0134	H25	0,0254	0,6742	0,1108
N4	0,2870	0,5312	-0,0066	H26	-0,0765	0,5242	0,1430
C25	0,2192	0,5925	0,0539	H27	-0,1958	0,5332	0,1140
C26	0,2741	0,6673	0,0027	H28	-0,2548	0,6110	0,1432
C27	0,2455	0,6972	0,0321	H29	0,9836	0,0467	0,2431
C28	0,2898	0,7686	-0,0207	H30	0,8087	-0,1118	0,2584
C29	0,3530	0,5950	-0,0567	H31	0,9071	-0,1064	0,2896
C30	0,3340	0,4967	-0,0359	H32	1,0070	-0,1664	0,2614
C31	0,3249	0,7337	-0,0493	-	-	-	-

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác mà không vượt quá các dấu hiệu cơ bản của nó. Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của các khía cạnh và/hoặc các phương án của sáng chế nêu trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng phương án bất kỳ và tất cả các phương án của sáng chế có thể được thực hiện cùng với phương án hoặc các phương án khác bất kỳ để mô tả các phương án khác. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố riêng của các phương án được dự định kết hợp với bất kỳ và tất cả các yếu tố khác từ phương án bất kỳ để mô tả một phương án khác.

CÁC ĐỊNH NGHĨA

Các dấu hiệu và các ưu điểm của sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn bởi chuyên gia có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực này khi đọc phần mô tả chi tiết sau. Cần phải hiểu rằng một số dấu hiệu của sáng chế, để cho rõ, được mô tả trên và

dưới đây trong bối cảnh của các phương án riêng, cũng có thể được kết hợp để tạo ra một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, để cho ngắn gọn, được mô tả trong bối cảnh của một phương án, cũng có thể được kết hợp để tạo ra tổ hợp con của chúng. Các phương án được xác định trong bản mô tả này dưới dạng làm ví dụ hoặc được ưu tiên được dùng để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, việc đề cập đến dạng số ít cũng có thể bao gồm cả dạng số nhiều. Ví dụ, "a" và "an" trong bản mô tả tiếng Anh có thể chỉ một, hoặc một hoặc nhiều.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "hợp chất" chỉ ít nhất một hợp chất. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) bao gồm một hợp chất có công thức (I) và hai hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, nguyên tử khác loại bất kỳ có hóa trị chưa được đáp ứng được giả định là có nguyên tử hydro đủ để đáp ứng hóa trị.

Các định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế được liệt kê dưới đây. Các định nghĩa này được áp dụng cho các thuật ngữ khi chúng được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này (trừ khi chúng được giới hạn khác trong các trường hợp cụ thể) một cách riêng rẽ hoặc như một phần của nhóm lớn hơn.

Trong toàn bộ bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thể của chúng có thể được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực này để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Theo quy ước dùng trong lĩnh vực này,  được sử dụng trong các công thức cấu trúc trong bản mô tả này để mô tả liên kết là điểm gắn của gốc hoặc phần tử thể vào nhân hoặc cấu trúc khung.

Cụm từ "được dùng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học đúng đắn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra dưới dạng chất rắn vô định hình hoặc chất rắn kết tinh. Việc làm đông khô có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức (I) dưới dạng chất rắn vô định hình.

Cần phải hiểu thêm rằng các solvat (ví dụ, hydrat) của các hợp chất có công thức (I) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "solvat" có nghĩa là liên kết vật lý

giữa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều phân tử dung môi, hữu cơ hoặc vô cơ. Liên kết vật lý này là liên kết hydro. Trong một số trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. "Solvat" bao gồm cả solvat trong pha dung dịch và solvat dễ tách. Các solvat làm ví dụ bao gồm hydrat, etanolat, metanolat, isopropanolat, solvat axetonitril, và solvat etyl axetat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I), sau khi điều chế, có thể được tách và tinh chế để thu được hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với lượng lớn hơn hoặc bằng 99% khối lượng ("gần như tinh khiết"), sau đó, hỗn hợp này được sử dụng hoặc được bào chế như đã được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất có công thức (I) "gần như tinh khiết" như vậy cũng được dự định trong bản mô tả này như là một phần của sáng chế.

"Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" được dùng để chỉ hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi tách đến mức độ tinh khiết hữu ích ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu có hiệu quả. Sáng chế được dự định bao gồm các hợp chất ổn định.

"Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dự định bao gồm một lượng hợp chất theo sáng chế riêng rẽ hoặc một lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế hoặc một lượng của hợp chất theo sáng chế kết hợp với các hoạt chất khác có hiệu quả để tác động như chất ức chế đối với Btk, hoặc có hiệu quả để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm, như bệnh đa xơ cứng và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao hàm điều trị tình trạng bệnh ở động vật có vú, cụ thể là ở người, và bao gồm: (a) ngăn không cho tình trạng bệnh này xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này bị phơi nhiễm trước tình trạng bệnh nhưng không được chẩn đoán là có bệnh; (b) ức chế tình trạng bệnh này, *tức là* kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (c) làm thuyên giảm tình trạng bệnh này, *tức là* gây ra sự thoái triển của tình trạng bệnh này.

Các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong các hợp chất này. Các chất đồng vị bao gồm nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Để làm ví dụ chung và không giới hạn phạm vi của sáng chế, các chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri (D) và triti (T).

Các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong bản mô tả sáng chế này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu. Ví dụ, methyl ($-\text{CH}_3$) cũng bao gồm các nhóm methyl được đơteri hóa như $-\text{CD}_3$. Các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách bất kỳ thích hợp đối với tình trạng bệnh cần điều trị, có thể phụ thuộc vào nhu cầu về việc điều trị đặc hiệu vị trí hoặc lượng hợp chất có công thức (I) cần phân phối.

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là nhóm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng và/hoặc chất hỗ trợ không độc, được dùng (nói chung trong bản mô tả này được gọi là "chất mang") và, nếu muốn, các hoạt chất khác. Các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng qua đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm được làm thích hợp đối với đường dùng này, và với liều có hiệu quả đối với việc điều trị được dự định. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng qua đường miệng, màng nhầy, hoặc ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường trong mạch, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trong cơ, và trong xương ức trong chế phẩm liều đơn vị chứa chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dùng thông thường. Ví dụ, chất mang được dùng có thể là hỗn hợp gồm manitol hoặc lactoza và xenluloza vi tinh thể. Hỗn hợp này có thể chứa các thành phần bổ sung như chất làm trơn chảy, *ví dụ*, magie stearat và chất gây rẽ như crospovidon. Hỗn hợp của các chất mang này có thể được nạp vào nang gelatin hoặc được nén thành viên nén. Dược phẩm này có thể được dùng dưới dạng liều dùng qua đường miệng hoặc tiêm truyền chẳng hạn.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm này có thể ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, viên nang lỏng, hỗn dịch, hoặc lỏng. Tốt hơn là, dược phẩm này được bào chế ở dạng liều đơn vị chứa một lượng hoạt chất cụ thể. Ví dụ, dược phẩm này có thể được tạo ra dưới dạng viên nén hoặc viên nang chứa một lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 250 mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 mg. Liều hàng ngày thích hợp đối với người hoặc động vật có vú khác có thể thay đổi một cách rộng rãi tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và các yếu tố khác, nhưng có thể được xác định bằng các phương pháp thường quy.

Dược phẩm bất kỳ được dự định trong bản mô tả này có thể, ví dụ, được phân phối qua đường miệng thông qua dạng bào chế bất kỳ chấp nhận được và là thích hợp để dùng qua đường miệng. Các dạng bào chế dùng qua đường miệng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, viên nén, viên ngậm dẹt, kẹo ngậm, hỗn dịch dạng nước và dạng dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng và mềm, viên nang lỏng, xirô, và cốm ngọt. Dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm để dùng qua đường miệng. Để thu được các dược phẩm dễ dùng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ chất làm ngọt, chất tạo hương, chất màu, chất làm dịu, chất chống oxy hóa, và chất bảo quản. Viên nén có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một tá dược được dụng, không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, các chất pha loãng trợ, ví dụ, canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, và natri phosphat; chất tạo hạt và gây rã, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza, tinh bột ngô, và axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon, và acaxia; và chất làm trơn chảy, ví dụ, magie stearat, axit stearic, và talc. Ngoài ra, viên nén có thể không được bao, hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để che giấu vị khó chịu của dược chất có vị không ưa thích, hoặc làm chậm sự tan rã và hấp thu của hoạt chất trong đường tiêu hóa nhờ đó duy trì tác dụng của hoạt chất trong một khoảng thời gian dài hơn. Các chất che giấu vị dễ tan trong nước làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl-methylxenluloza và hydroxypropyl-xenluloza. Các chất làm chậm thời gian làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl xenluloza và xenluloza axetat butyrat.

Viên nang gelatin cứng có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một chất pha loãng dạng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat; canxi phosphat; và kaolin.

Viên nang gelatin mềm có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một chất mang tan trong nước, ví dụ, polyetylen glycol; và ít nhất một môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, và dầu oliu.

Hỗn dịch dạng nước có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch dạng nước. Các tá dược làm ví dụ thích hợp để sản xuất hỗn dịch dạng nước bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất tạo hỗn dịch, ví dụ như, natri carboxymetyl-xenluloza, metyl-xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, axit alginic, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth, và gôm acacia; chất phân tán hoặc gây thấm, ví dụ, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin; các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadecaetylen-oxycetanol; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol, ví dụ, polyoxyetylen sorbitol monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat. Hỗn dịch dạng nước cũng có thể chứa ít nhất một chất bảo quản, ví dụ, etyl và n-propyl p-hydroxybenzoat; ít nhất một chất màu; ít nhất một chất tạo hương; và/hoặc ít nhất một chất làm ngọt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, sucroza, sacarin, và aspartam.

Hỗn dịch dạng dầu có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch ít nhất một hợp chất có công thức (I) trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc; dầu oliu; dầu vừng; và dầu dừa; hoặc trong dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng. Hỗn dịch dạng dầu cũng có thể chứa ít nhất một chất làm đặc, ví dụ, sáp ong; parafin rắn; và rượu xetylic. Để thu được hỗn dịch dạng dầu dễ dùng, ít nhất một chất làm ngọt đã nêu trên, và/hoặc ít nhất một chất tạo hương có thể được bổ sung vào hỗn dịch dạng dầu này. Hỗn dịch dạng dầu có thể còn chứa ít nhất một chất bảo quản, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất chống oxy hóa như hydroxyanisol được butyl hóa, và alpha-tocopherol.

Bột và hạt dễ phân tán có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một chất phân tán và/hoặc gây thấm; ít nhất một chất tạo hỗn dịch; và/hoặc ít nhất một chất bảo quản. Các chất phân tán, chất gây thấm, và chất tạo hỗn dịch thích hợp là đã được nêu trên đây. Các chất bảo quản làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa, ví dụ, axit ascorbic. Ngoài ra, bột và hạt dễ phân tán cũng có thể chứa ít nhất một tá dược, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất làm ngọt; chất tạo hương; và chất màu.

Nhũ tương chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ, được bào chế dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu của nhũ tương này chứa hợp chất có công thức (I) có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Pha dầu có thể được tạo ra bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dầu thực vật, ví dụ,

dầu oliu và dầu lạc; dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng; và hỗn hợp của chúng. Trong khi pha này có thể chỉ chứa chất nhũ hóa, nó có thể chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hóa và chất béo hoặc dầu hoặc cả chất béo và dầu. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin đậu nành; este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Tốt hơn là, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo có vai trò như chất làm ổn định. Cũng được ưu tiên bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng nhau, (các) chất nhũ hòa cùng hoặc không cùng (các) chất làm ổn định cấu thành nên thành phần được gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo cấu thành nên thành phần được gọi là chất nền thuộc mỡ nhũ hóa, chất nền này tạo ra pha phân tán dạng dầu của các chế phẩm dạng kem. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, và/hoặc chất chống oxy hóa. Các chất nhũ hóa và các chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween 60, Span 80, rượu xetostearyl, rượu myristyl, glyxeryl monostearat, natri lauryl sulfat, glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc kết hợp với sáp, hoặc các chất khác đã biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ, còn được phân phối trong tĩnh mạch, dưới da, và/hoặc trong cơ thông qua dạng để tiêm được dụng và thích hợp bất kỳ. Các dạng để tiêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dung dịch dạng nước vô trùng chứa chất dẫn và dung môi được dụng như nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương; vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng; và hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu.

Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng đẳng trương dạng nước hoặc không phải nước. Các dung dịch và hỗn dịch này có thể được bào chế từ bột hoặc hạt vô trùng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã nêu để dùng trong các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc gây thấm và các chất tạo hỗn dịch thích hợp khác. Các hợp chất này có thể được hòa tan trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, rượu benzylic, natri clorua, gôm, tragacanth và/hoặc các dung dịch đệm khác nhau. Các chất bổ trợ khác và các chế độ dùng là đã biết rõ và phổ biến trong lĩnh vực dược phẩm. Hoạt chất này cũng có thể được dùng bằng cách tiêm dưới dạng

chế phẩm với chất mang thích hợp bao gồm nước muối, dextroza, hoặc nước, hoặc với xyclodextrin (*tức là* CAPTISOL®), hòa tan đồng dung môi (*tức là* propylen glycol) hoặc hòa tan mixen (*tức là* Tween 80).

Chế phẩm vô trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dung dịch trong 1,3-butandiol. Các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được dùng bao gồm nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm các mono- hoặc di-glycerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong các chế phẩm để tiêm.

Vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng để tiêm có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách 1) hòa tan ít nhất một hợp chất có công thức (I) trong pha dầu, ví dụ, hỗn hợp gồm dầu đậu nành và lexitin; 2) kết hợp pha dầu chứa hợp chất có công thức (I) với hỗn hợp nước và glyxerol; và 3) xử lý kết hợp này để tạo ra vi nhũ tương.

Hỗn dịch vô trùng dạng nước hoặc dạng dầu có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng dạng nước có thể được bào chế với chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, 1,3-butan diol; và hỗn dịch vô trùng dạng dầu có thể được bào chế với dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch vô trùng không độc chấp nhận được, ví dụ, các dầu không bay hơi vô trùng, *ví dụ*, mono- hoặc diglyxerit tổng hợp; và các axit béo, ví dụ, axit oleic.

Chất mang, chất bổ trợ, và chất dẫn được dùng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) như d-alpha-tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, chất diện hoạt được sử dụng trong các dược phẩm dạng liều như Tweens, dầu thầu dầu được polyetoxy hóa như chất diện hoạt CREMOPHOR® (BASF), hoặc chất nền phân phối bằng polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần chứa các axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất

trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo lỏng cừu. Các xyclodextrin như alpha-, beta-, và gama-yclodextrin, hoặc các dẫn xuất được biến đổi hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl-yclodextrin, hoặc các dẫn xuất được hòa tan khác cũng có thể được sử dụng thuận lợi để làm tăng sự phân phối của các hợp chất có các công thức được nêu trong bản mô tả này.

Các hợp chất có hoạt tính làm thuốc theo sáng chế có thể được xử lý theo các phương pháp dược học thông thường để tạo ra được chất để dùng cho các bệnh nhân, bao gồm người và động vật có vú khác. Dược phẩm này có thể được đưa vào các quá trình dược học thông thường như tiệt trùng và/hoặc có thể chứa các chất hỗ trợ thông thường, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thấm, chất nhũ hóa, chất đệm v.v.. Viên nén và viên tròn có thể được bào chế bổ sung bằng lớp bao tan trong ruột. Các chế phẩm như vậy cũng có thể bao gồm các chất hỗ trợ, như chất gây thấm, làm ngọt, tạo hương, và chất thơm.

Các lượng hợp chất được dùng và chế độ liều để điều trị tình trạng bệnh bằng các hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, cân nặng, giới tính, tình trạng bệnh của đối tượng, loại bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường và tần suất dùng, và hợp chất cụ thể được dùng. Do đó, chế độ liều có thể thay đổi rộng, nhưng có thể được xác định thường quy bằng các phương pháp chuẩn. Liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 50 mg/kg thể trọng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10 mg/kg thể trọng, có thể thích hợp. Liều hằng ngày có thể được dùng theo một đến bốn liều mỗi ngày. Các phác đồ dùng liều khác bao gồm một liều mỗi tuần và một liều mỗi chu kỳ hai ngày.

Nhằm các mục đích trị liệu, các hoạt chất theo sáng chế thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất hỗ trợ thích hợp đối với đường dùng được chỉ định. Nếu được dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được trộn với lactoza, sucroza, tinh bột, xenluloza este của axit alkanoic, xenluloza alkyl este, talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, các muối natri và canxi của axit phosphoric và sulfuric, gelatin, gôm acaxia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, và/hoặc rượu polyvinyllic, và sau đó, được dập thành viên nén hoặc được kết nang để dùng thuận tiện. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa thành phần giải phóng có kiểm soát do có thể được tạo ra dưới dạng phân tán hoạt chất trong hydroxypropylmetyl xenluloza.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) và tùy ý chất bổ sung được chọn từ chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dụng bất kỳ. Các chế phẩm khác theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này, hoặc tiền thuốc của nó, và chất mang, chất hỗ trợ, hoặc chất dẫn được dụng.

TÍNH HỮU ÍCH

Các hợp chất theo sáng chế điều biến hoạt tính kinaza, bao gồm sự điều biến Btk. Các loại hoạt tính kinaza khác có thể được điều biến bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, họ Tec của các hợp chất, như BMX, Btk, ITK, TXK và Tec, và các dạng biến đổi của chúng.

Do đó, các hợp chất có công thức (I) có tính hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến việc điều biến hoạt tính kinaza, và đặc biệt là ức chế chọn lọc hoạt tính Btk. Các tình trạng bệnh như vậy bao gồm bệnh qua trung gian tế bào B trong đó các mức xytokin được điều chế như là kết quả của tín hiệu nội bào.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm mỗi hoặc cả biện pháp đáp ứng và dự phòng, *ví dụ*, biện pháp được thiết kế để ức chế hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh hoặc rối loạn, đạt được sự giảm hoàn toàn hoặc một phần các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc để giảm nhẹ, cải thiện, giảm bớt, hoặc chữa bệnh hoặc rối loạn và/hoặc các triệu chứng của nó.

Xét về mặt hoạt tính của chúng làm chất ức chế Btk chọn lọc, các hợp chất có công thức (I) là hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến xytokin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh viêm như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng, bệnh hen, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; các bệnh tự miễn như bệnh Graves, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến; các rối loạn hủy xương như bệnh tiêu xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh loãng xương, rối loạn xương liên quan đến đa u tủy; các rối loạn tăng sinh như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính; các rối loạn tạo mạch như các rối loạn tạo mạch bao gồm khối u rắn, sự tân tạo mạch mắt, và u mạch máu ở trẻ em; các bệnh nhiễm trùng như bệnh nhiễm trùng máu, sốc do nhiễm khuẩn, và Shigellosis; các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh

Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng thiếu máu não cục bộ hoặc bệnh thoái hóa thần kinh gây ra do tổn thương do chấn thương, các bệnh ung thư và virus như lằn lượt là u melanin di căn, sácôm Kaposi, đa u tủy, và bệnh nhiễm HIV và bệnh viêm võng mạc CMV, AIDS.

Đặc biệt hơn, các tình trạng bệnh hoặc các bệnh cụ thể có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm tụy (cấp tính hoặc mạn tính), bệnh hen, bệnh dị ứng, hội chứng suy hô hấp người lớn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh cứng bì, bệnh viêm tuyến giáp mạn tính, bệnh Graves, bệnh viêm dạ dày tự miễn, bệnh đái tháo đường, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, chứng giảm bạch cầu trung tính tự miễn, chứng giảm tiểu cầu, bệnh viêm da dị ứng cơ địa, bệnh viêm gan mạn hoạt động, chứng nhược cơ năng, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép, phản ứng viêm gây ra bởi nội độc tố, bệnh lao, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa cơ, chứng suy mòn, bệnh viêm khớp vẩy nến, hội chứng Reiter, bệnh gút, bệnh viêm khớp do chấn thương, bệnh viêm khớp do bệnh sỏi Đức, bệnh viêm màng hoạt dịch cấp tính, bệnh tế bào β tụy; các bệnh được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính ô ạt; bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh viêm khớp do gút và các tình trạng bệnh viêm khớp khác, bệnh Kawasaki, bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mạn tính (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - CIDP), bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh kháng yếu tố-VIII, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, chứng nhược cơ năng, bệnh Goodpasture, hội chứng kháng phospholipit, bệnh viêm mạch máu liên quan đến ANCA, bệnh viêm bì cơ/bệnh viêm đa cơ, bệnh sốt rét thể não, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh nhiễm bụi silic, bệnh sarcoit phổi, bệnh tiêu xương, chứng thải loại mảnh ghép dị loại, chứng sốt và đau cơ do nhiễm trùng, chứng suy mòn thứ phát sau bệnh nhiễm trùng, chứng tạo thành dạng tủy, chứng tạo thành mô sẹo, bệnh viêm loét đại tràng, chứng sốt, bệnh cúm, bệnh loãng xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, u melanin di căn, sácôm Kaposi, bệnh đa u tủy, bệnh nhiễm trùng máu, chứng sốc do nhiễm khuẩn, và bệnh ly trực khuẩn; bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng thiếu máu não cục bộ hoặc bệnh thoái hóa thần kinh gây ra do tổn thương do chấn thương; các rối loạn tạo mạch bao gồm khối u rắn, sự tân tạo mạch mắt, và u mạch máu ở trẻ em; các bệnh do virus bao gồm bệnh nhiễm trùng viêm gan cấp tính (bao gồm bệnh

viêm gan A, bệnh viêm gan B và bệnh viêm gan C), bệnh nhiễm HIV và bệnh viêm võng mạc CMV, AIDS, ARC hoặc khối u ác tính, và bệnh herpes; bệnh đột quy, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ trong cơn đau tim đột quy, chứng giảm oxy huyết cơ quan, chứng tăng sản mạch, tổn thương tái tưới máu tim và thận, chứng nghẽn mạch, bệnh tim to, chứng kết tụ tiểu cầu gây ra do thrombin, chứng nhiễm độc huyết và/hoặc hội chứng sốc do nhiễm độc, các tình trạng bệnh liên quan đến prostaglandin endoperoxidaza synthase-2, và bệnh pemphigut thông thường. Các phương pháp điều trị được ưu tiên là các phương pháp trong đó tình trạng bệnh được chọn từ bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng, chứng thải loại mảnh ghép dị loại, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh viêm khớp vẩy nến, và bệnh pemphigut thông thường. Theo cách khác, các phương pháp điều trị được ưu tiên là các phương pháp trong đó tình trạng bệnh được chọn từ tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bao gồm tổn thương tái tưới máu do thiếu máu não cục bộ xảy ra do bệnh đột quy và tổn thương tái tưới máu do thiếu máu tim cục bộ xảy ra do bệnh nhồi máu cơ tim. Một phương pháp điều trị được ưu tiên khác là phương pháp trong đó tình trạng bệnh này là bệnh đa u tủy.

Ngoài ra, các chất ức chế Btk theo sáng chế ức chế sự biểu hiện của các protein tiền viêm cảm ứng như prostaglandin endoperoxidase synthase-2 (PGHS-2), cũng được gọi là cyclooxygenase-2 (COX-2). Do đó, các tình trạng bệnh liên quan đến Btk khác bao gồm chứng phù, giảm đau, chứng sốt và đau, như chứng đau thần kinh cơ, chứng đau đầu, chứng đau gây ra do bệnh ung thư, chứng đau răng và chứng đau do viêm khớp. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus thú y, như bệnh nhiễm lentivirus, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virus gây thiếu máu nhiễm trùng ở loài ngựa; hoặc bệnh nhiễm retrovirus, bao gồm virus gây suy giảm miễn dịch ở loài mèo, virus gây suy giảm miễn dịch ở loài bò, và virus gây suy giảm miễn dịch ở loài chó.

Khi các thuật ngữ "tình trạng bệnh liên quan đến Btk" hoặc "bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Btk" được sử dụng trong bản mô tả này, mỗi thuật ngữ được dự định bao gồm tất cả các tình trạng bệnh được xác định trên đây như được nhắc lại, cũng như tình trạng bệnh khác bất kỳ bị ảnh hưởng bởi hoạt tính Btk kinase.

"Lượng hữu hiệu trị liệu" được dự định bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được dùng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp để ức chế Btk.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến Btk kinaza như vậy. Lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị các tình trạng bệnh như vậy có thể được sử dụng. Các hợp chất theo phương án này có thể được sử dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến Btk kinaza như điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, SLE, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm nhiều mạch máu, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP), chứng nhược cơ năng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS), thải loại mảnh ghép, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm thận màng, bệnh viêm ruột, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh và nóng, hội chứng Evans, hội chứng tan máu tăng ure huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura - HUS/TTP), bệnh sarcoit, hội chứng Sjögren, bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre), bệnh pemphigut thông thường, và bệnh hen.

Ít nhất một hợp chất có công thức (I) riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau và/hoặc các chất trị liệu thích hợp khác hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh này có thể hữu ích trong việc điều trị tình trạng bệnh liên quan đến Btk kinaza. Các lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I) và các chất trị liệu thích hợp khác để điều trị các tình trạng bệnh như vậy có thể được dùng. Do đó, "lượng hữu hiệu trị liệu" cũng được dự định bao gồm lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến Btk kinaza. Các kết hợp của các hợp chất tốt hơn là kết hợp hiệp đồng. Sự hiệp đồng, như đã được mô tả, ví dụ, trong bài báo: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), xảy ra khi tác dụng (trong trường hợp này, ức chế Btk) của các hợp chất khi được dùng kết hợp là lớn hơn so với tác dụng cộng hợp của các hợp chất khi được dùng riêng rẽ dưới dạng một chất duy nhất. Nói chung, tác dụng hiệp đồng được thể hiện rõ ràng nhất ở các nồng độ hợp chất dưới tối ưu. Sự hiệp đồng có thể, xét về mặt tính độc tế bào thấp hơn, làm tăng tác dụng kháng Btk, hoặc một số tác dụng có lợi khác của sự kết hợp này so với các thành phần riêng rẽ.

Ví dụ về các chất trị liệu khác như vậy bao gồm corticosteroit, rolipram, calphostin, các thuốc chống viêm ức chế xytokin (cytokine-suppressive anti-inflammatory drug - CSAID), imidazo[1,2-A]quinoxalin được thể ở vị trí số 4 như được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,200,750; Interleukin-10, glucocorticoit, salixylat, nitơ oxit, và các

chất ức chế miễn dịch khác; các chất ức chế sự di chuyển qua nhân, như deoxyspergualin (DSG); các thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) như ibuprofen, celecoxib và rofecoxib; các steroid như prednison hoặc dexametason; các chất chống virus như abacavir; các chất chống tăng sinh như metotrexat, leflunomide, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); các thuốc gây độc tế bào như azathioprine và cyclophosphamid; các chất ức chế TNF- α như tenidap, các kháng thể kháng TNF hoặc thụ thể TNF hòa tan, và rapamycin (sirolimus hoặc RAPAMUNE®) hoặc các dẫn xuất của chúng.

Các chất trị liệu khác nêu trên, khi được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ, với các lượng nêu trong *Physicians' Desk Reference* (PDR) hoặc nếu không được xác định bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Trong các phương pháp theo sáng chế, (các) chất trị liệu khác như vậy có thể được dùng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất được phẩm có khả năng điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến Btk kinaza, bao gồm các tình trạng bệnh qua trung gian IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ và TNF- α , như đã được mô tả trên đây.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất trị liệu khác như đã được mô tả trên đây và có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất dẫn hoặc chất pha loãng rắn hoặc lỏng thông thường, cũng như các chất phụ gia được dùng thuộc loại thích hợp với chế độ dùng mong muốn (ví dụ, tá dược, tá dược dính, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo hương vị, v.v.) theo các kỹ thuật như các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong trị liệu.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc phòng rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Do đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và chất mang được dùng.

“Chất mang được dùng” được dùng để chỉ môi trường được chấp nhận trong lĩnh vực này để phân phối chất có hoạt tính sinh học vào động vật, cụ thể là động vật có vú. Chất mang được dùng được bào chế theo nhiều yếu tố đã biết trong phạm vi hiểu biết của chuyên gia trong lĩnh vực này. Các yếu tố đó bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, loại và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà được phẩm chứa chất này được đưa vào; đường dùng dự định của được phẩm này; và chỉ định điều trị được hướng tới. Chất mang được dụng bao gồm cả môi trường lỏng dạng nước và không phải nước, cũng như nhiều dạng liều rắn và bán rắn. Các chất mang này có thể bao gồm nhiều thành phần và các chất phụ gia khác nhau ngoài hoạt chất, các thành phần bổ sung này có mặt trong chế phẩm này vì nhiều lý do, ví dụ, độ ổn định của hoạt chất, tá dược dính, v.v., là đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mô tả về các chất mang được dụng thích hợp, và các yếu tố liên quan đến việc chọn chúng, được tìm thấy trong nhiều nguồn dễ có, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985).

Các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách bất kỳ thích hợp đối với tình trạng bệnh cần điều trị, có thể phụ thuộc vào nhu cầu điều trị đặc hiệu vị trí hoặc lượng thuốc cần phân phối. Việc dùng tại chỗ nói chung là được ưu tiên đối với các bệnh liên quan đến da, và việc điều trị toàn thân được ưu tiên đối với các tình trạng bệnh ung thư hoặc tiền ung thư, mặc dù các dạng phân phối khác cũng được bao gồm. Ví dụ, các hợp chất này có thể được phân phối qua đường miệng, như ở dạng viên nén, viên nang, hạt, bột, hoặc chế phẩm dạng lỏng bao gồm xirô; dùng tại chỗ, như ở dạng dung dịch, huyền phù, gel hoặc thuốc mỡ; dưới lưỡi; qua má; ngoài đường tiêu hóa, như bằng các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc trong xương ức (ví dụ, các dung dịch hoặc huyền phù dạng nước hoặc không phải là nước vô trùng dùng để tiêm); qua đường mũi như bằng cách phun xịt; tại chỗ, như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; trực tràng như ở dạng thuốc đặt; hoặc liposom. Được phẩm dạng liều đơn vị chứa các chất dẫn hoặc chất pha loãng được dụng không độc có thể được dùng. Các hợp chất này có thể được dùng ở dạng thích hợp để giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài. Việc giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài có thể đạt được bằng được phẩm thích hợp hoặc, cụ thể là trong trường hợp giải phóng kéo dài, bằng các dụng cụ như dụng cụ cấy dưới da hoặc bơm thẩm thấu.

Được phẩm làm ví dụ dùng tại chỗ chứa chất mang dùng tại chỗ như Plastibase (dầu khoáng được tạo gel bằng polyetylen).

Được phẩm dùng qua đường miệng làm ví dụ bao gồm hỗn dịch có thể chứa, ví dụ, xenluloza vi tinh thể để tạo khối, axit alginic hoặc natri alginat làm chất tạo hỗn dịch, metylxenluloza làm chất làm tăng độ nhớt, và chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị như các chất đã biết trong lĩnh vực này; và viên nén giải phóng tức thì có

thể chứa, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, magie stearat và/hoặc lactoza và/hoặc các tá dược khác, chất kết dính, chất độn, chất gây rã, chất pha loãng và chất làm trơn chảy như các chất đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua đường miệng bằng cách dùng dưới lưỡi và/hoặc qua má, *ví dụ*, với viên nén đúc, nén, hoặc được làm đông khô. Dược phẩm làm ví dụ có thể chứa các chất pha loãng tan nhanh như manitol, lactoza, sucroza, và/hoặc xyclodextrin. Dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược có khối lượng phân tử cao như xenluloza (AVICEL®) hoặc polyetylen glycol (PEG); tá dược trợ giúp sự bám dính vào niêm mạc như hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), natri carboxymetyl xenluloza (SCMC), và/hoặc copolyme anhydrit maleic (*ví dụ*, Gantrez); và các chất kiểm soát giải phóng như copolyme polyacrylic (*ví dụ*, Carbopol 934). Chất trơn chảy, chất gây trượt, chất tạo hương vị, chất màu và chất làm ổn định cũng có thể được bổ sung để dễ dàng cho việc sản xuất và sử dụng.

Dược phẩm làm ví dụ để dùng dưới dạng sol khí hoặc hít qua mũi bao gồm dung dịch có thể chứa, ví dụ, rượu benzylic hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất tăng hấp thu để tăng cường hấp thu và/hoặc sinh khả dụng, và/hoặc các chất hoà tan hoặc phân tán khác như các chất đã biết trong lĩnh vực.

Dược phẩm làm ví dụ để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch hoặc huyền phù để tiêm có thể chứa, ví dụ, các chất pha loãng hoặc dung môi được chấp nhận dùng ngoài đường tiêu hóa, không độc thích hợp, như manitol, 1,3-butandiol, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương, hoặc các chất phân tán hoặc gây thấm và tạo huyền phù thích hợp khác, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp, và các axit béo, bao gồm axit oleic.

Dược phẩm làm ví dụ để dùng qua đường trực tràng bao gồm thuốc đặt có thể chứa, ví dụ, các tá dược không gây kích ứng thích hợp, như bơ cacao, glyxerit este hoặc polyetylen glycol tổng hợp, dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng hóa lỏng và/hoặc tan rã trong trực tràng để giải phóng dược chất.

Lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm các lượng liều làm ví dụ đối với động vật có vú nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg thể trọng hoạt chất mỗi ngày, có thể được dùng ở dạng một liều duy nhất hoặc ở dạng liều chia riêng, như dạng dùng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày. Cần phải hiểu rằng liều lượng cụ thể và tần suất

dùng liều đối với đối tượng cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hóa và thời gian hoạt động của hợp chất đó, loài, tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, chế độ và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể. Các đối tượng được ưu tiên điều trị bao gồm các động vật, tốt nhất là các loài động vật có vú như người, và các động vật nuôi trong nhà như chó, mèo, ngựa, và các động vật tương tự. Do đó, khi thuật ngữ "bệnh nhân" được sử dụng trong bản mô tả này, thì thuật ngữ này được dự định bao gồm tất cả các đối tượng, tốt nhất là các loài động vật có vú bị ảnh hưởng bởi sự điều hòa lượng enzym Btk.

Các ví dụ về hợp chất có công thức (I) như được chỉ ra trong phần "Ví dụ thực hiện sáng chế" dưới đây, đã được thử nghiệm trong một hoặc nhiều thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế enzym Btk với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 6 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 6 nM, khi được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp của người. Tốt hơn là, các hợp chất có công thức (I) ức chế enzym Btk với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 2 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2 nM. Các hợp chất được ưu tiên khác ức chế enzym Btk với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 1,0 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0 nM.

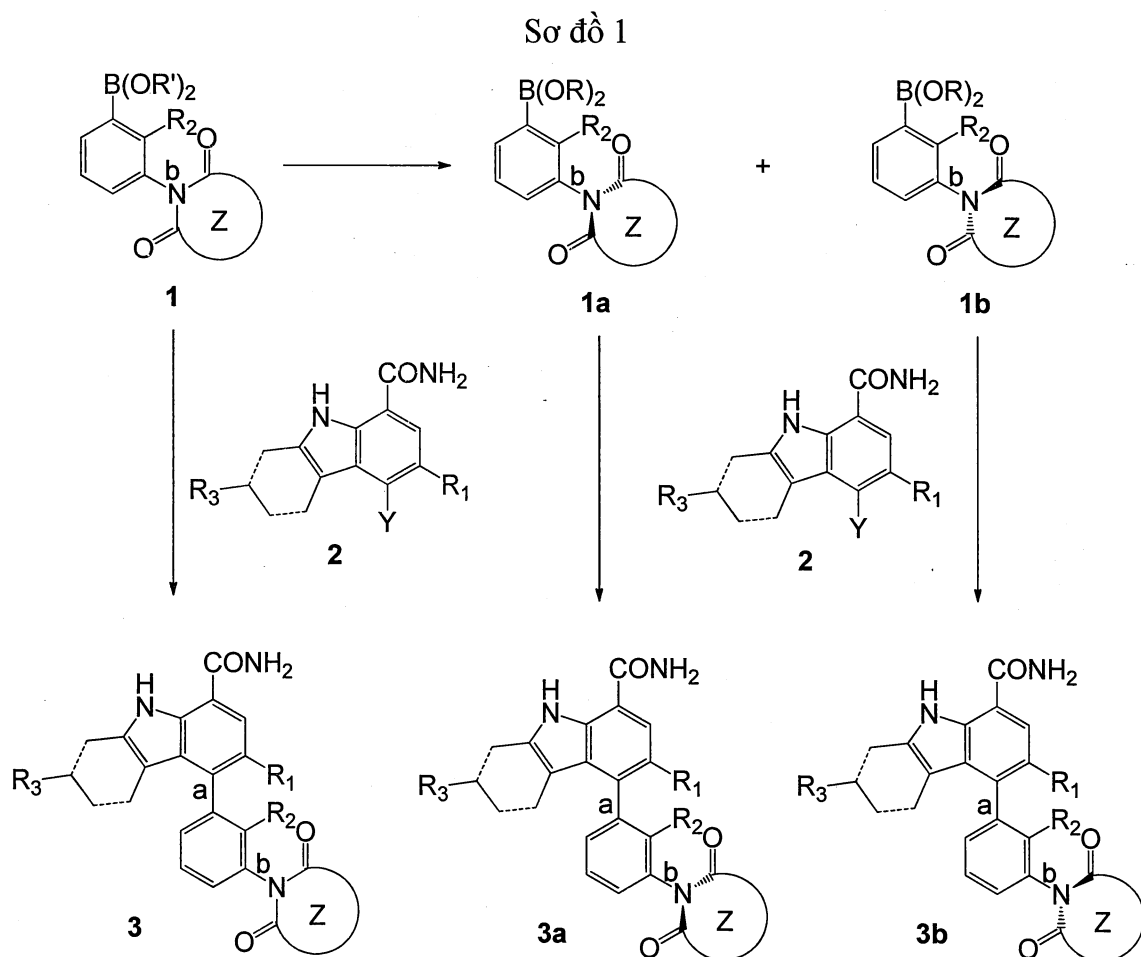
Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) có mức độ ức chế Jak2 kinaza giảm được đặc trưng bởi trị số IC_{50} trên 50 nM, ví dụ, lớn hơn 250 nM, khi được đo bằng thử nghiệm về Jak2 tyrosin kinaza. Tốt hơn là, các hợp chất có công thức (I) ức chế enzym Jak2 với trị số IC_{50} lớn hơn 400 nM, ví dụ, với trị số IC_{50} lớn hơn 700 nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) có tỷ lệ mức độ chọn lọc kinaza giữa hoạt tính ức chế Btk và hoạt tính ức chế Jak2 được đặc trưng bởi tỷ lệ giữa các trị số ức chế IC_{50} của Jak2, khi được đo bằng thử nghiệm về Jak2 tyrosin kinaza, và các trị số ức chế IC_{50} của Btk, khi được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp của người, bằng hoặc lớn hơn 150, ví dụ, các tỷ lệ này bằng hoặc lớn hơn 300. Tốt hơn là, các hợp chất có công thức (I) có tỷ lệ giữa các trị số ức chế IC_{50} của Jak2 và các trị số ức chế IC_{50} của Btk bằng hoặc lớn hơn 400, ví dụ, các tỷ lệ này bằng hoặc lớn hơn 500.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) có hiệu lực cải thiện trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 250 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 250 nM. Tốt hơn nữa nếu các hợp chất có công thức (I) có hiệu lực trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 160 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 160 nM; và với trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 100 nM, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 nM.

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 1.



Boronic este được thể số 1, trong đó Z là vòng một vòng được thể hoặc vòng dị vòng hai vòng dung hợp (phần tử thể Q trong hợp chất có công thức (I)), có thể được cho phản ứng với carbazolcarboxamit hoặc tetrahydrocarbazolcarboxamit được thể số 2 (trong đó Y là nhóm thích hợp như Br, Cl hoặc

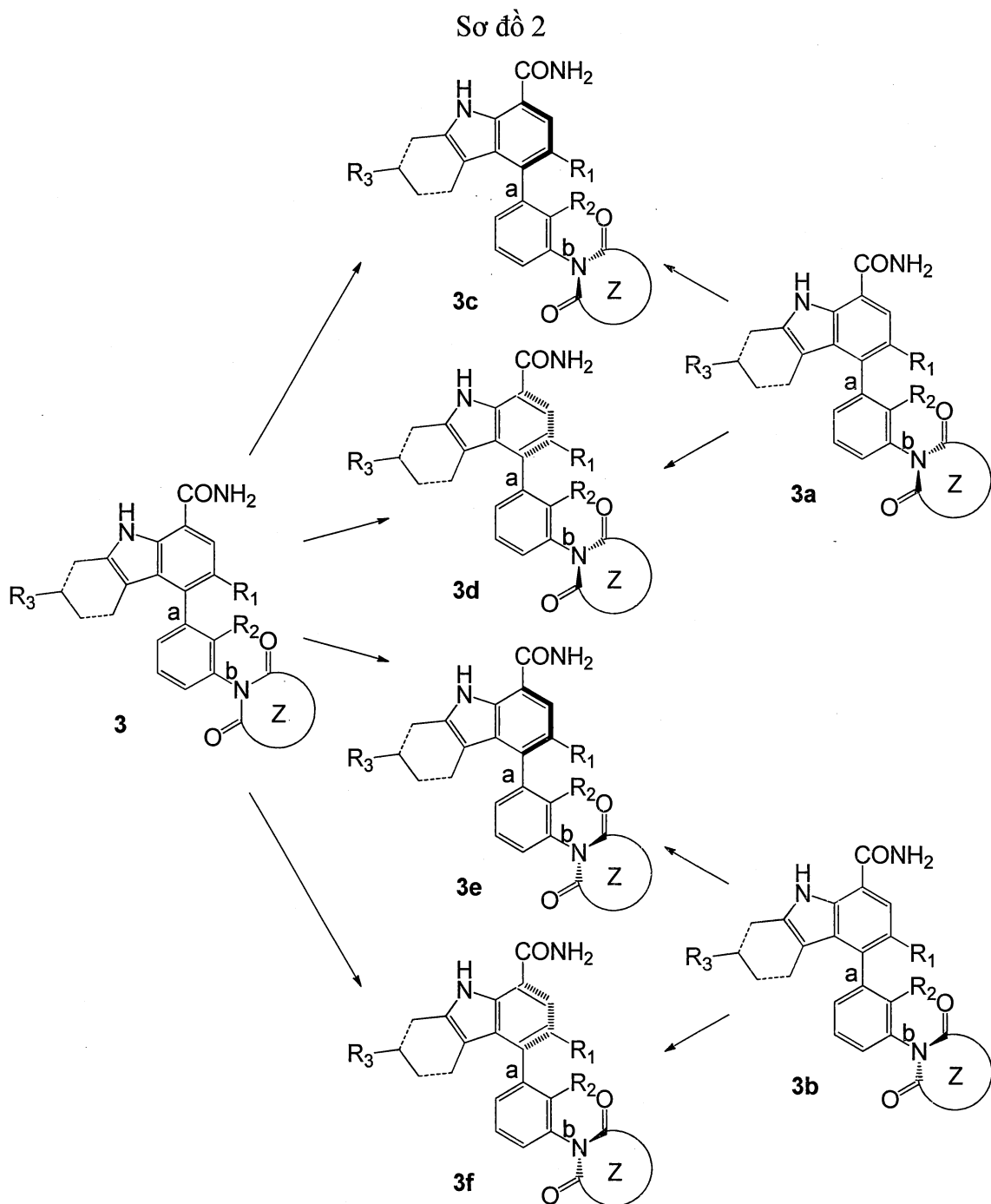
triflometansulfonyloxy) để tạo ra hợp chất số 3. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat hoặc trikali phosphat, và chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, hoặc 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, trong dung môi thích hợp như dioxan hoặc tetrahydrofuran, tùy ý với đồng dung môi thích hợp như nước. Các phản ứng ghép cặp như vậy thường được biết đến dưới dạng phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura, và đã biết trong các tài liệu hoá học (xem, ví dụ, bài báo Heravi, M.M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012), và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó).

Do bản chất không đối xứng của các vòng được liên kết bởi các liên kết đơn được ký hiệu là a và b trên sơ đồ 1, và do chuyển động quay giới hạn quanh các liên kết này gây ra do sự cản trở không gian, các hợp chất theo sáng chế biểu thị tính không đối xứng gương, được gọi là hiện tượng đồng phân quang học có một trục không đối xứng. Do đó, trong các điều kiện nhất định, như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng, bốn chất đồng phân atrop không đối quang (xuất hiện do chuyển động quay giới hạn quanh hai trục không đối xứng) có thể được quan sát dưới dạng bốn pic riêng rẽ trong sắc ký đồ. Các hợp chất có công thức (I) có thể được tách ra dưới dạng hỗn hợp ổn định của hai đến bốn chất đồng phân atrop không đối quang, hoặc dưới dạng một chất đồng phân atrop ổn định duy nhất.

Vì hợp chất số 1 là raxemic, hợp chất số 3 thường sẽ được tách ra dưới dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop không đối quang. Theo cách khác, hợp chất raxemic số 1 có thể được chuyển hóa thành các chất đồng phân atrop duy nhất số 1a và 1b, với các cấu hình tuyệt đối được thể hiện, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như sắc ký điều chế trên pha tĩnh không đối xứng. Phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura như đã được mô tả trên đây sau đó có thể chuyển hóa hợp chất số 1a thành hợp chất số 3a, hoặc hợp chất số 1b thành hợp chất số 3b, có các cấu hình tuyệt đối được thể hiện quanh liên kết b nhưng thành hỗn hợp gồm hai cấu hình quanh liên kết a, miễn là các điều kiện của phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura đáp ứng sao cho không xảy ra sự đồng phân hóa quanh liên kết b. Do đó, các hợp chất số 3a và 3b sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop không đối quang.

Như được thể hiện trên sơ đồ 2, các hợp chất số 3, là hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop không đối quang, có thể được tách thành bốn chất đồng phân atrop

không đối quang duy nhất ổn định số 3c, 3d, 3e và 3f, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất số 3a (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop không đối quang) có thể được tách thành các chất đồng phân atrop duy nhất ổn định số 3c và 3d, và tương tự các hợp chất số 3b (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop không đối quang) có thể được tách thành các chất đồng phân atrop duy nhất ổn định số 3e và 3f.

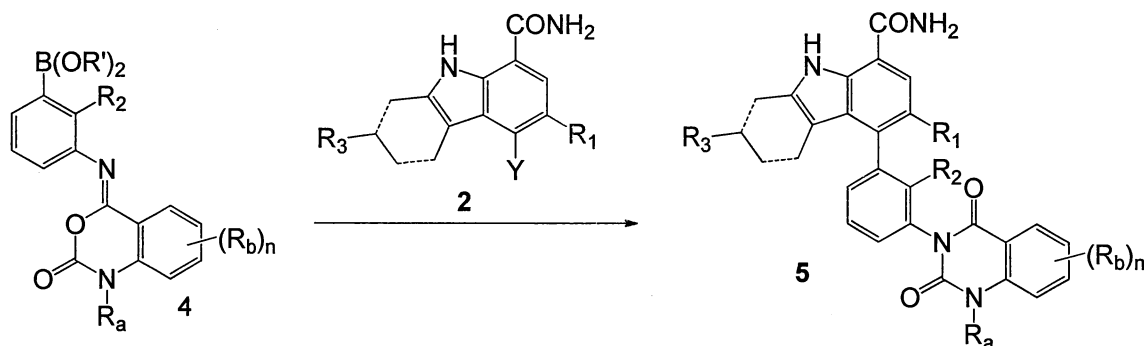


Trong trường hợp mà hợp chất số 2 là tetrahydrocarbazol carboxamit được thể (trong đó các đường nét đứt là liên kết đơn), thì hợp chất số 2 còn chứa tâm không đối xứng, và do đó, có thể tồn tại dưới dạng raxemat. Trong trường hợp này, các hợp chất số 3 được điều chế từ các hợp chất số 2 này sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp gồm tám chất đồng phân không đối quang, mỗi hợp chất trong số các hợp chất số 3a và 3b sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang, và mỗi hợp chất trong số các hợp chất số 3c, 3d, 3e và 3f sẽ tồn tại dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp bất kỳ trong số các hỗn hợp này cũng có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang duy nhất ổn định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất số 2 có thể được chuyển hóa thành hai chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng.

Trong một số trường hợp nếu một trong số các hợp chất trung gian ghép cặp số 1 hoặc 2 trên sơ đồ 1 không phải là raxemic, thì việc tạo ra tính không đối xứng có thể xảy ra trong phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura được thể hiện trên sơ đồ 1. Trong các trường hợp này, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có thể được điều chế không phải là hỗn hợp đẳng mol; tức là sản phẩm số 3 có thể là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang trong đó một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang, có liên kết a với một cấu hình tuyệt đối, có mặt với lượng lớn hơn so với một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang có liên kết a với cấu hình tuyệt đối tương phản.

Phương pháp khác để tổng hợp các hợp chất có công thức (I) nhất định được thể hiện trên sơ đồ 3. 4-arylimino-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on được thể thích hợp số 4 có thể phản ứng với hợp chất số 2 dưới các điều kiện của phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura như đã được mô tả trên đây, để tạo ra hợp chất có công thức (I) có cấu trúc số 5. Trong quá trình phản ứng, gốc 4-arylimino-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on trên hợp chất số 4 sắp xếp lại thành gốc 3-arylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion có mặt trên sản phẩm phản ứng số 5.

Sơ đồ 3

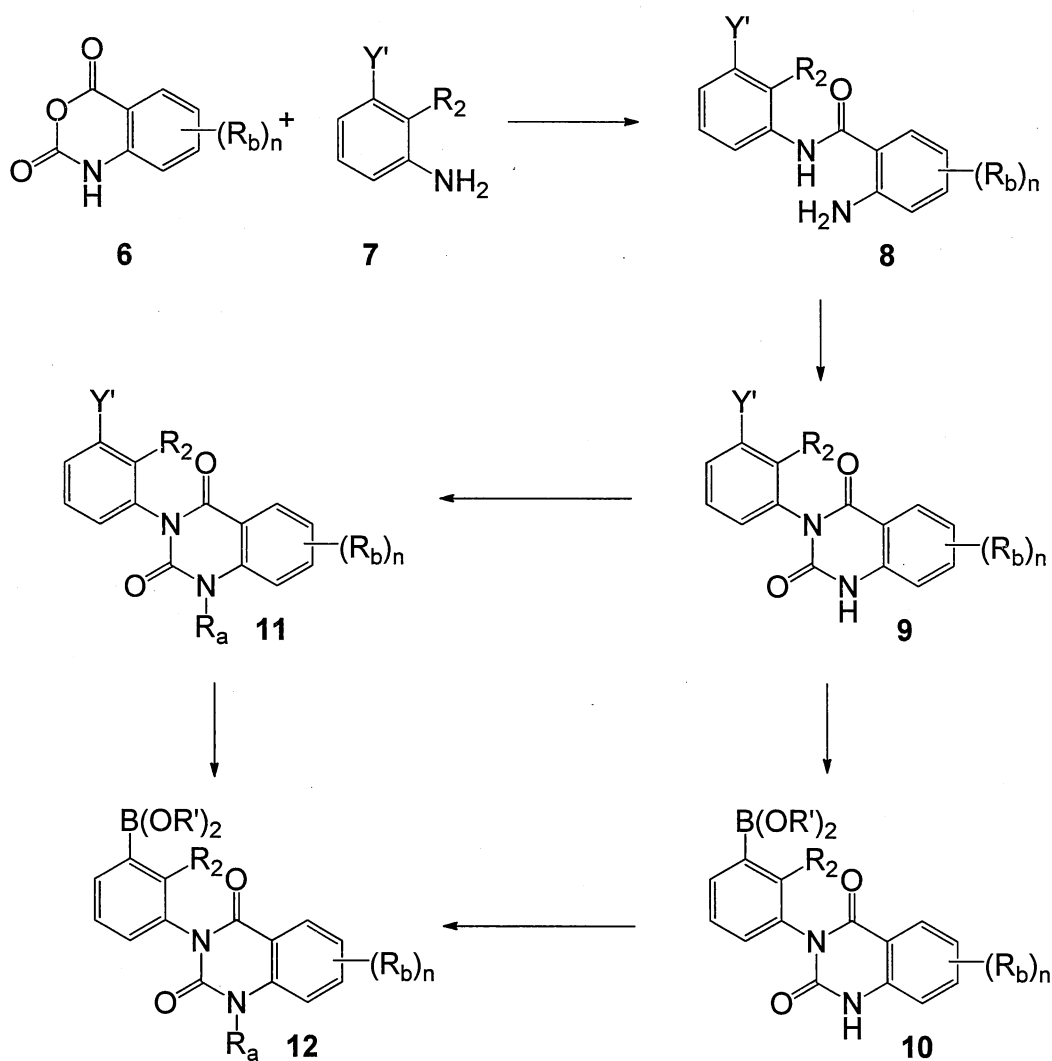


Hợp chất số 1 trong sơ đồ 1, được sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất có công thức (I), có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp. Một số trong số các phương pháp này được thể hiện trên sơ đồ 4. Isatoic anhydrit số 6 có thể phản ứng với anilin được thế số 7 (trong đó Y' là nhóm thích hợp như Br, Cl hoặc triflometansulfonyloxy) để tạo ra amit số 8. Phản ứng này có thể được thực hiện dưới nhiều điều kiện, ví dụ, bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp, hoặc bằng cách gia nhiệt với sự có mặt của chất phụ trợ như trimetyl nhôm. Hợp chất số 8 có thể được chuyển hóa thành quinazolinđion được thế số 9, ví dụ, bằng cách xử lý trong dung môi thích hợp bằng phosgen hoặc triphosgen. Tùy ý, hợp chất số 9 có thể được chuyển hóa thành boronat este tương ứng số 10 (là ví dụ về hợp chất số 1 trong sơ đồ 1) bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học (xem, ví dụ, bài báo Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001), và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đó). Ví dụ về các phương pháp này là phản ứng giữa hợp chất số 9 với chất boryl hóa như 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) hoặc 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) với sự có mặt của bazơ như kali axetat và chất xúc tác thích hợp như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua trong dung môi thích hợp.

Theo cách khác, hợp chất số 9 có thể tùy ý được chuyển hóa thành hợp chất số 11 trong đó R_a là nhóm alkyl, bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học, ví dụ, bằng cách xử lý bằng tác nhân alkyl hóa như iodometan hoặc trideteriodometan với sự có mặt của bazơ thích hợp như xesi cacbonat. Sau đó, hợp chất số 11 có thể được chuyển hóa thành boronat este tương ứng số 12 (là ví dụ về hợp chất 1 trong sơ đồ 1) bằng các phương pháp giống như đã được mô tả trên đây. Hợp chất số 10 cũng có thể tùy ý được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng số 12 bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả để chuyển hóa hợp chất số 9 thành hợp chất số 11.

Các hợp chất số 10 và 12 thể hiện tính không đối xứng gương do chuyển động quay bị cản trở quanh liên kết đơn nối vòng phenyl được thế với gốc quinazolindion. Nếu muốn, các hợp chất này có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng riêng rẽ, ví dụ, bằng cách sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng. Sau đó, các chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng đã được tách của hợp chất số 10 tùy ý có thể được chuyển hóa thành chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng ổn định của hợp chất số 12 như đã được mô tả trên đây để tạo ra một số ví dụ về các hợp chất số 1a hoặc 1b trong sơ đồ 1. Tương tự, racemic quinazolindion số 12 cũng có thể được tách thành các đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng riêng rẽ.

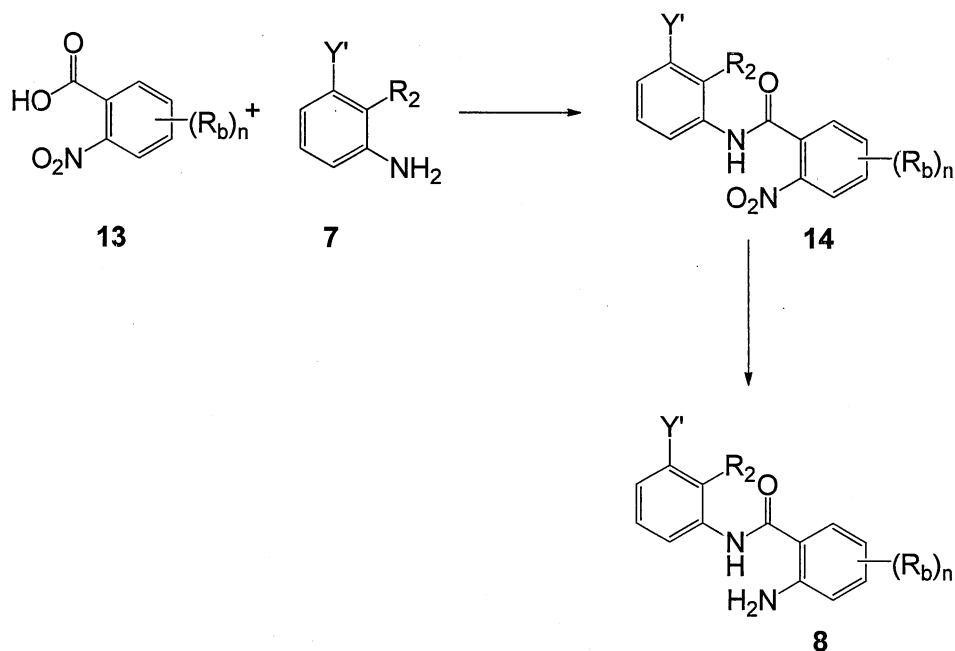
Sơ đồ 4



Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất trung gian số 8 trong sơ đồ 4 được thể hiện trên sơ đồ 5. Axit 2-nitrobenzoic được thế số 13 có thể được chuyển hóa thành hợp

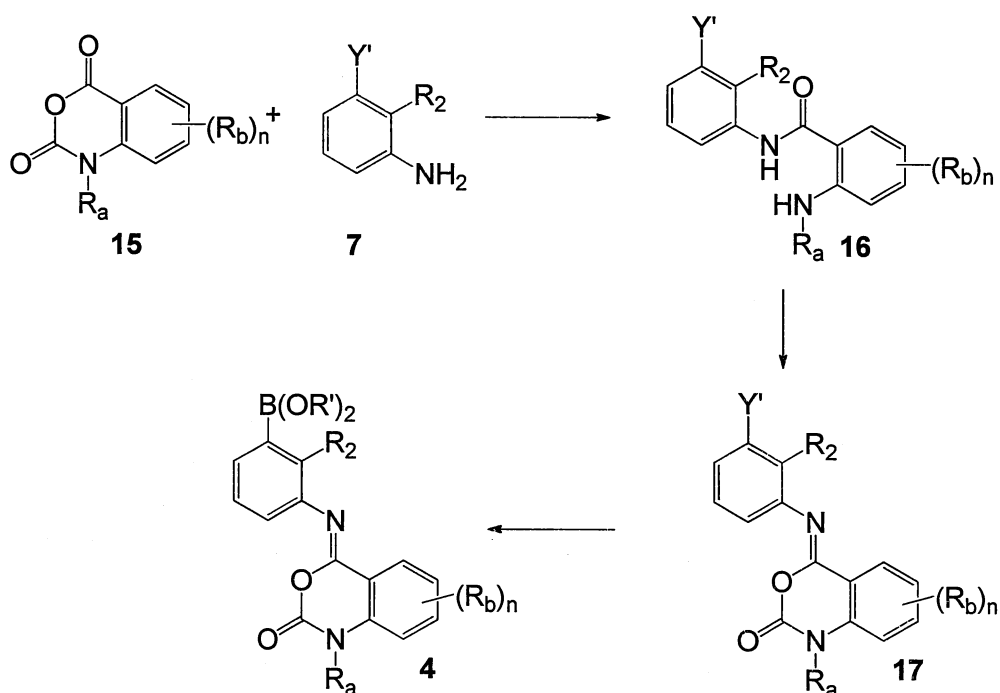
chất số 14 bằng các phản ứng tạo liên kết amit đã biết, ví dụ, bằng cách chuyển hóa hợp chất số 8 thành clorua axit carboxylic tương ứng và phản ứng với anilin được thế số 7, hoặc bằng phản ứng trực tiếp giữa hợp chất số 13 và số 7 với sự có mặt của chất ghép cặp thích hợp như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc hỗn hợp gồm 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT), bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành. Sau đó, nhóm nitro của hợp chất số 14 có thể được khử, bằng một trong số nhiều phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành, để thu được hợp chất số 8 trong sơ đồ 4.

Sơ đồ 5



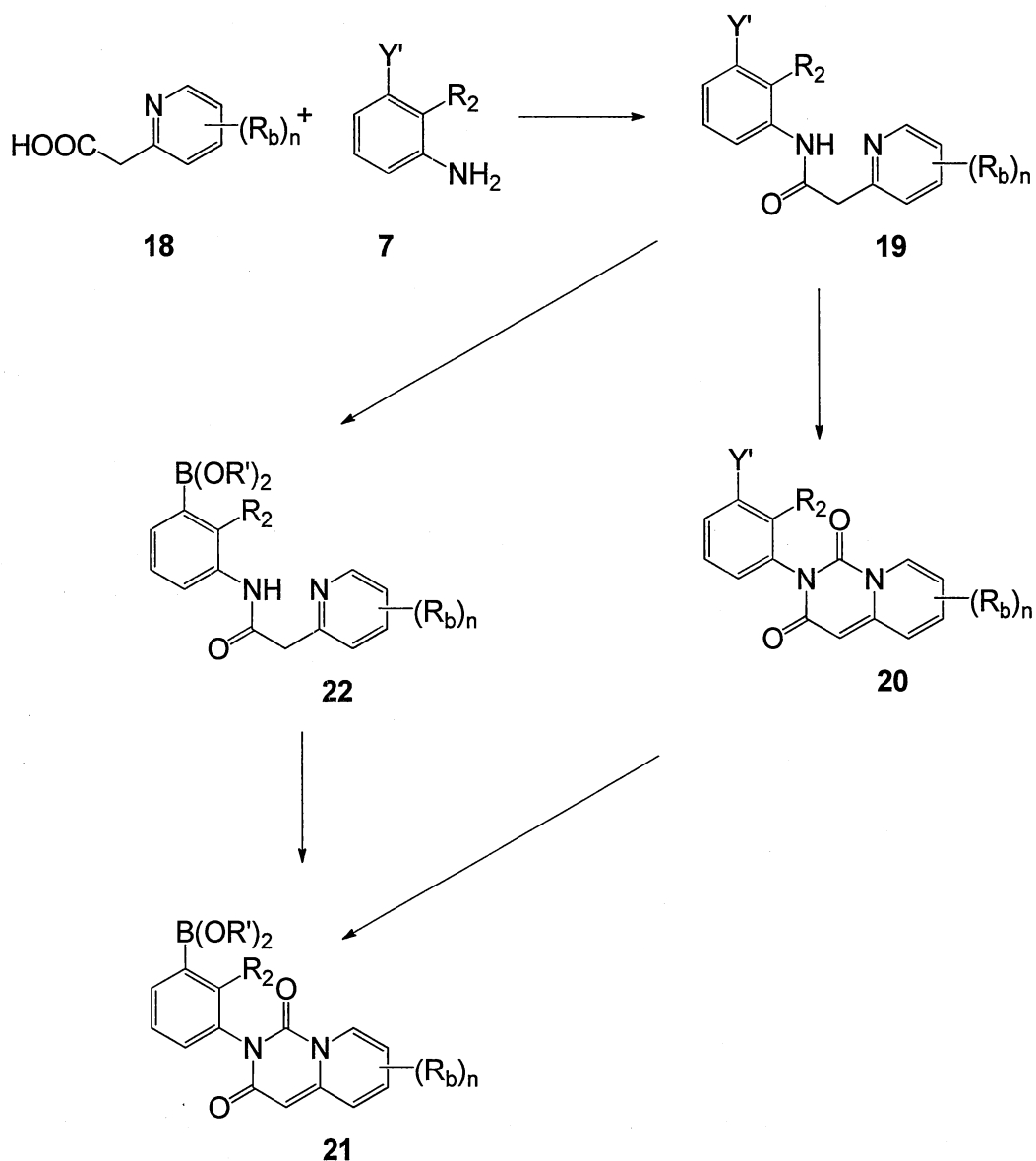
Hợp chất số 4 trong sơ đồ 3 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 6. Isatoic anhydrit được thế ở vị trí N số 15, trong đó R_a là nhóm alkyl, có thể phản ứng với anilin được thế số 7 để tạo ra amit số 16. Phản ứng này có thể được thực hiện dưới nhiều điều kiện như đã được mô tả trên đây, ví dụ, bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp, hoặc bằng cách gia nhiệt với sự có mặt của chất phụ trợ như trimetyl nhôm. Hợp chất số 16 có thể được chuyển hóa thành aryliminobenzoxazinon được thế số 17, ví dụ, bằng cách xử lý trong dung môi thích hợp bằng phosgen hoặc triphosgen. Sau đó, hợp chất số 17 có thể được chuyển hóa thành boronat este tương ứng số 4 bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trên đây để chuyển hóa hợp chất số 10 hoặc hợp chất số 11 thành hợp chất số 12 (xem sơ đồ 4).

Sơ đồ 6



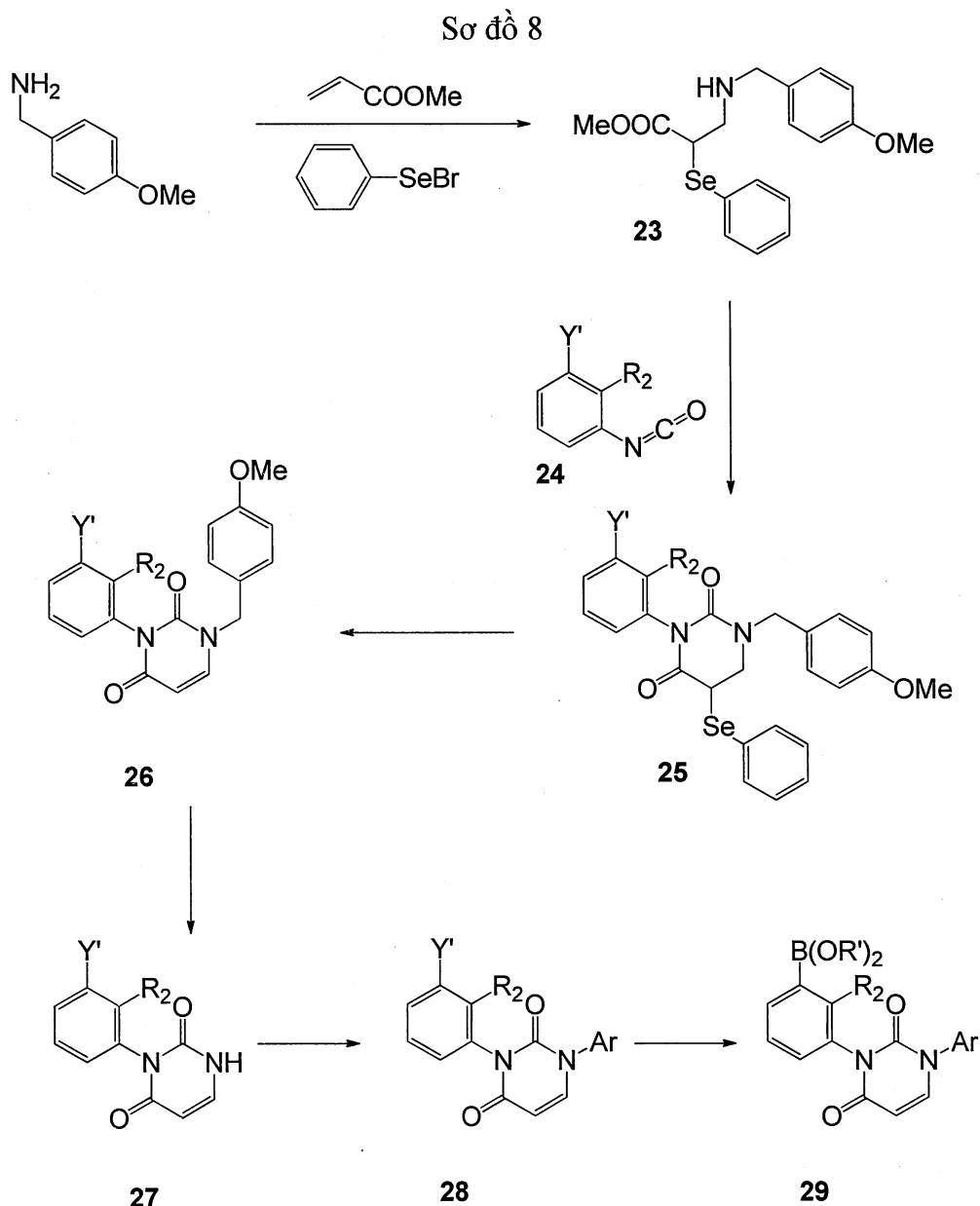
Một số phương pháp bổ sung có thể được sử dụng để điều chế một số hợp chất số 1, được sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất có công thức (I), được thể hiện trên sơ đồ 7. Axit pyridyl-2-axetic được thể số 18, hoặc muối của axit pyridyl-2-axetic được thể như muối natri (là muối có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học), có thể được cho phản ứng với anilin số 7 dưới nhiều phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học để tạo ra amit số 19. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất ghép cặp như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), hoặc hỗn hợp gồm 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT). Amit số 19 có thể được chuyển hóa thành 1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion được thể tương ứng số 20 bằng cách gia nhiệt với chất phản ứng như carbonyldiimidazol trong dung môi thích hợp như toluen. Hợp chất số 20 có thể được chuyển hóa thành boronat este tương ứng số 21 (là ví dụ về hợp chất trung gian số 1 trong sơ đồ 1) bằng các phương pháp đã được mô tả trên đây (xem sơ đồ 4). Theo cách khác, hợp chất số 19 có thể được chuyển hóa thành boronat este tương ứng số 22 bằng các phương pháp đã được mô tả trên đây (xem sơ đồ 4), tiếp theo chuyển hóa hợp chất số 22 thành hợp chất số 21 bằng cách gia nhiệt với chất phản ứng như carbonyldiimidazol.

Sơ đồ 7



Trong sơ đồ 7, vòng pyridyl trong các cấu trúc được thể hiện cũng có thể được thay thế bằng một dị vòng khác chứa nitơ, như thiazol. Trong trường hợp này, các hợp chất số 20 và 21 tương ứng sẽ chứa gốc 5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7(6H)-dion thay cho gốc 1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion được thể hiện.

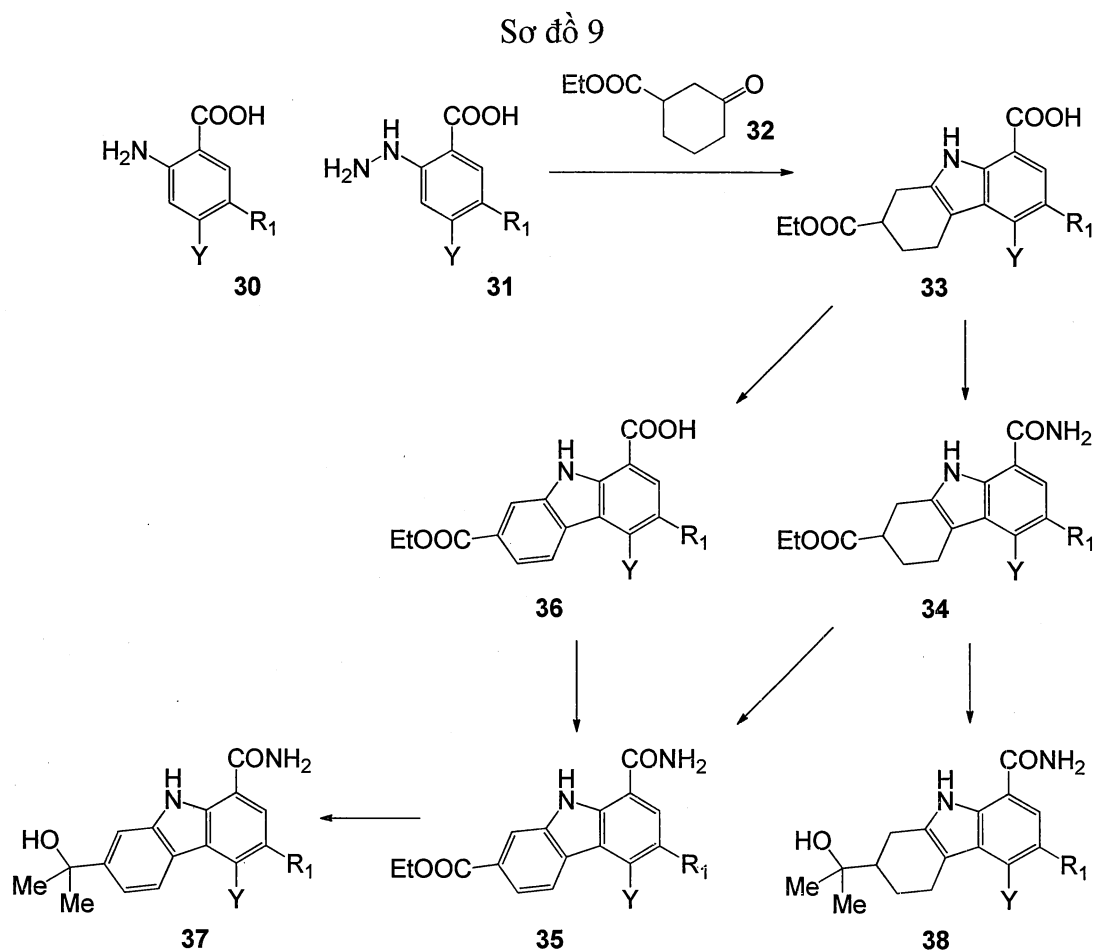
Hợp chất số 21 thể hiện tính không đối xứng gương do chuyển động quay bị cản trở quanh liên kết đơn nối vòng phenyl được thể với gốc 1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion được thể. Nếu muốn, các hợp chất raxemic này có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng riêng rẽ, ví dụ, bằng cách sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng, để thu được một số ví dụ về các hợp chất trung gian số 1a và 1b trong sơ đồ 1.



Việc điều chế hợp chất số 1 trong sơ đồ 1, trong đó Z là gốc pyrimidin-1,3-dion được thế, có thể đạt được bằng cách sử dụng phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 8, theo quy trình chung được Cao, J. và các đồng tác giả báo cáo (*Synthetic Commun.*, 39:205 (2009)). Hợp chất số 23 có thể được điều chế bằng cách cho p-methoxybenzylamin, metyl acrylat phản ứng với phenyl hypobromoselenoit. Hợp chất này có thể được cho phản ứng với aryl isoxyanat thích hợp số 24 (có thể được điều chế từ anilin số 7 được thể hiện trong sơ đồ 4, bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học) để thu được dihydropyrimidin-1,3-dion được thế số 25. Việc xử lý hợp chất này bằng chất oxy hóa như hydro peroxit có thể tạo ra pyrimidin-1,3-dion được thế số 26. Việc loại nhóm p-methoxybenzyl của hợp chất

số 26 có thể đạt được bằng cách sử dụng một số phương pháp được báo cáo trong các tài liệu hoá học, ví dụ, bằng cách xử lý bằng hỗn hợp gồm axit triflometansulfonic và axit trifloaxetic (như được báo cáo bởi Wu, F. et al., *J. Org. Am. Chem.*, 69:9307 (2004)). Pyrimidin-1,3-dion số 27 thu được có thể được cho phản ứng với axit aryl boronic như axit 4-flobenzenboronic, ví dụ, bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả bởi Jacobsen, M.F. et al. (*J. Org. Am. Chem.*, 71:9183 (2006)) để tạo ra hợp chất số 28 (trong đó Ar là 4-flophenyl). Sau đó, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành boronat este số 29, là ví dụ về hợp chất số 1 trong sơ đồ 1, bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trên đây.

Hợp chất số 2 được thể hiện trên sơ đồ 1, được sử dụng trong quá trình điều chế các hợp chất có công thức (I), có thể được điều chế bằng các quy trình được thể hiện trên sơ đồ 9. Axit 2-aminobenzoic được thể số 30 (đã biết trong các tài liệu chuyên ngành, hoặc được điều chế bằng các quy trình đã biết trong các tài liệu chuyên ngành) có thể được chuyển hóa thành axit 2-hydrazinylbenzoic tương ứng số 31 dưới dạng muối của axit clohydric bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu, ví dụ, bằng cách biến đổi thành muối diazoni tương ứng bằng cách xử lý bằng natri nitrit trong dung dịch nước axit clohydric, tiếp theo khử bằng thiếc(II) clorua. Phản ứng giữa hợp chất số 31 và etyl 3-oxoxyclohexancarboxylat số 32 (có thể được điều chế từ etyl 3-hydroxybenzoat; xem, ví dụ, bài báo Hirsch, J. et al., *J. Org. Am. Chem.*, 51:2218 (1986)) trong dung môi thích hợp với chất xúc tác thích hợp, ví dụ, etanol với axit clohydric, toluen với axit p-toluensulfonic hoặc axit trifloaxetic, hoặc axit axetic (trong trường hợp này dung môi cũng có thể dùng làm chất xúc tác), có thể thu được dẫn xuất tetrahydrocarbazol tương ứng số 33. Phản ứng này thường được biết dưới dạng tổng hợp indol Fischer, và đã biết trong các tài liệu hoá học (ví dụ, xem Kamata, J. et al., *Am. Chem. Pharm. Bull.*, 52:1071 (2004)). Theo cách khác, tổng hợp indol Fischer có thể được thực hiện theo hai bước liên tiếp: hợp chất số 31 có thể phản ứng với hợp chất số 32 trong các điều kiện thích hợp (như trong dung môi thích hợp như etanol hoặc toluen, tùy ý với chất xúc tác thích hợp như axit p-toluensulfonic) để tạo ra hợp chất trung gian hydrazon, hợp chất này có thể được tách và sau đó, được cho phản ứng tiếp dưới các điều kiện thích hợp (ví dụ, etanol với axit clohydric, axit axetic với kẽm clorua, hoặc toluen với axit trifloaxetic) để thu được hợp chất số 33.



Axit carboxylic số 33 có thể được chuyển hóa thành carboxamid tương ứng số 34 bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học, ví dụ, bằng cách chuyển hóa hợp chất số 33 thành clorua axit bằng cách xử lý bằng oxalyl clorua hoặc thionyl clorua, tiếp theo xử lý bằng amoniac; hoặc bằng cách xử lý hợp chất số 33 bằng amoniac với sự có mặt của chất ghép cặp như carbodiimít, hoặc hỗn hợp gồm N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimít hydroclorua và 1-hydroxybenzotriazol hoặc 1-hydroxy-7-azabenzotriazol. Việc chuyển hóa tetrahydrocarbazol số 34 thành carbazol tương ứng số 35 có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất số 34 bằng chất oxy hóa như 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon trong dung môi thích hợp.

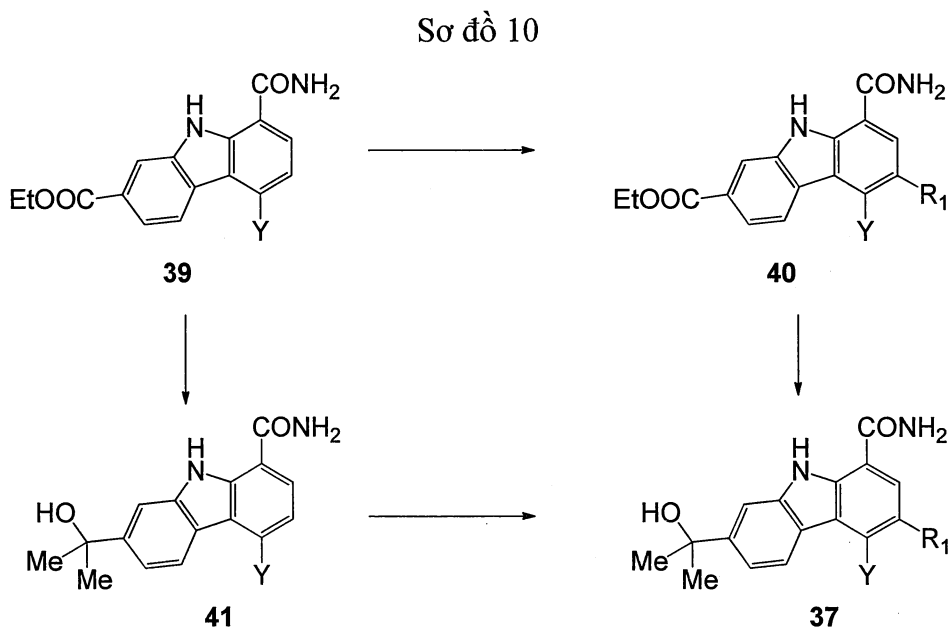
Theo cách khác, thứ tự của các bước tạo ra amit và oxy hóa có thể được đảo để chuyển hóa hợp chất số 33 thành hợp chất số 35. Do đó, hợp chất số 33 có thể được oxy hóa bằng cách sử dụng quy trình đã được mô tả trên đây, hoặc quy trình tương tự, để thu được hợp chất tương ứng số 36. Sau đó, axit carboxylic của hợp chất này có thể được chuyển hóa thành amit bậc một tương ứng, cũng bằng cách sử dụng

quy trình đã được mô tả trên đây hoặc quy trình tương tự, để thu được hợp chất tương ứng số 35.

Việc chuyển hóa hợp chất số 35 thành carbazolcarboxamit được thể carbinol bậc ba tương ứng số 37 (là ví dụ về hợp chất 2 trong sơ đồ 1) có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu hoá học, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất số 35 bằng chất phản ứng như metyllithi, metylmagie bromua hoặc metylmagie clorua. Theo cách khác, việc chuyển hóa hợp chất số 34 thành tetrahydrocarbazol carboxamit được thể carbinol bậc ba tương ứng số 38 (là một ví dụ khác của hợp chất 2 trong sơ đồ 1) có thể được thực hiện bằng quy trình tương tự.

Các hợp chất số 33, 34 và 38 chứa tâm không đối xứng, và do đó, tồn tại dưới dạng hai chất đồng phân đối ảnh. Việc điều chế hợp chất số 33, 34 và 38 như được thể hiện trên sơ đồ 9 tạo ra các sản phẩm raxemic, các sản phẩm này có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) như được thể hiện trên sơ đồ 1. Theo cách khác, các hợp chất số 33, 34 và 38 có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng.

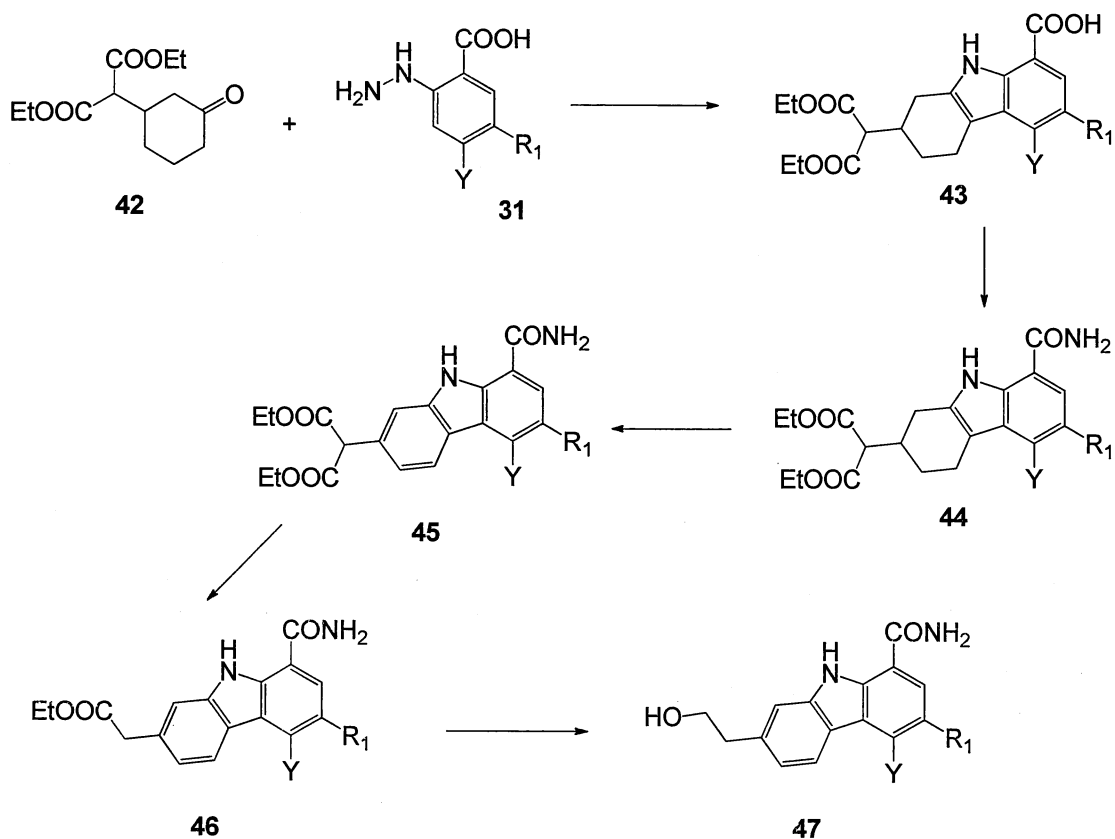
Một số hợp chất số 2 trong sơ đồ 1, được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I), cũng có thể được điều chế bằng các quy trình được thể hiện trên sơ đồ 10. Hợp chất số 39, được điều chế từ axit 2-hydrazinylbenzoic thích hợp như được thể hiện trên sơ đồ 9 (xem patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian số 48-1) có thể được xử lý bằng chất halogen hóa thích hợp để thu được hợp chất số 40, trong đó R_1 là nguyên tử halogen. Ví dụ, việc xử lý hợp chất số 39 bằng chất clo hóa như N-closuxinimit có thể thu được hợp chất số 40 trong đó R_1 là Cl, và việc xử lý hợp chất số 39 bằng chất flo hóa như 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafloroborat) [SELECTFLUOR®] có thể thu được hợp chất số 40 trong đó R_1 là F. Sau đó, việc xử lý hợp chất số 40 bằng metyllithi hoặc metylmagie halogenua như đã được mô tả trong sơ đồ 9 có thể thu được hợp chất số 37 trong đó R_1 là F hoặc Cl (là các ví dụ về hợp chất số 2 trong sơ đồ 1).



Hợp chất số 37 trong đó R₁ là CN có thể được điều chế bằng quy trình thay thế, cũng được thể hiện trên sơ đồ 10. Hợp chất số 41, có thể được điều chế từ hợp chất số 39 (xem patent Mỹ số 8,084,620, ví dụ 73-2) có thể được xử lý bằng chất iot hóa như N-iodosuccinimide để thu được hợp chất số 37 trong đó R₁ là I. Hợp chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất số 37 trong đó R₁ là CN (ví dụ về hợp chất số 2 trong sơ đồ 1), ví dụ, bằng cách xử lý bằng kẽm xyanit với sự có mặt của chất xúc tác như tetrakis(triphenylphosphin)paladi.

Một ví dụ khác về việc điều chế hợp chất số 2 trong sơ đồ 1 được thể hiện trên sơ đồ 11. Bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong sơ đồ 9 và các quy trình tương tự, xeton số 42 (có thể được điều chế bằng cách cho diethyl malonat phản ứng với xyclohex-2-enon, bằng một số phương pháp đã được báo cáo trong các tài liệu) có thể được cho phản ứng với axit hydrazinylbenzoic số 31 để thu được hợp chất số 43, sau đó, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất số 44 và tiếp theo thành hợp chất số 45 bằng các phương pháp được mô tả trên đây trong sơ đồ 9. Bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu, ví dụ, gia nhiệt bằng natri clorua và nước trong dung môi thích hợp như dimetyl sulfoxit, hợp chất số 45 có thể được chuyển hóa thành hợp chất số 46. Sau đó, gốc este của hợp chất số 46 có thể được khử thành carbinol bằng các quy trình đã biết trong các tài liệu, ví dụ, bằng cách xử lý bằng lithi borohydrua, để thu được hợp chất số 47, là ví dụ về hợp chất số 2 trong sơ đồ 1.

Sơ đồ 11

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các hợp chất theo sáng chế, và các hợp chất trung gian dùng trong quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng các quy trình được thể hiện trong các ví dụ dưới đây và các quy trình có liên quan. Các phương pháp và điều kiện dùng trong các ví dụ này, và các hợp chất thực tế điều chế được trong các ví dụ này, không giới hạn phạm vi của sáng chế, nhưng được dự định để thể hiện cách mà các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế. Các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng dùng trong các ví dụ này, khi không điều chế được bằng quy trình được mô tả trong bản mô tả này, nói chung là có bán trên thị trường, hoặc được thông báo trong các tài liệu hoá học, hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong các tài liệu hoá học. Sáng chế còn được xác định thêm trong phần ví dụ sau. Cần phải hiểu rằng các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Từ phần bản luận trên đây và các ví dụ thực hiện sáng chế, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định các dấu hiệu cơ bản của sáng chế, và không vượt quá phạm vi của sáng chế, có thể thực hiện các thay đổi và các cải biến khác nhau để làm cho sáng chế phù hợp với các mục đích sử dụng và

các điều kiện khác nhau. Kết quả là, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ minh họa được đưa ra dưới đây trong bản mô tả này, mà được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trong các ví dụ được đưa ra, cụm từ "được làm khô và được cô" nói chung chỉ việc làm khô dung dịch trong dung môi hữu cơ bằng natri sulfat hoặc magie sulfat, tiếp theo lọc và loại dung môi ra khỏi phần dịch lọc (nói chung dưới áp suất giảm và ở nhiệt độ thích hợp với độ ổn định của nguyên liệu đang được điều chế).

Sắc ký cột nói chung đã được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký nhanh (Still, W.C. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)), hoặc bằng hộp silicagel được nhồi trước bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký áp suất trung bình Isco (Teledyne Corporation), rửa giải bằng dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được chỉ ra. Sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography - HPLC) điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng cột pha đảo (Waters SunFire C₁₈, Waters XBridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS hoặc các cột tương tự) có kích thước thích hợp với lượng nguyên liệu đang được tách, nói chung rửa giải bằng gradien metanol hoặc axetonitril trong nước với nồng độ tăng dần, cũng chứa 0,05% hoặc 0,1% axit trifloaxetic hoặc 10 mM amoni axetat, ở tốc độ rửa giải thích hợp với kích thước cột và việc tách cần đạt được. Việc tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân atrop được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện đã được mô tả đối với các trường hợp riêng. Dữ liệu phổ khối thu được bằng cách sắc ký lỏng-phổ khối bằng cách ion hóa bằng phun điện tử.

Dữ liệu nhiễu xạ tia x tinh thể đơn đã được thu trên hệ Bruker-AXS APEX2 CCD bằng cách chiếu xạ Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Việc chỉ số hóa và xử lý dữ liệu cường độ đo được thực hiện bằng gói phần mềm/dãy chương trình APEX2 (xem APEX2 User Manual, v1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 USA). Khi được chỉ ra, các tinh thể được làm lạnh trong dòng lạnh của máy làm lạnh Oxford Cryosystems cryostream (Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986)) trong khi thu dữ liệu. Các cấu trúc được giải bằng các phương pháp trực tiếp và được lọc dựa vào phản xạ quan sát được bằng cách sử dụng gói tinh thể học SHELXTL (xem APEX2 User Manual, v1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 USA). Các tham số nguyên tử thu được (tọa độ và yếu tố nhiệt độ) được lọc thông qua bình phương nhỏ nhất của ma trận đầy đủ. Hàm được làm giảm đến mức tối thiểu trong quá trình lọc là $\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2$. R được xác định là $\Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$ trong khi $R_w = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma w]$

$[\text{Fo}]^2]^{1/2}$ trong đó w là sai số dựa trên hàm lấy trọng số thích hợp trong các cường độ quan sát được. Bản đồ khác biệt được kiểm tra ở tất cả các giai đoạn lọc. Hydro được đưa vào các vị trí lý được tương hóa bằng các yếu tố nhiệt độ đẳng hướng, nhưng không làm thay đổi các tham số của hydro. Tham số ô đơn vị được thu theo quy trình được mô tả trong Stout et al., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan (1968).

Các tên hóa học được xác định bằng cách sử dụng ChemDraw® Ultra, phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft). Các từ viết tắt sau được sử dụng:

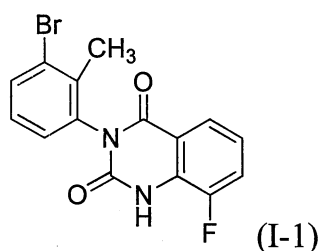
CÁC TỪ VIẾT TẮT

CDI	carbonyldiimidazol
DCM	diclometan
DIEA	diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
DSC	phép đo nhiệt lượng quét vi sai
DTT	dithiotreitol
EDC	1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etyl-carbodiimit hydroclorua
EDTA	etylendiamin tetraaxetat
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
g	gam
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HOBT	1-hydroxybenzotriazol hydrat
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
IPA	isopropanol
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
min	phút
mmol	milimol
NBS	N-bromosucxinimit
NCS	N-closucxinimit

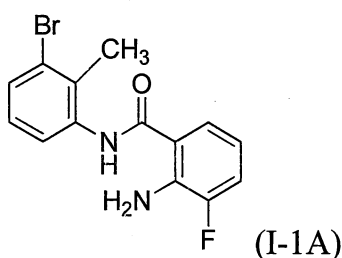
NMP	N-metylpyrolidinon
t-butyl	butyl bậc ba
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Hợp chất trung gian số 1

3-(3-Bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hợp chất trung gian số 1A: 2-Amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit



Phương pháp 1: Dung dịch chứa 8-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (2,00 g, 11,04 mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (4,11 g, 22,08 mmol) trong dioxan (20 ml) trong bình phản ứng được đậy kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 4 ngày. Hỗn hợp đã nguội được xử lý bằng dung dịch nước K₂CO₃ 10% và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM 3 lần, và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng ete để thu được chất rắn màu xám (2,50 g). Nước cái được cô và cặn được nghiền lần nữa bằng ete để thu được chất rắn màu xám (230 mg). Hai chất rắn này được gộp lại để tạo ra 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit dưới dạng chất rắn màu xám (2,73 g, hiệu suất 78%). Phổ khối *m/z* 323, 325 (M+H)⁺.

Phương pháp 2. Hỗn dịch chứa 8-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (3,00 g, 16,6 mmol) trong xylen (50 ml) được xử lý bằng 3-bromo-2-metylanilin (3,08 g, 16,6 mmol) và được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 6 h, hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn dịch thu được được pha loãng bằng

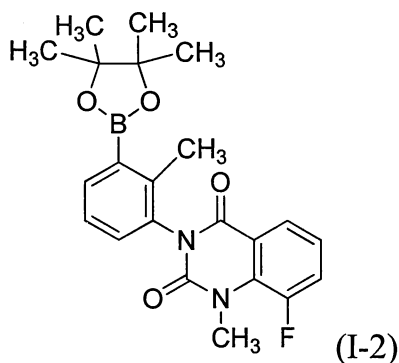
hexan và kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và để khô trong không khí để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (4,50 g, hiệu suất 84%). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,69 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,73-6,64 (m, 1H), 5,69 (br. s., 2H), 2,44 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 1:

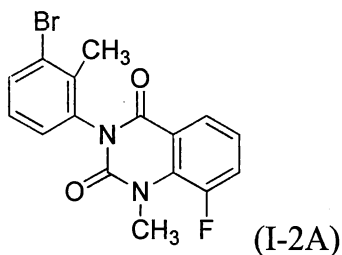
Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit (5,70 g, 17,6 mmol) trong THF (100 ml) được xử lý bằng bis(triclometyl) cacbonat (triphosgen) (6,28 g, 21,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi ngừng thoát khí. Pha hữu cơ tách được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng ete để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (6,00 g, hiệu suất 97%). Phổ khối m/z 349, 351 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,59 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 2

8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hợp chất trung gian số 2A: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



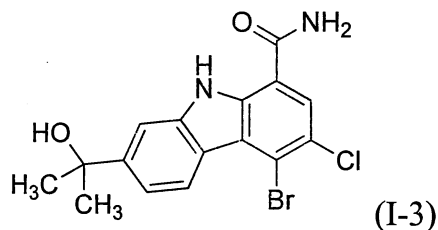
Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 1] (4,80 g, 13,8 mmol) trong DMF (25 ml) được xử lý bằng Cs_2CO_3 (13,4 g, 41,2 mmol). Hỗn dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và xử lý từng giọt (nhưng nhanh chóng) bằng iodometan (4,30 ml, 68,7 mmol) và khuấy nhanh ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và nước (200 ml). Pha hữu cơ được tách ra và rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó, làm khô và cô để thu được 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-flo-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng bột như thủy tinh màu nâu vàng (4,80 g, hiệu suất 96%). Phổ khối m/z 363, 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 2:

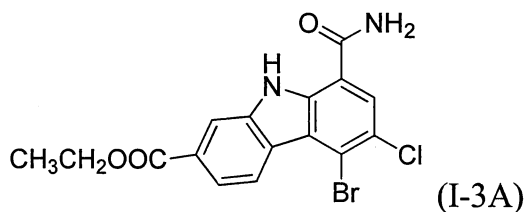
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-flo-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (4,80 g, 13,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,36 g, 17,2 mmol), kali axetat (3,89 g, 39,6 mmol) và sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,540 g, 0,661 mmol) trong dioxan (65 ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 h. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua CELITE® và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, và làm khô và cô. Cặn được đưa vào sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-50%), để thu được 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (4,61 g, hiệu suất 85%). Phổ khối m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,14-8,08 (m, 1H), 7,93 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=14,0$, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,88 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 3

4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit



Hợp chất trung gian số 3A: Ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxylat [được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian số 48-1] (0,100 g, 0,277 mmol) và NCS (được kết tinh lại từ toluen; 0,037 g, 0,277 mmol) trong CCl_4 (10 ml) và DMF (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 112 h. Hỗn hợp này được lọc, và kết tủa thu được được rửa bằng CCl_4 và làm khô qua đêm trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng hexan, sau đó, bằng EtOAc-hexan (30%, rồi 50%), để thu được ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng mịn (0,071g, hiệu suất 65%). Phổ khối m/z 395, 397, $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,77 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 4,38 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Phương pháp thay thế điều chế hợp chất trung gian số 3A:

Bổ sung NCS (36,1 g, 271 mmol) vào hỗn hợp chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxylat (90 g, 249 mmol), CCl_4 (2900 ml), và NMP (600 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 2 h. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ phòng, chất rắn được gom bằng cách lọc trong chân không. Chất rắn này được khuấy trong metanol (1l) ở nhiệt độ 60°C trong 2 h và sau đó, để nguội xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn này được gom và làm khô để thu được ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-chloro-9H-carbazol-2-carboxylat (69,5 g, 167 mmol, hiệu suất 67%) (độ tinh khiết 95%).

Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ CCl_4 . Sau đó, bổ sung nước (2 l) vào cặn NMP này. Kết tủa thu được được gom và làm khô để thu được thêm 13,7 g sản phẩm (hiệu suất 25%, độ tinh khiết 75%).

Hợp chất trung gian số 3:

Dung dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat (4,14 g, 10,5 mmol) trong THF (200 ml) được làm lạnh trong bể đá khô-axeton được xử lý từng phần trong thời gian 30 phút bằng metyllithi 1,6 M trong hexan (45,8 ml, 73,2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy nhiệt độ -78°C trong 60 phút, sau đó, được xử lý từng phần bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng nước. Tất cả các pha nước được gộp lại và chiết bằng DCM, và pha hữu cơ này được rửa bằng nước. Tất cả các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô và cô. Cặn được kết tinh từ EtOAc để thu được chất rắn. Cặn thu được từ việc cô nước cái được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn được gộp lại để thu được 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,13 g, hiệu suất 78%). Phổ khối m/z 363, 365, $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,71 (s, 1H), 8,56 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,42 (dd, $J=8,6$, 1,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H).

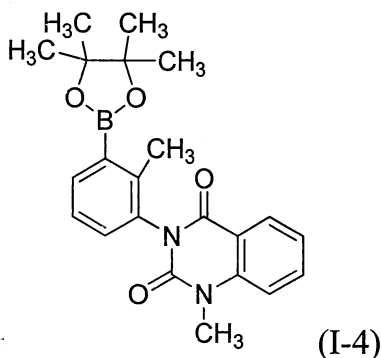
Phương pháp thay thế điều chế hợp chất trung gian số 3:

Hỗn dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat (58,56 g, 148 mmol) trong THF (700 ml) dưới khí nitơ được làm lạnh xuống nhiệt độ -15°C trong bể axeton-đá khô. Hỗn hợp này được xử lý từng giọt bằng dung dịch metylmagie clorua 3 M trong THF (395 ml, 1,19 mol) ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì trong khoảng từ -15°C đến -10°C . Sau 5 h, hỗn hợp này được rót vào 3 bình, mỗi bình chứa khoảng 1,5 l đá nghiền và 500 ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được gộp với chất thu được từ hai mẻ bổ sung, một mẻ bắt đầu từ 146 mmol ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat và mẻ kia bắt đầu từ 142 mmol ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-9H-carbazol-2-carboxylat, và được khuấy trong 1 h trong axeton (250 ml). Kết tủa được gom bằng cách lọc,

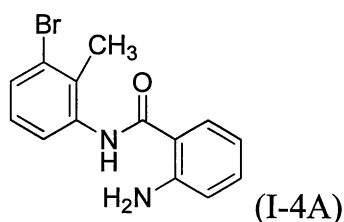
rửa bằng hexan và làm khô để thu được 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn (134,56 g). Phần dịch lọc được cô và cặn được khuấy lần nữa trong 1 h trong axeton, tạo ra kết tủa, kết tủa này được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được thêm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn (7,36 g) trong tổng số 141,92 g (hiệu suất 88%). Phần dịch lọc thu được từ lần lọc thứ hai được gộp với chất không tinh khiết thu được từ mẻ kia và được sắc ký cột trên silicagel (2 x 1,5 kg), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 40-100%), tạo ra sản phẩm bổ sung.

Hợp chất trung gian số 4

1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hợp chất trung gian số 4A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamid



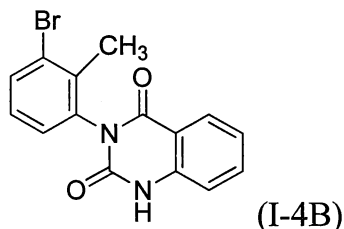
Phương pháp 1. Dung dịch chứa axit 2-aminobenzoic (5,00 g, 36,5 mmol) và thionyl clorua (8,68 g, 72,9 mmol) trong toluen (50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 phút. Hỗn hợp này được cô *trong chân không*, và cặn được tạo hỗn dịch trong THF (50 ml), làm lạnh trong bể nước đá và xử lý bằng 3-bromo-2-metylanilin (20,35 g, 109 mmol). Hỗn dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp đã nguội được xử lý bằng dung dịch nước K₂CO₃ 10% (50 ml), khuấy mạnh trong 15 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được 2-amino-N-

(3-bromo-2-metylphenyl) benzamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,70 g, hiệu suất 42%). Phổ khối m/z 305, 307 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,72 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,54 (dd, $J=8,3$, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,15 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 5,59 (br. s., 2H), 2,45 (s, 3H).

Phương pháp 2. Hỗn dịch chứa 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (5,00 g, 30,7 mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (5,70 g, 30,7 mmol) trong xylen (50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 h. Dung môi được loại bỏ bằng cách cất và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,30 g, hiệu suất 24%).

Phương pháp 3. Hỗn dịch chứa 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (10,00 g, 61,3 mmol) trong DMF (150 ml) được xử lý bằng 3-bromo-2-metylanilin (13,69 g, 73,6 mmol) và được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Toàn bộ hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất rắn màu xám và các lớp của phần dịch lọc được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamit dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (1,1 g, hiệu suất 6%). Dung môi rửa giải thứ hai chảy ra khỏi cột thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 4B] dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (3,4 g, hiệu suất 17%).

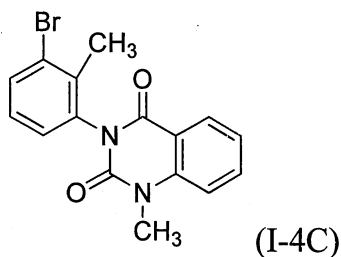
Hợp chất trung gian số 4B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamit (2,00 g, 6,55 mmol) trong THF (50 ml) được xử lý bằng bis(triclorometyl)carbonat[triphosgen] (2,92 g, 9,83 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 phút. Hỗn hợp đã nguội được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sau đó, bằng nước, làm khô

và cô. Cặn được nghiền bằng DCM để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được gom bằng cách lọc. Cặn thu được từ quá trình cô phần dịch lọc được nghiền bằng DCM để thu được chất rắn màu trắng bổ sung, chất rắn này được gom bằng cách lọc. Hai chất rắn này được gộp lại để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (2,10 g, hiệu suất 97%). Phổ khối m/z 331, 333 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,07 (dd, $J=7,92, 1,32$ Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). ¹H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 9,38 (br. s., 1H), 8,19 (dd, $J=7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 3H), 7,04-6,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 4C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hỗn dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (23,02 g, 69,5 mmol) và Cs₂CO₃ (34,0 g, 104 mmol) trong DMF (70 ml) đã làm lạnh trong bể nước đá được xử lý từng phần bằng iodometan (5,22 ml, 83 mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Kết tủa tạo ra được gom bằng cách lọc. Chất rắn gom được rửa bằng nước và làm khô qua đêm trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Pha hữu cơ của phần dịch lọc được tách ra, rửa 3 lần bằng dung dịch nước LiCl 10%, sau đó, rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn này được gộp lại để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (15,56 g, hiệu suất 92%). Phổ khối m/z 345, 347 ($M+H$)⁺.

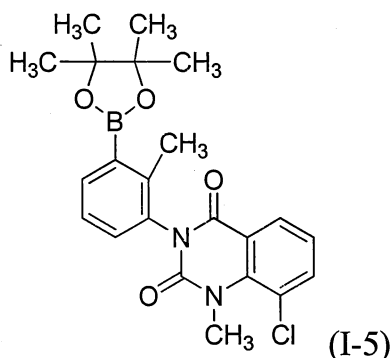
Hợp chất trung gian số 4:

Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (36,39 g, 105 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (40,2 g, 158 mmol), sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (4,30 g, 5,27 mmol) và kali axetat

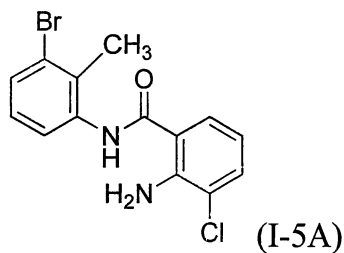
(31,0 g, 316 mmol) trong dioxan (500 ml) và DMSO (50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 h. Sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) bổ sung (1,47 g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thêm 6 h nữa. Hỗn hợp đã nguội được lọc qua CELITE® và phần dịch lọc được cô. Cặn được pha loãng bằng EtOAc, lắc với nước, và cả hai pha được lọc qua CELITE® để loại bỏ kết tủa màu đen. Pha hữu cơ của phần dịch lọc được tách ra, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hai cột 330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-100%). Chất rắn thu được được nghiền bằng EtOAc để thu được chất rắn, chất rắn này được gom bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và kết tinh từ EtOAc để thu được chất rắn bổ sung. Nước cái từ quá trình kết tinh này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-50%), để thu được chất rắn bổ sung. Ba chất rắn được gộp lại để thu được 1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (21,2 g, hiệu suất 51%). Phổ khối m/z 393 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, δ) 8,35 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J=8,5, 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 5

8-clo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

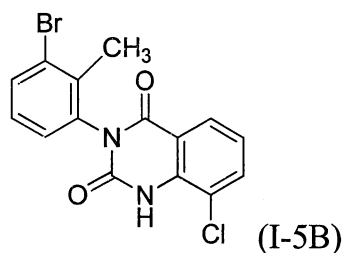


Hợp chất trung gian số 5A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-clobenzamit



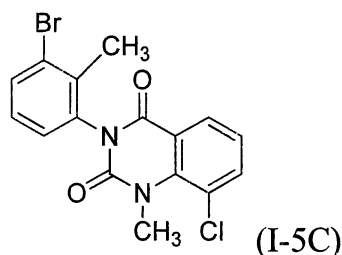
Hỗn dịch chứa 8-clo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (4,00 g, 20,3 mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (5,65 g, 30,4 mmol) trong xylen (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 h. Hỗn hợp đã nguội tạo ra kết tủa màu vàng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng hexan, và kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-clobenzamit dưới dạng chất rắn màu vàng (6,28 g, hiệu suất 91%). Phổ khối m/z 339, 341 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,15 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,12 (br. s., 2H), 2,44 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 5B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-cloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-clobenzamit (780 mg, 2,30 mmol) trong THF (20 ml) được xử lý bằng bis(triclometyl) cacbonat (1,02 g, 3,45 mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 25-50%), để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-cloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg, hiệu suất 95%). Phổ khối m/z 365, 367 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 5C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-clo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-cloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,45 g, 3,97 mmol) trong DMF (15 ml) được xử lý bằng Cs_2CO_3 (3,88 g, 11,9 mmol) và iometan (2,48 ml, 39,7 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và hỗn hợp gồm EtOAc và hexan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-40%), để thu được 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-clo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, hiệu suất 81%). Phổ khối m/z 379, 391 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

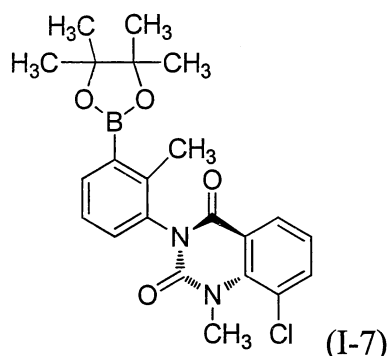
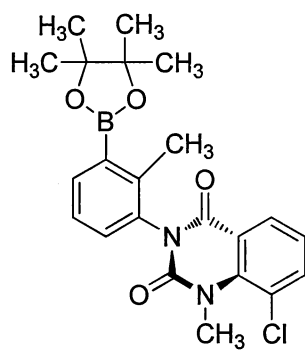
Hợp chất trung gian số 5:

Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-clo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,14 g, 3,00 mmol) trong dioxan (20 ml) được xử lý bằng 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,915 g, 3,60 mmol), kali axetat (0,884 g, 9,01 mmol), và sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,123 g, 0,150 mmol). Hỗn hợp này được đậy kín trong lọ phản ứng chịu áp suất và gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua CELITE®, và phần dịch lọc được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-50%), để thu được 8-clo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,00 g, hiệu suất 78%). Phổ khối m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,23 (dd, $J=7,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=7,9$, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 15H).

Các hợp chất trung gian số 6 và 7

8-clo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (I-6), và

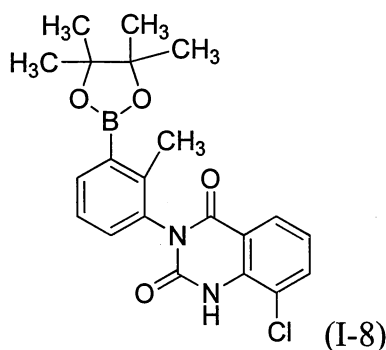
8-clo-1-metyl-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (I-7)



Mẫu gồm 8-clo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion raxemic [hợp chất trung gian số 5] được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: Regis WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 17 mg/ml trong MeOH-MeCN (1:1). Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh S, 8-clo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 6]. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh R, 8-clo-1-metyl-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 7]. Phổ khối và ¹H NMR của mỗi chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng là giống như của hợp chất trung gian số 5.

Hợp chất trung gian số 8

8-clo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

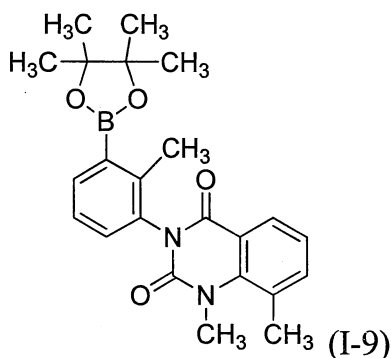


Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-cloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 5B] (1,00 g, 2,74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,833 g, 3,28 mmol), kali axetat (0,805 g, 8,21 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,112 g, 0,137 mmol) trong dioxan (20 ml)

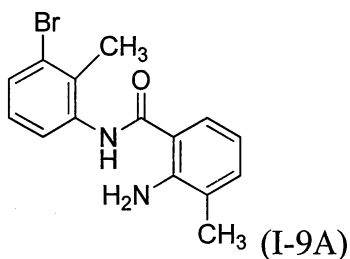
được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 8 h. Hỗn hợp đã nguội được lọc, cô, và cặn được phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-DCM (gradient từ 0-10%), để thu được 8-clo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (782 mg, hiệu suất 58%). Phổ khối m/z 413 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 9

1,8-dimetyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



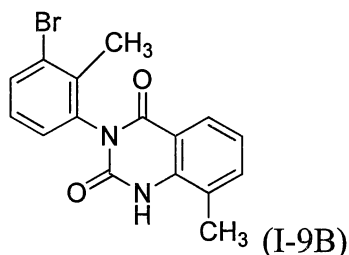
Hợp chất trung gian số 9A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metylbenzamid



Hỗn hợp gồm thionyl clorua (3,15 g, 26,5 mmol) và axit 2-amino-3-metylbenzoic (2,00 g, 13,23 mmol) trong THF (50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp đã nguội được cô và cặn được kết hợp với 3-bromo-2-metylanilin (4,92 g, 26,5 mmol) trong THF (50 ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 h. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ ntrng phòng, xử lý bằng dung dịch nước K₂CO₃ 10% và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được chiết 3 lần bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-20%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metylbenzamid dưới dạng chất rắn màu vàng (1,71g, hiệu suất 40%). Phổ khối m/z

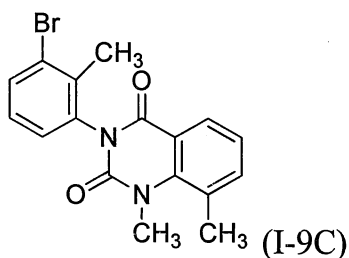
319, 321 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,14 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,70 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 5,67 (br. s., 2H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 9B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metylbenzamid (1,71 g, 5,36 mmol) và triphosgen (2,07 g, 6,96 mmol) trong THF (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp này được làm lạnh trên bể nước đá và xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Việc khuấy được tiếp tục cho đến khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp thu được được chiết 3 lần bằng DCM. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng ete để thu được chất rắn màu trắng, được gom bằng cách lọc. Quá trình nghiền thứ hai phần dịch lọc đã cô thu được chất rắn bổ sung, được gom bằng cách lọc. Phần dịch lọc từ quá trình này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được chất rắn bổ sung. Ba chất rắn này được gộp lại để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (1,69 g, hiệu suất 91%). Phổ khối *m/z* 345, 347 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ 8,07 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 9C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1,8-dimetylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (470 mg, 1,36 mmol) và Cs_2CO_3 (1,33 g, 4,08 mmol) trong DMF (8 ml) được xử lý bằng iodometan (0,85 ml, 13,6 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và hai phần dung dịch nước LiCl 10%. Pha nước gộp lại được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước LiCl 10% và nước, làm khô và cô thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1,8-dimetylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion không tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (510 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 359, 361 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

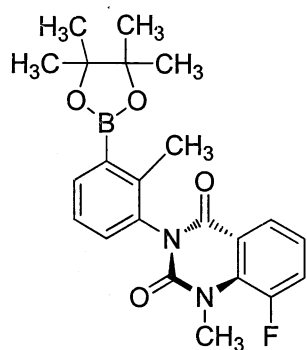
Hợp chất trung gian số 9:

Bằng cách sử dụng quy trình giống như đã được mô tả để điều chế hợp chất trung gian số 2, 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1,8-dimetylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (489 mg, 1,36 mmol) được chuyển hóa thành 1,8-dimetyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (410 mg, hiệu suất 74%). Phổ khối m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

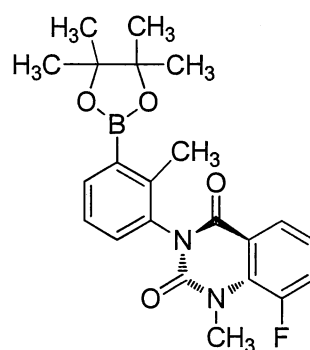
Các hợp chất trung gian số 10 và 11

8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (I-10), và

8-flo-1-metyl-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (I-11)



(I-10)



(I-11)

Mẫu của 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion raxemic [hợp chất trung gian số 2] được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: (R,R)-WHELK-O® 1 (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO_2 -MeOH (70:30) ở tốc độ 200 ml/phút, 100 bar, 30°C; chế phẩm mẫu: 97,3 mg/ml trong MeOH:DCM (1:1); tiêm;

4 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân (S), 8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối m/z 411 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,14-8,08 (m, 1H), 7,93 (dd, $J=7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=14,0, 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,88 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

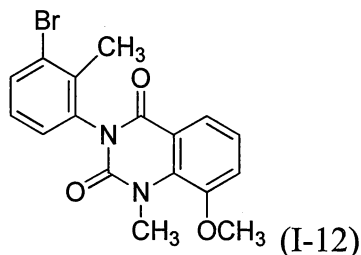
Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân (R), 8-flo-1-metyl-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 11] dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối m/z 411 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,13-8,08 (m, 1H), 7,93 (dd, $J=7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=13,9, 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,88 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Phương pháp thay thế điều chế hợp chất trung gian số 10:

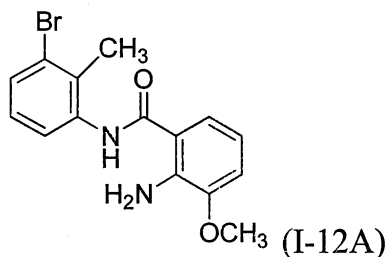
Dung dịch chứa 8-flo-3-(2-metyl-3-(S)-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 19] (40 g, 101 mmol) trong tetrahydrofuran (400 ml) được xử lý bằng xesi cacbonat (99 g, 303 mmol) và iodometan (12,6 ml, 202 mmol). Dung dịch được thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (300 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 x 150 ml). Pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng nước muối và nước, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOAc để thu được 8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (38 g, hiệu suất 92%).

Hợp chất trung gian số 12

3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxi-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

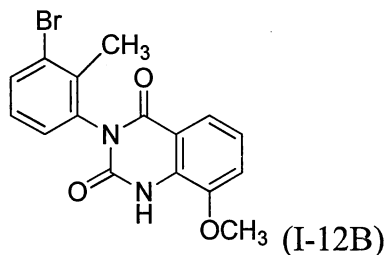


Hợp chất trung gian số 12A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metoxymetamid



Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-metylanilin (482 mg, 2,59 mmol) và 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (500 mg, 2,59 mmol) trong toluen (20 ml) được xử lý bằng dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (3,24 ml, 6,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý bằng dung dịch nước HCl 1 N và chiết 3 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước, làm khô và cô. Cặn được sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metoxymetamid dưới dạng chất rắn màu trắng (302 mg, hiệu suất 35%). Phổ khối m/z 335, 337 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,72 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,46 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,90 (dd, J=7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,88 (br. s., 2H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

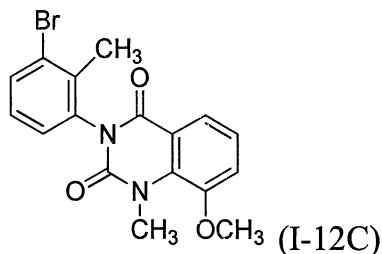
Hợp chất trung gian số 12B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metoxymetamid (302 mg, 0,901 mmol) và triphosgen (321 mg, 1,081 mmol) trong THF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và khuấy cho đến khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô

để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (339 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 361, 363 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 12C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxy-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



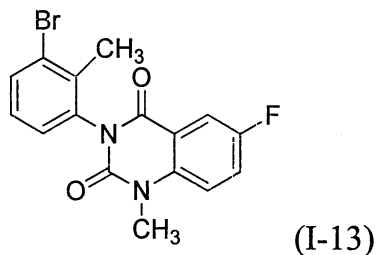
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (535 mg, 1,48 mmol), iodometan (0,185 ml, 2,96 mmol) và Cs₂CO₃ (965 mg, 2,96 mmol) trong THF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM, rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g silic oxit), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxy-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (442 mg). Phổ khối m/z 375, 377 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,90 (dd, $J=7,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 12:

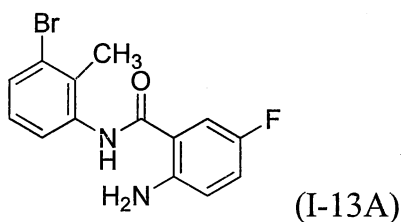
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-metoxy-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (380 mg, 1,01 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (309 mg, 1,22 mmol), kali axetat (298 mg, 3,04 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (41,4 mg, 0,051 mmol) trong dioxan (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-55%), để thu được 8-metoxy-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion có độ tinh khiết 75%, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (486 mg, hiệu suất 85%). Phổ khối m/z 423 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 13

3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

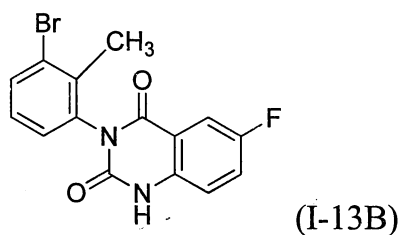


Hợp chất trung gian số 13A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-5-flobenzamit



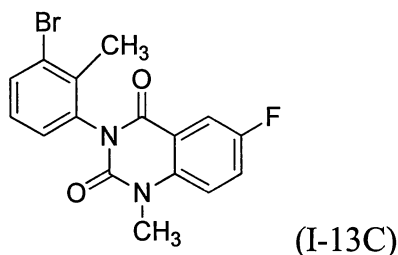
Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-metylanilin (1,50 g, 8,06 mmol) và 6-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (1,46 g, 8,06 mmol) trong toluen (40 ml) được làm lạnh trên bề nước đá và xử lý từng phần bằng dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (10,1 ml, 20,2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước HCl 1 M, và chiết 3 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước, làm khô và cô. Cặn được sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-40%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-5-flobenzamit (0,893 g, độ tinh khiết 87%, hiệu suất 30%). Phổ khối m/z 323, 325 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,54 (1 H, dd, J=8,03, 0,99 Hz), 7,48 (1 H, dd, J=9,68, 3,08 Hz), 7,33 (1 H, d, J=7,26 Hz), 7,16 (1 H, t, J=7,92 Hz), 7,04-7,12 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd, J=9,02, 4,62 Hz), 2,39 (3 H, s).

Hợp chất trung gian số 13B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-5-flobenzamid (0,893 g, 2,76 mmol) và triphosgen (0,984 g, 3,32 mmol) trong THF (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và khuấy cho đến khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng DCM để thu được chất rắn màu trắng, được tách bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và được sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-80%), để thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn được gộp lại để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (845 mg, hiệu suất 87%). Phổ khối m/z 349, 351 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 13C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (742 mg, 2,13 mmol), iodometan (0,159 ml, 2,55 mmol) và Cs_2CO_3 (1,039 g, 3,19 mmol) trong THF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM và rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước, làm khô và cô để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (742 mg, hiệu suất 96%). Phổ khối m/z 363, 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

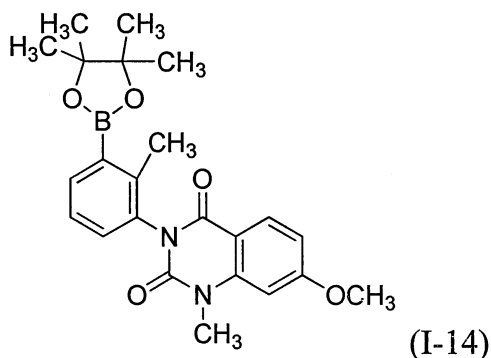
Hợp chất trung gian số 13:

Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (742 mg, 2,04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (623 mg, 2,45 mmol), kali axetat (602 mg, 6,13 mmol) và sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (83 mg, 0,102 mmol) trong dioxan (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient

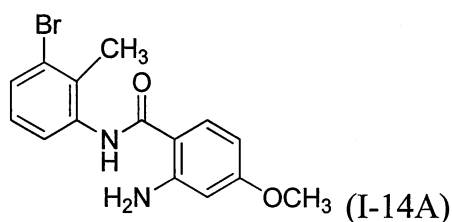
từ 0-40%), để thu được 6-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (866 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 411 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 14

7-metoxy-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

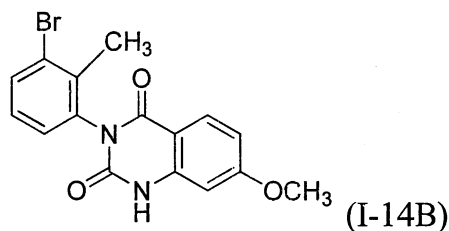


Hợp chất trung gian số 14A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-metoxybenzamidit



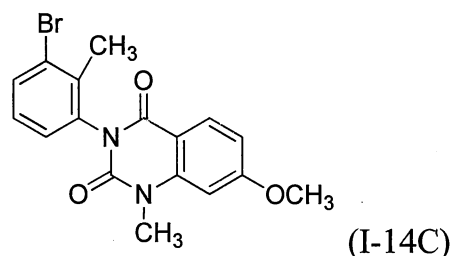
Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-metylanilin (482 mg, 2,59 mmol) 7-metoxy-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (500 mg, 2,59 mmol) trong toluen (20 ml) được xử lý bằng dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (3,24 ml, 6,48 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được xử lý bằng dung dịch nước HCl 1 M, chiết 3 lần bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được hỗn hợp gồm 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-metoxybenzamidit và 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxyquinazolin-2,4(1H,3H)-dion theo tỷ lệ 4:1 (592 mg). Phổ khối m/z 335, 337 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 14B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-metoxycarbazol (596 mg, 1,78 mmol) và triphosgen (633 mg, 2,13 mmol) trong THF (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và khuấy cho đến khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (440 mg, hiệu suất 68%). Phổ khối m/z 361, 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 14C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxi-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



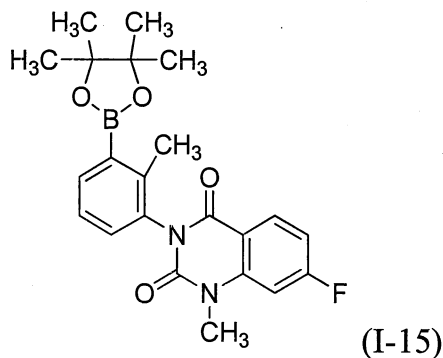
Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (440 mg, 1,22 mmol) trong THF (30 ml) được xử lý bằng iodometan (303 mg, 2,13 mmol) và Cs_2CO_3 (869 mg, 2,67 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó, được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM và rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước, làm khô và cô thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxi-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (502 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 375, 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=7,9$, 1,3 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,88 (dd, $J=8,8$, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 14:

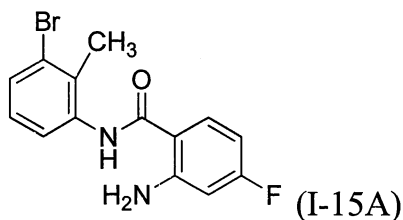
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-metoxi-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (390 mg, 1,04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (317 mg, 1,25 mmol), kali axetat (306 mg, 3,12 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (42,4 mg, 0,052 mmol) trong dioxan (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 10-55%), để thu được 7-metoxi-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (504 mg, độ tinh khiết 76%, hiệu suất 87%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 423 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian số 15

7-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



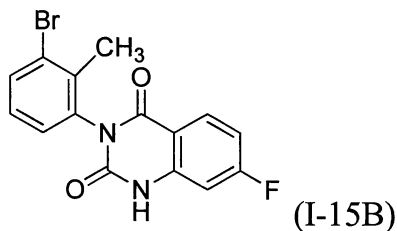
Hợp chất trung gian số 15A: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-flobenzamit



Hỗn hợp gồm 7-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (5,00 g, 27,6 mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (5,14 g, 27,6 mmol) trong xylen (50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 h. Hỗn hợp đã nguội được lọc. Chất rắn gom được được rửa 3 lần bằng DCM và phần dịch lọc gộp lại được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-

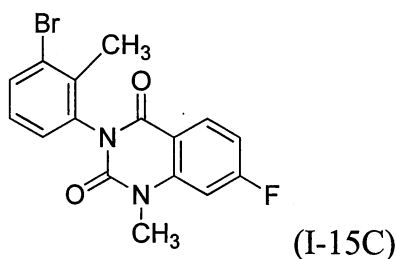
45%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-flobenzamid (3,65 g, hiệu suất 41%). Phổ khối m/z 323, 325 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,65 (1 H, d, $J=8,14$ Hz), 7,45-7,57 (3 H, m), 7,14 (1 H, t, $J=8,03$ Hz), 6,39-6,50 (2 H, m), 5,80 (2 H, br. s.), 2,43 (3 H, s).

Hợp chất trung gian số 15B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-4-flobenzamid (3,65 g, 11,3 mmol) trong THF (50 ml) được xử lý bằng triphosgen (3,69 g, 12,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó, được xử lý chậm bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và khuấy cho đến khi không quan sát thấy thoát khí nữa. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng nước, sau đó, bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (4,20 g), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 349, 351 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 15C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,70 g, 7,73 mmol), iodometan (0,580 ml, 9,28 mmol) và Cs₂CO₃ (3,78 g, 11,6 mmol) trong THF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được 3-(3-

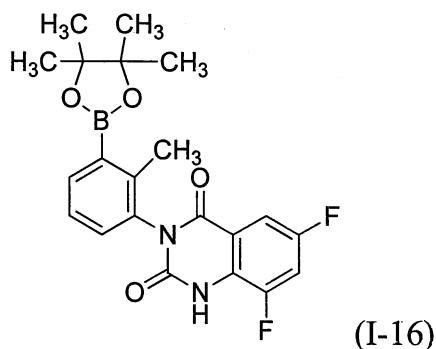
bromo-2-metylphenyl)-7-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,85 g), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 363, 365 ($M+H$)⁺, 385, 387 ($M+Na$)⁺.

Hợp chất trung gian số 15:

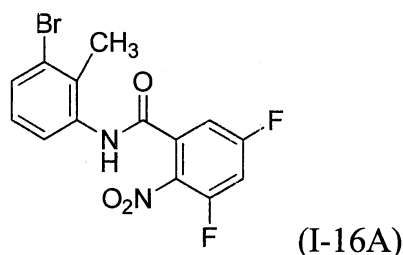
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,81 g, 7,74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,36 g, 9,28 mmol), kali axetat (1,52 g, 15,5 mmol) và sản phẩm cộng DCM $PdCl_2(dppf)$ (0,190 g, 0,232 mmol) trong dioxan (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 8 h. Sản phẩm cộng DCM $PdCl_2(dppf)$ bổ sung (0,190 g, 0,232 mmol) và kali axetat (0,80 g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thêm 7 h nữa. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước. Pha nước gộp lại được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được lọc qua CELITE® và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (220 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-40%), để thu được 7-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,76 g, hiệu suất 56%). Phổ khối m/z 411 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 16

6,8-diflo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

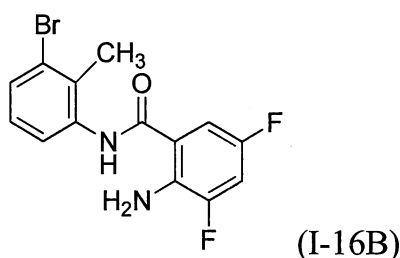


Hợp chất trung gian số 16A: N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-diflo-2-nitrobenzamidit



Dung dịch chứa axit 3,5-difluo-2-nitrobenzoic (522 mg, 2,57 mmol) trong DCM (10 ml) được xử lý bằng oxalyl clorua (0,337 ml, 3,86 mmol), sau đó, bằng DMF (3 giọt). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp này được cô và cặn được cô lại hai lần từ DCM khô. Cặn được hòa tan trong DCM (10 ml) và xử lý từng giọt bằng 3-bromo-2-metylanilin (478 mg, 2,57 mmol), tiếp theo bổ sung từng giọt TEA (0,537 ml, 3,86 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, tạo ra kết tủa màu trắng. Pha hữu cơ được tách ra, và pha nước và chất rắn màu trắng được chiết hai lần bằng DCM, sau đó, lọc. Chất rắn gom được rửa bằng nước và làm khô. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô, và cặn được nghiền bằng DCM để thu được chất rắn bổ sung. Cả hai chất rắn được kết hợp với DCM và MeOH và cô để thu được N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-difluo-2-nitrobenzamid (821 mg, hiệu suất 86%). Phổ khối m/z 371, 373 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 393, 395 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,81 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

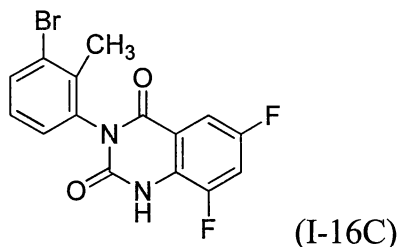
Hợp chất trung gian số 16B: 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-diflobenzamid



Hỗn hợp gồm N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-difluo-2-nitrobenzamid (821 mg, 2,21 mmol), NH_4Cl (1,18 g, 22,1 mmol) và kẽm (1,45 g, 22,1 mmol) trong MeOH (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tạo hỗn dịch trong DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Pha hữu cơ, với kết tủa không tan, được tách ra khỏi pha

nước và cô để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-diflobenzamit (760 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 341, 343 ($M+H$)⁺, 363, 365 ($M+Na$)⁺.

Hợp chất trung gian số 16C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6,8-difloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



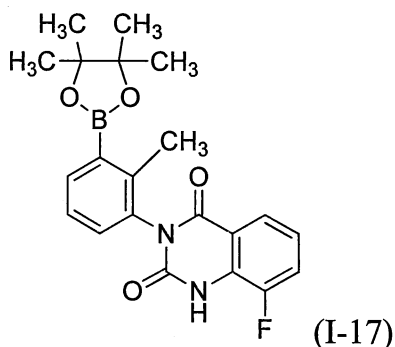
Dung dịch chứa 2-amino-N-(3-bromo-2-metylphenyl)-3,5-diflobenzamit (760 mg, 2,23 mmol) trong THF (10 ml) được xử lý từng phần bằng triphosgen (722 mg, 2,43 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút, sau đó, được xử lý từng giọt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và khuấy cho đến khi không quan sát thấy thoát khí nữa. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6,8-difloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (820 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 367, 369 ($M+H$)⁺, 389, 391 ($M+Na$)⁺.

Hợp chất trung gian số 16:

Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-6,8-difloquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,43 g, 3,89 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,29 g, 5,06 mmol), kali axetat (0,956 g, 9,74 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,159 g, 0,195 mmol) trong dioxan (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 5 h. Hỗn hợp đã nguội được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g + 12 g cột được xếp chồng), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 6,8-diflo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,20 g, hiệu suất 74%). Phổ khối m/z 415 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 17

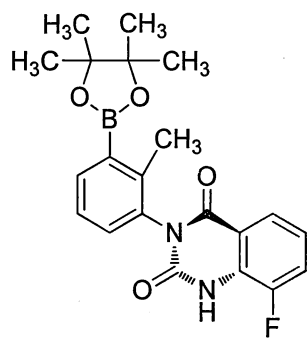
8-flo-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



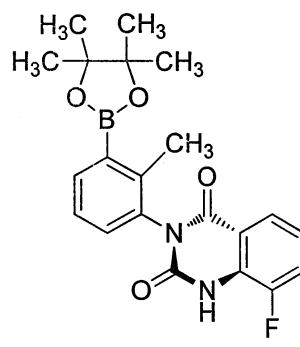
Hỗn hợp đã khuấy gồm 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 1] (0,349 g, 1,00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,305 g, 1,20 mmol), sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,041 g, 0,050 mmol) và kali axetat (0,245 g, 2,50 mmol) trong dioxan (20 ml) và DMSO (4 ml) được sục bằng khí nitơ trong 5 phút, sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (20:80) để thu được 8-flo-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (0,326 g, hiệu suất 82%). Phổ khối m/z 397 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,56 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

Các hợp chất trung gian số 18 và 19

8-flo-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (18), và
8-flo-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (19)



(I-18)

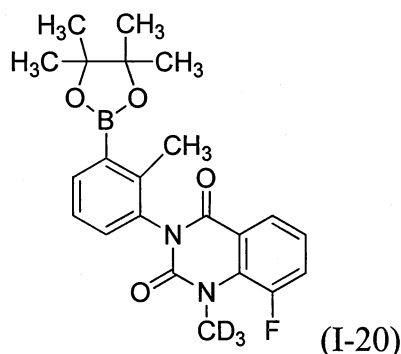


(I-19)

Mẫu chứa 8-flo-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 17] được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn như sau: cột: CHIRALCEL® OD-H (5 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 300 ml/phút, 100 bar, 40°C; chế phẩm mẫu: 103 mg/ml trong DCM-MeOH (44:56); tiêm: 5,0 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh R, 8-flo-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 18] dưới dạng chất rắn màu trắng. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh S, 8-flo-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 19] dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối và ¹H NMR của mỗi chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng là giống như của hợp chất trung gian số 17.

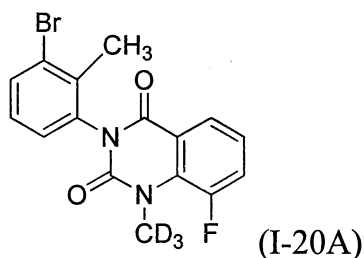
Hợp chất trung gian số 20

8-flo-1-metyl(d₃)-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



(I-20)

Hợp chất trung gian số 20A: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-flo-1-metyl(d₃)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



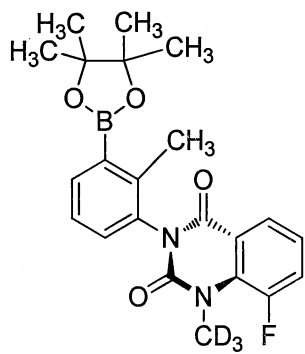
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 1] (3,00 g, 8,59 mmol) và Cs_2CO_3 (5,60 g, 17,2 mmol) trong DMF (45 ml) được xử lý bằng iodometan- d_3 (0,80 ml, 12,9 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,75 h. Hỗn hợp này được rót vào nước đang được khuấy nhanh (400 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra chất rắn dạng hỗn dịch. Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-flo-1-metyl(d_3) quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (3,05 g, hiệu suất 97%). Phổ khối m/z 366, 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 7,93 (dt, $J=7,9$, 0,7 Hz, 1H), 7,82-7,63 (m, 2H), 7,45-7,18 (m, 3H), 2,12 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 20:

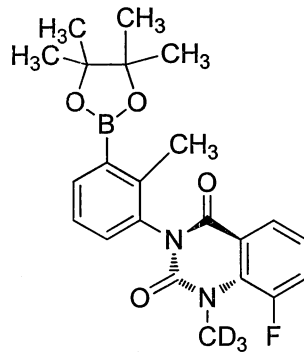
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-8-flo-1-metyl(d_3)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (3,00 g, 8,19 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,70 g, 10,7 mmol) và kali axetat (2,41 g, 24,6 mmol) trong dioxan (40 ml) được sục bằng khí argon kết hợp siêu âm trong khoảng 2 phút, sau đó, xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,335 g, 0,410 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 15,75 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua CELITE®, và chất rắn thu được được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc gộp lại được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-40%), để thu được 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (3,23 g, hiệu suất 95%). Phổ khối m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 8,14-8,07 (m, 1H), 7,93 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=13,9$, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Các hợp chất trung gian số 21 và 22

8-flo-1-metyl(d_3)-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (21), và
8-flo-1-metyl(d_3)-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (22)



(I-21)



(I-22)

Mẫu chứa 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 20] được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn như sau: cột: WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 200 ml/phút, 100 bar, 30°C; chế phẩm mẫu: 97,3 mg/ml trong MeOH:DCM (1:1); tiêm: 4 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh S, 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 21] dưới dạng chất rắn màu trắng. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân đối ảnh R, 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 22] dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối và ¹H NMR của mỗi chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng là giống như của hợp chất trung gian số 20.

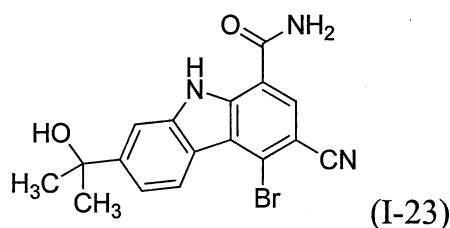
Phương pháp khác để tổng hợp 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 21]:

Dung dịch chứa 8-flo-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 19] (5,42 g, 13,7 mmol) trong THF (100 ml) được khuấy trên bề nước đá và được xử lý bằng Cs₂CO₃ (6,24 g, 19,2 mmol), sau đó, bằng iodometan- d_3 (1,02 ml, 16,4 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16,25 h. Hỗn hợp này được lọc, chất rắn được rửa bằng EtOAc, và phần dịch lọc gộp lại được cô. Cặn được hòa

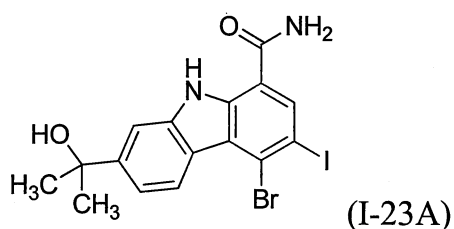
tan trong EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) quinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (5,538 g, hiệu suất 98%). Phổ khối m/z 414 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 8,11 (dq, $J=7,8$, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=13,9$, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 23

3-4-bromo-3-xyano-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit



Hợp chất trung gian số 23A: 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-iodo-9H-carbazol-1-carboxamit



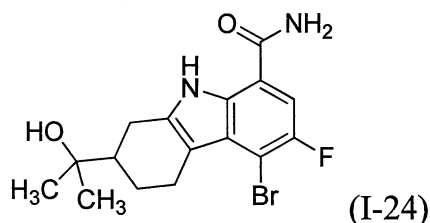
Hỗn hợp gồm 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong patent Mỹ số 8,084,620, ví dụ 73-2] (2,00 g, 5,76 mmol), N-iodosuccinimit (1,69 g, 7,49 mmol), và pyridin (1,9 ml, 23,0 mmol) trong DMF (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 2 ngày. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa hai lần bằng dung dịch nước LiCl 10% và sau đó, bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50%-65%), để thu được 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-iodo-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,609 g, hiệu suất 23%). Phổ khối m/z 473, 475 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (br. s., 1H), 7,94 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,40 (dd, $J=8,6$, 1,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), và 1,51 (s, 6H).

Hợp chất trung gian số 23:

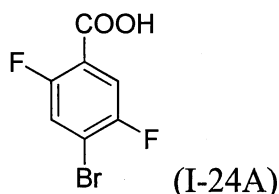
Hỗn hợp gồm 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-iodo-9H-carbazol-1-carboxamit (0,609 g, 1,29 mmol) và kẽm xyanit (0,076 g, 0,644 mmol) trong DMF (7 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,074 g, 0,064 mmol) và gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa hai lần bằng dung dịch nước LiCl 10%, sau đó, bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được nghiền và siêu âm bằng DCM và kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được 4-bromo-3-xyano-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,400 g, hiệu suất 83%). Phổ khối m/z 372, 374 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,55 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,49 (dd, $J=8,6, 1,1$ Hz, 1H), và 1,52 (s, 6H).

Hợp chất trung gian số 24

5-bromo-6-flu-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (raxemic)



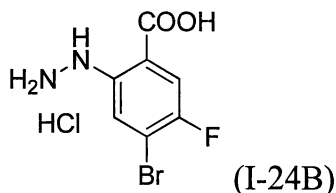
Hợp chất trung gian số 24A: Axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic



Dung dịch chứa 1,4-dibromo-2,5-diflobenzen (640 mg, 2,35 mmol) trong diethyl ete khô (10 ml) đã được làm lạnh trong bể đá khô-axeton được xử lý từng giọt bằng dung dịch n-butyllithi 2,5 M trong hexan (1,04 ml, 2,59 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó, xử lý bằng một cục đá khô. Bể làm lạnh được lấy ra sau 5 phút và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc

và nước. Pha hữu cơ được tách ra và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Pha nước gộp lại được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1 M, chiết hai lần bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (297 mg, hiệu suất 53%).

Hợp chất trung gian số 24B: Axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua



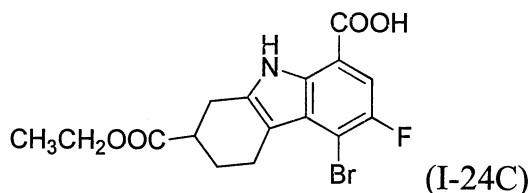
Hỗn hợp gồm axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic (2,50 g, 10,6 mmol) và hydrazin (3,81 ml, 121 mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidinon (2 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được rót vào dung dịch nước HCl 6 M đang được khuấy mạnh (400 ml), được làm lạnh trong bể NaCl -đá. Kết tủa thu được được gom bằng cách lọc, rửa bằng dung dịch nước HCl 6 M (200 ml) và làm khô trong chân không để thu được axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (1,88 g, độ tinh khiết 71%, hiệu suất 44%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp khác để tổng hợp axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua:

Hỗn dịch chứa axit 2-amino-4-bromo-5-flobenzoic (10,0 g, 42,7 mmol) trong hỗn hợp gồm dung dịch nước HCl 37% (42,7 ml) và nước (14,3 ml), đã được làm lạnh bằng bể NaCl -đá, được xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa natri nitrit (3,24 g, 47,0 mmol) trong nước (15,7 ml). Khi việc bổ sung kết thúc, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch chứa thiếc(II) clorua dihydrat (28,9 g, 128 mmol) trong dung dịch nước HCl 37% (27,5 ml) được bổ sung từng giọt. Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn dịch đặc được lọc và kết tủa gom được rửa kỹ bằng nước và làm khô qua đêm dưới áp suất giảm. Chất rắn được nghiền bằng MeOH kết hợp siêu âm, và kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng MeOH và làm khô. Phần dịch lọc được cô, và cặn được nghiền bằng DCM. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, làm khô và được gộp với chất rắn kia để thu được axit 4-bromo-5-flo-2-

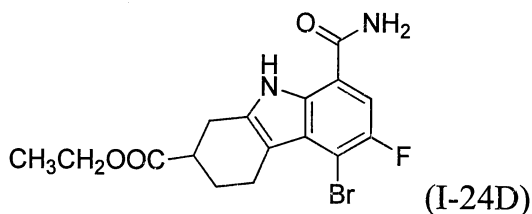
hydrazinylbenzoic hydroclorua (5,37 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối m/z 249, 251 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 24C: Axit 5-bromo-2-(etoxycarbonyl)-6-flo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic



Hỗn hợp gồm axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua (5,37 g, 18,8 mmol), etyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (3,52 g, 20,7 mmol) và axit axetic (3,23 ml, 56,4 mmol) trong toluen (90 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 20 h. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được pha loãng bằng toluen (43 ml) và axit trifloaxetic (11 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90-94°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, siêu âm, và kết tủa được gom bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và được tái tạo hỗn dịch trong EtOAc kết hợp siêu âm, thu được một kết tủa khác, cũng được gom bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc. Chất rắn đã gộp được nghiền hai lần bằng MeOH để thu được chất rắn. Phần dịch lọc gộp lại được cô và cặn được nghiền bằng MeOH để thu được chất rắn bổ sung. Các hạt rắn được gộp lại để thu được axit 5-bromo-2-etoxycarbonyl-6-flo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,38 g). Phổ khối m/z 384, 386 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 24D: Etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm axit 5-bromo-2-(etoxycarbonyl)-6-flo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic (0,513 g, 1,34 mmol), EDC (0,384 g, 2,00 mmol), và HOBT (0,307 g, 2,00 mmol) trong THF (10 ml) và DCM (1,65 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Amoni hydroxit (0,078 ml, 2,00 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp

này được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, sau đó, bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được nghiền trong MeOH kết hợp siêu âm để thu được ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,432 g, hiệu suất 84%). Phổ khối m/z 383, 385 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian số 24:

Dung dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat (10,0 g, 26,1 mmol) trong THF (200 ml) ở nhiệt độ -78°C được xử lý từng giọt trong thời gian 30 phút bằng dung dịch metyllithi 1,6 M trong ete (49 ml, 78 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút, sau đó, xử lý bằng dung dịch metyllithi bổ sung (33 ml) trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thêm 90 phút nữa, sau đó, xử lý bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc (khoảng 100 ml) và lọc qua lớp đệm CELITE® ở trên là lớp đệm silicagel, rửa tiếp bằng EtOAc (khoảng 1000 ml). Cô phần dịch lọc để thu được 5-bromo-6-fluoro-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dạng racemic dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (9,24 g, hiệu suất 96%). Phổ khối m/z 369, 371 (M+H)⁺.

Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất trung gian số 24:

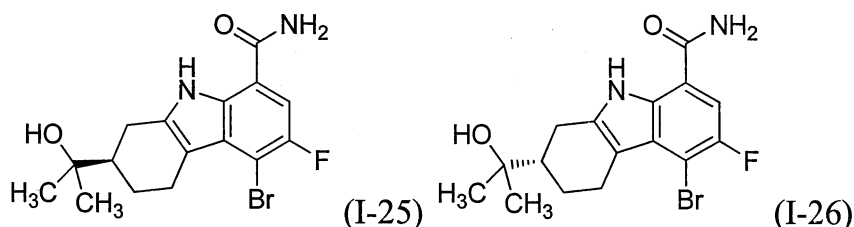
Bổ sung từng giọt metyllithi (1,6 M trong ete) (3 đương lượng; 49 ml, 78 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat (10,0 g, 26,1 mmol) trong tetrahydrofuran (200 ml) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút. 2 đương lượng metyllithi nữa (33 ml) được bổ sung vào trong thời gian 25 phút, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thêm 1,5 h nữa. Phản ứng này được làm ngừng ở nhiệt độ -78°C bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được gom lại, và lớp nước được chiết liên tục bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan

trong ~100 ml etyl axetat và lọc qua lớp đệm CELITE® ở trên là lớp đệm silicagel trong phễu thủy tinh dung tích 600 ml bằng cách sử dụng etyl axetat (~1 l). Cô dưới áp suất giảm thu được 5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-carboximit (9,24 g, 25,03 mmol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Các hợp chất trung gian số 25 và 26

(R)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (I-25), và

(S)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (I-26)



Mẫu chứa 5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dạng raxemic [hợp chất trung gian số 24] được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® OD-H (3 x 25 cm, 5 µm); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 150 ml/phút, 40°C. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được (R)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 25]. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được (S)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 26]. Phổ khối và phổ ¹H NMR của hai chất đồng phân đối ảnh là giống nhau. Phổ khối *m/z* 369, 371 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,07 (br. s., 1H), 7,55 (d, J=10,3 Hz, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 4,24 (s, 1H), 3,26 (dd, J=15,8, 4,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=17,1, 4,6 Hz, 1H), 2,72 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), và 1,32 (qd, J=12,4, 5,3 Hz, 1H).

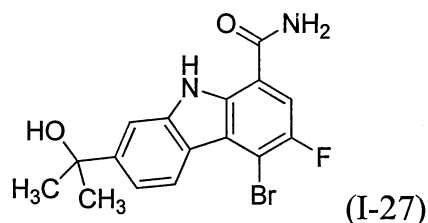
Tách SFC thay thế để thu được hợp chất trung gian số 26:

CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); pha động: CO₂-MeOH (55:45) ở tốc độ 150 ml/phút, 40°C. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được (S)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung

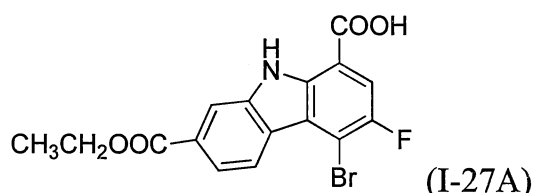
gian số 26]. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được (R)-5-bromo-6-flu-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 25].

Hợp chất trung gian số 27

4-bromo-3-flu-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit

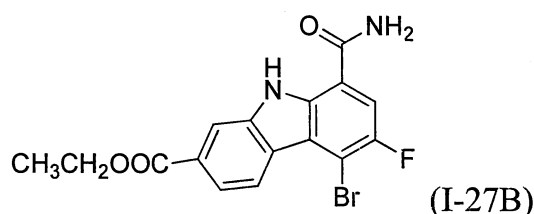


Hợp chất trung gian số 27A: Axit 4-bromo-7-etoxyacetyl-3-flu-9H-carbazol-1-carboxylic



Dung dịch chứa axit 5-bromo-2-(etoxyacetyl)-6-flu-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic (2,87 g, 7,47 mmol) và 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon (3,73 g, 16,4 mmol) trong THF (45 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 90 phút. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc (khoảng 50 ml) và khuấy trong 60 phút. Kết tủa thu được được gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô. Phần dịch lọc được cô, và cặn được nghiền bằng MeOH kết hợp siêu âm, lọc, và kết tủa này được rửa bằng MeOH và làm khô. Hai kết tủa được gộp lại để thu được axit 4-bromo-7-etoxyacetyl-3-flu-9H-carbazol-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,39 g, hiệu suất 84%). Phổ khối m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 26B: Etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flu-9H-carbazol-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm axit 4-bromo-7-(etoxycarbonyl)-3-flo-9H-carbazol-1-carboxylic (2,39 g, 6,29 mmol), EDC (1,81 g, 9,43 mmol) và HOBT (1,44 g, 9,43 mmol) trong THF (30 ml) và DCM (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Amoni hydroxit (0,367 ml, 9,43 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, sau đó, bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng MeOH kết hợp siêu âm để thu được etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,26 g, hiệu suất 95%). Phổ khối m/z 379, 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,70 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 8,10 (d, J=10,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 4,37 (q, J=6,9 Hz, 2H), và 1,37 (t, J=7,1 Hz, 3H). ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,77 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,58-1,36 (m, 4H), và 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Phương pháp khác để tổng hợp etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-carboxylat:

Hỗn hợp gồm etyl 5-bromo-8-carbamoyl-9H-carbazol-2-carboxylat [được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian số 48-1] (0,100 g, 0,277 mmol) và 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetraflorat) [SELECTFLUOR®] (0,100 g, 0,554 mmol) trong THF (2 ml) và MeCN (2 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo để thu được etyl 5-bromo-8-carbamoyl-3-flo-9H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (0,035 g).

Hợp chất trung gian số 27:

Dung dịch chứa etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-carboxylat (0,500 g, 1,32 mmol) trong THF (9,0 ml) ở nhiệt độ -78°C được xử lý từng giọt trong thời gian 10 phút bằng dung dịch metyllithi 1,6 M trong ete (2,47 ml, 3,96 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó, xử lý bằng dung dịch metyllithi bổ sung (1,65 ml, 2,64 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút nữa. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH₄Cl

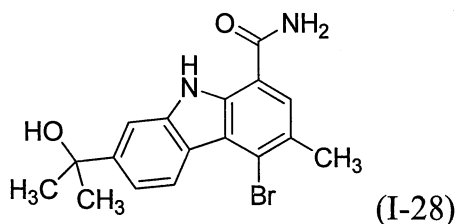
bảo hòa và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt, chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Các phần thích hợp được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bảo hòa và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,240 g, hiệu suất 50%). Phổ khối m/z 347, 349 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,22 (br. s., 1H), 7,96 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,39 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), và 1,51 (s, 6H).

Phương pháp khác để tổng hợp 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit:

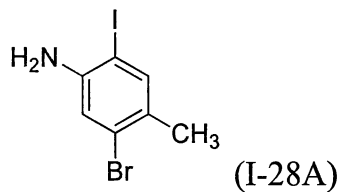
Dung dịch chứa etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-carboxylat (10 g, 26,4 mmol) trong THF (300 ml) được làm lạnh trong bể nước đá và xử lý từng giọt bằng dung dịch metylmagie clorua 3,0 M trong THF (70,3 ml, 211 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 18 h. Hỗn hợp này được rót vào 1000 ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa đang được khuấy kỹ được làm lạnh trong bể nước đá. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng nước, sau đó, bằng nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-DCM (gradient từ 20-100%), để thu được 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (6,36 g, hiệu suất 65%).

Hợp chất trung gian số 28

4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit

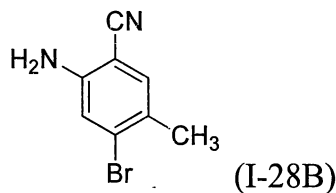


Hợp chất trung gian số 28A: 5-bromo-2-iodo-4-metylanilin



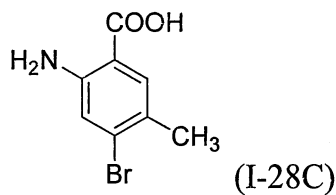
Dung dịch chứa 3-bromo-4-metylanilin (5,00 g, 26,9 mmol), N-iodosuccinimit (4,53 g, 20,2 mmol) và bis(pyridin)iodoni tetraflororat (2,70 g, 7,26 mmol) trong DCM (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHSO₃ bão hòa và nước, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 1%, 2% và 3%), để thu được 5-bromo-2-iodo-4-metylanilin dưới dạng chất rắn màu vàng (5,27 g, hiệu suất 63%). Phổ khối m/z 312, 314 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,17-3,91 (br.s, 2H), và 2,25 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 28B: 2-amino-4-bromo-5-metylbenzonitril



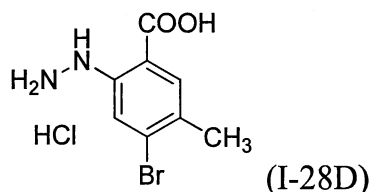
Hỗn hợp gồm 5-bromo-2-iodo-4-metylanilin (5,25 g, 16,8 mmol) và kẽm xyanit (0,988 g, 8,41 mmol) trong DMF (80 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitrơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,972 g, 0,841 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước LiCl 10% (hai lần) và nước muối. Lỏng nước được chiết bằng EtOAc, và lỏng hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 1%, 2,5%, 5% và 50%), để thu được chất rắn màu nâu. Cặn được tinh chế thêm bằng cách nghiền bằng MeOH để thu được ba mẻ chất rắn. Phần dịch lọc được tinh chế lại bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (5%, sau đó, 10%). Chất rắn thu được được kết hợp với các mẻ khác để thu được 2-amino-4-bromo-5-metylbenzonitril dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (2,95 g, hiệu suất 83%). Phổ khối m/z 211, 213 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian số 28C: Axit 2-amino-4-bromo-5-metylbenzoic



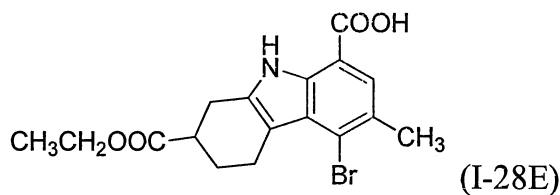
Hỗn hợp gồm 2-amino-4-bromo-5-metylbenzonitril (2,95 g, 14,0 mmol) trong hỗn hợp gồm EtOH (21 ml) và dung dịch nước NaOH 2 M (34,9 ml, 69,9 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, ethanol được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn dạng nước được pha loãng bằng nước. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 5 bằng dung dịch HCl đặc dạng nước, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và kết tủa được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn ướt thu được được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được axit 2-amino-4-bromo-5-metylbenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,92 g, hiệu suất 91%). Phổ khối m/z 212, 214 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 28D: Axit 4-bromo-2-hydrazinyl-5-metylbenzoic hydroclorua



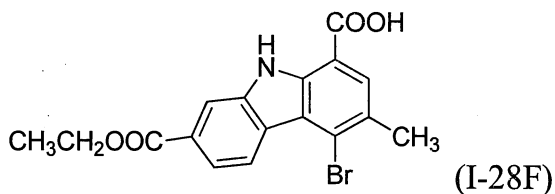
Hỗn dịch chứa axit 2-amino-4-bromo-5-metylbenzoic (2,92 g, 12,7 mmol) trong hỗn hợp gồm dung dịch nước HCl 37% (12,7 ml) và nước (4,3 ml), đã được làm lạnh trong bể NaCl-đá, được xử lý từ từ từng giọt bằng dung dịch chứa natri nitrit (0,963 g, 14,0 mmol) trong nước (4,5 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 45 phút, sau đó, xử lý từ từ từng giọt bằng dung dịch chứa thiếc(II) clorua dihydrat (8,59 g, 38,1 mmol) trong dung dịch nước HCl 37% (8,2 ml). Bể làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp này được lọc, và kết tủa thu được được rửa bằng nước và làm khô. Chất rắn được nghiền và siêu âm trong MeOH, và hỗn hợp này được cô. Cặn được nghiền và siêu âm bằng DCM, và kết tủa được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng DCM để thu được axit 4-bromo-2-hydrazinyl-5-metylbenzoic hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (2,17 g, hiệu suất 61%). Phổ khối m/z 245, 247 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 28E: Axit 5-bromo-2-(etoxycarbonyl)-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic



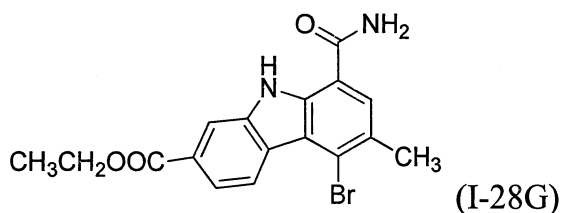
Hỗn hợp gồm axit 4-bromo-2-hydrazinyl-5-metylbenzoic hydroclorua (2,17 g, 7,71 mmol), ethyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (1,44 g, 8,48 mmol) và axit axetic (1,32 ml, 23,1 mmol) trong toluen (40 ml) được gia nhiệt trong bể dầu ở nhiệt độ 117°C trong 5 h. Hỗn hợp này được cô và làm khô trong chân không, và cặn được pha loãng bằng toluen (18 ml) và TFA (4,5 ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, siêu âm, và kết tủa được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc để thu được chất rắn màu vàng. Phần dịch lọc được cô và cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc bằng siêu âm. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc và gộp với kết tủa thứ nhất. Chất rắn được nghiền bằng MeOH để thu được axit 5-bromo-2-(etoxycarbonyl)-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,60 g, hiệu suất 55%). Phổ khối m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 28F: Axit 4-bromo-7-(etoxycarbonyl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxylic



Dung dịch chứa axit 5-bromo-2-(etoxycarbonyl)-6-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic (1,60 g, 4,21 mmol) và 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon (2,10 g, 9,26 mmol) trong THF (45 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 60 phút. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc (khoảng 70 ml), khuấy trong 15 phút, và kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô. Phần dịch lọc được cô, và cặn được nghiền bằng MeOH, lọc, và kết tủa gom được được rửa bằng MeOH. Hai chất rắn được gộp lại để thu được axit 4-bromo-7-(etoxycarbonyl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,40 g, hiệu suất 88%). Phổ khối m/z 376, 378 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 28G: Ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-metyl-9H-carbazol-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm axit 4-bromo-7-(etoxycarbonyl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxylic (1,40 g, 3,72 mmol), EDC (1,070 g, 5,58 mmol), và HOBT (0,855 g, 5,58 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (30 ml) và DCM (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Amoni hydroxit (0,217 ml, 5,58 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Việc tách pha không thể đạt được, vì vậy hỗn hợp này được lọc, và chất rắn gom được được rửa lần lượt bằng nước và EtOAc, nghiền bằng MeOH và làm khô. Phần dịch lọc EtOAc-nước được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được nghiền bằng MeOH, và chất rắn thu được được gộp với chất rắn thứ nhất để thu được ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-metyl-9H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (1,27 g, hiệu suất 91%). Phổ khối m/z 375, 377 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,88 (s, 1H), 8,77 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 4,37 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), và 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

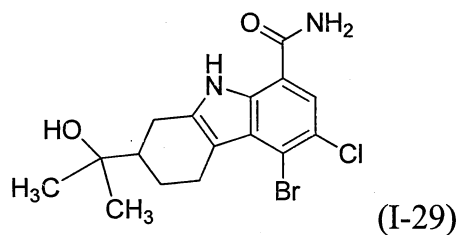
Hợp chất trung gian số 28:

Dung dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-metyl-9H-carbazol-2-carboxylat (0,500 g, 1,33 mmol) trong THF (12 ml) ở nhiệt độ -78°C được xử lý từng giọt trong thời gian 10 phút bằng dung dịch metyllithi 1,6 M trong ete (2,50 ml, 4,00 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó, xử lý bằng dung dịch metyllithi bổ sung (1,67 ml, 2,67 mmol). Sau 30 phút nữa, dung dịch metyllithi bổ sung (1,67 ml, 2,67 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được chất rắn màu trắng nhò. Chất

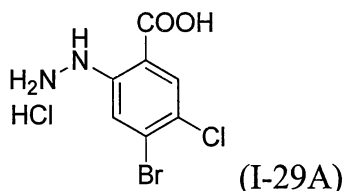
rắn này được nghiền và siêu âm bằng MeOH và gom lại bằng cách lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô, và cặn được gộp với chất rắn thứ nhất để thu được 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (0,409 g, hiệu suất 85%). Phổ khối m/z 343, 345 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,56 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,12 (br. s., 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,48 (br. s., 1H), 7,36 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), và 1,51 (s, 6H).

Hợp chất trung gian số 29

5-bromo-6-clo-2-(RS)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp raxemic)



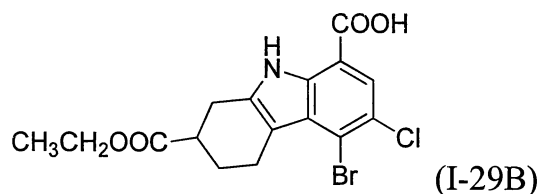
Hợp chất trung gian số 29A: Axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua



Dung dịch chứa natri nitrit (3,03 g, 43,9 mmol) trong nước (14,8 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn dịch chứa axit 2-amino-4-bromo-5-clobenzoic (10,0 g, 39,9 mmol) trong dung dịch nước HCl 37% (39,9 ml) và nước (13,3 ml) đã được làm lạnh (-10°C , bể NaCl-đá), ở tốc độ sao cho nhiệt độ không vượt quá 0°C . Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó, xử lý bằng dung dịch chứa thiếc(II) clorua hydrat (22,7 g, 120 mmol) trong dung dịch nước HCl 37% (17 ml). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 60 phút. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và để khô trong không khí qua đêm để thu được axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua dưới

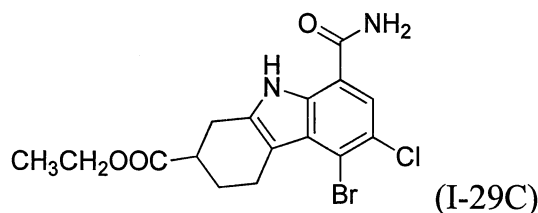
dạng chất rắn màu trắng nhờ (12,86 g, hiệu suất 96%). Phổ khối m/z 365, 267 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Hợp chất trung gian số 29B: Axit 5-bromo-6-clo-2-(etoxycarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic



Hỗn dịch chứa axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua (12,89 g, 37,6 mmol), etyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (7,03 g, 41,3 mmol), và axit axetic (6,45 ml, 113 mmol) trong toluen (188 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C qua đêm. Sau 16 h, axit axetic (6 ml) và etyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (2,00 g) nữa được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C trong 4,5 h. Hỗn hợp này được cô, và cặn được kết hợp với toluen (100 ml) và TFA (20 ml). Hỗn dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được cô và cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và để khô trong không khí để thu được axit 5-bromo-6-clo-2-(etoxycarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng (11,0 g, hiệu suất 73%). Phổ khối m/z 400, 402 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,44 (br. s., 1H), 11,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,12 (qd, $J=7,1, 2,3$ Hz, 2H), 3,23-2,81 (m, 5H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian số 29C: Etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat



Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian số 24D, axit 5-bromo-6-clo-2-(etoxycarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic được chuyển hóa thành etyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (8,54 g, hiệu suất 78%). Phổ khối m/z

399, 401 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (br. s., 1H), 11,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,12 (qd, *J*=7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,23-2,81 (m, 5H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,22 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

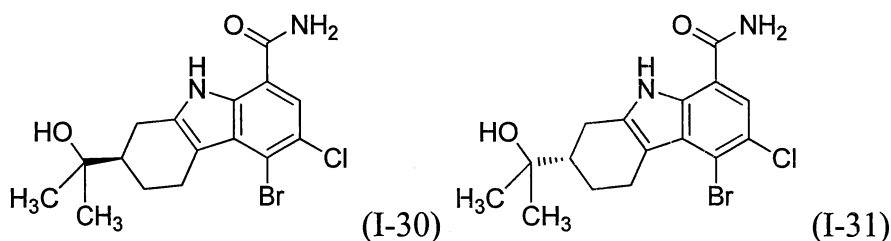
Hợp chất trung gian số 29:

Dung dịch chứa ethyl 5-bromo-8-carbamoyl-6-clo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxylat (7,03 g, 17,6 mmol) trong THF (200 ml) được làm lạnh trong bể đá khô-axeton và xử lý từng phần trong thời gian 40 phút bằng dung dịch metyllithi 1,6 M trong THF (66,0 ml, 106 mmol). Sau 60 phút, hỗn hợp này được xử lý từ từ ở nhiệt độ -78°C bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và khuấy trong 10 phút đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết 3 lần bằng DCM, và pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được 5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (4,66 g). Phổ khối *m/z* 385, 387 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,13 (br. s., 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 3,28 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J*=17,1, 4,7 Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,14 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 1,66 (td, *J*=11,4, 4,1 Hz, 1H), 1,33 (qd, *J*=12,4, 5,2 Hz, 1H), 1,15 (s, 6H).

Các hợp chất trung gian số 30 và 31

(R)-5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (I-30), và

(S)-5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (I-31)



Mẫu chứa 5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dạng raxemic [hợp chất trung gian số 29] (2,35 g) được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® IA (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO₂-MeOH (50:50) ở tốc độ 124 ml/phút, 100

bar, 45°C; chế phẩm mẫu: 39 mg/ ml trong MeOH-DMSO (4:1); tiêm: 2,33 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân (R), (R)-5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 30] dưới dạng chất rắn màu vàng (1,15 g). Phổ khối m/z 385, 387 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,12 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J=17,2, 4,7$ Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân (S), (S)-5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 31] dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,92 g). Phổ khối m/z 385, 387 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,12 (br. s., 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (br. s., 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J=17,1, 4,6$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J=11,8$ Hz, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,12 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất trung gian số 30 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong một lượng dư 1,2-dicloetan/EtOAc/axit axetic và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được solvat của axit di-axetic. Kích thước ô đơn vị: $a = 11,690(2)\text{\AA}$, $b = 7,0901(9)\text{\AA}$, $c = 14,427(3)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 110,607(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; thể tích = $1119,2(3)\text{\AA}^3$; thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $560\text{\AA}^3$; nhóm không gian: P2₁; các phân tử của hợp chất trung gian số 30/ô đơn vị không đối xứng (Z'): 1; mật độ, tính theo g-cm⁻³: 1,501. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ trong phòng được đưa ra trong Bảng 8, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 1.

Bảng 8

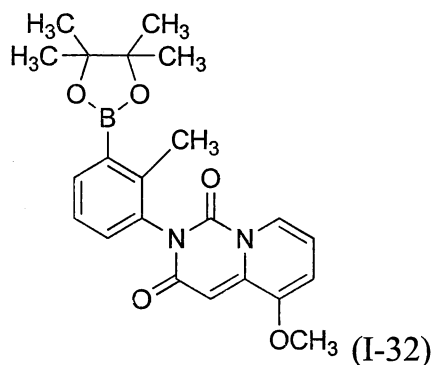
Tọa độ nguyên tử tỷ lệ đối với solvat của axit di-axetic của hợp chất trung gian số 30 ở nhiệt độ trong phòng

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Br1	0,7129	0,3740	0,6642	O6	0,7118	0,4731	0,0663
Cl1	0,7740	0,3738	0,4607	C20	0,5791	0,2200	0,0206
N1	0,2665	0,3652	0,4430	H1	0,1973	0,3602	0,3950

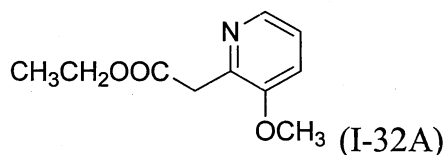
Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
O1	0,2004	0,3636	0,2416	H2	0,1212	0,2621	0,5441
C1	0,1772	0,3609	0,5790	H3	0,1327	0,4793	0,5676
C2	0,5901	0,3791	0,5379	H4	0,5548	0,3721	0,3046
C3	0,2812	0,3738	0,5418	H5	0,5091	0,4833	0,7321
C4	0,3773	0,3661	0,4329	H6	0,4813	0,2674	0,7370
C5	0,4669	0,3740	0,5291	H7	0,2569	0,1852	0,6979
C6	0,3082	0,3690	0,2482	H8	0,2826	0,3705	0,1095
C7	0,5312	0,3740	0,3598	H9	0,4142	0,3755	0,1729
C8	0,4074	0,3753	0,3462	H10	0,1460	0,2951	0,8728
C9	0,4036	0,3762	0,5976	H11	0,0219	0,5258	0,7703
C10	0,4463	0,3870	0,7085	H12	0,0232	0,5455	0,6624
C11	0,6203	0,3747	0,4534	H13	0,1355	0,6145	0,7528
C12	0,2289	0,3165	0,6913	H14	0,0720	0,0559	0,7005
N2	0,3387	0,3721	0,1672	H15	-0,0148	0,2037	0,6289
O2	0,1932	0,2852	0,8423	H16	-0,0205	0,1714	0,7347
C13	0,1290	0,3293	0,7384	H17	0,3637	0,4190	0,8124
C14	0,0723	0,5210	0,7302	H18	0,3175	0,5675	0,7267
C15	0,0325	0,1757	0,6967	H19	0,0671	0,3654	0,1347
C16	0,3389	0,4360	0,7413	H20	-0,1430	0,4843	-0,0980
O3	0,0996	0,3570	-0,0085	H21	-0,1761	0,2992	-0,0536
C17	0,0053	0,3621	0,0046	H22	-0,1116	0,2873	-0,1321
O4	-0,0020	0,3642	0,0929	H23	0,7379	0,5591	0,1062
C18	-0,1174	0,3580	-0,0772	H24	0,6424	0,1271	0,0321
C19	0,6259	0,3810	0,0872	H25	0,5538	0,2622	-0,0469
O5	0,5910	0,4309	0,1503	H26	0,5107	0,1656	0,0330

Hợp chất trung gian số 32

5-metoxý-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion

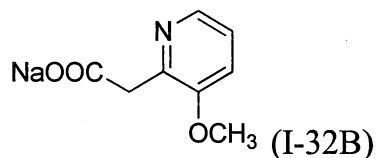


Hợp chất trung gian số 32A: Ethyl 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat



Dung dịch đã khuấy chứa diisopropylamin (0,385 ml, 2,70 mmol) trong THF (2 ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý từ từ bằng dung dịch n-butyllithi 1,6 M trong hexan (1,69 ml, 2,70 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó, được bổ sung trong thời gian 5 phút vào dung dịch đã khuấy chứa 3-metoxi-2-picolin (0,133 g, 1,08 mmol) và diethyl cacbonat (0,262 ml, 2,16 mmol) trong THF (5 ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy trong 45 phút nữa, bể làm lạnh được lấy ra và khuấy tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (12 g), rửa giải bằng 50% EtOAc-hexan, để thu được ethyl 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat dưới dạng dầu (0,17 g, hiệu suất 81%). Phổ khối m/z 196 (M+H)⁺.

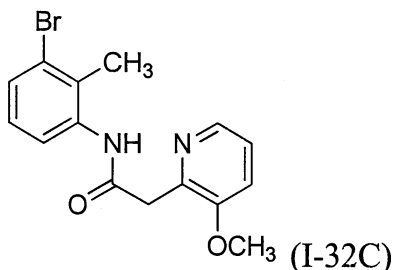
Hợp chất trung gian số 32B: Natri 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat



Dung dịch đã khuấy chứa ethyl 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat (0,17 g, 0,871 mmol) trong THF (2,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 3 M (0,581 ml, 1,74 mmol). Sau 7 h, hỗn hợp này được cô để loại bỏ THF và cặn dạng nước được làm đông trên đá khô và đông khô để thu được natri 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất định lượng

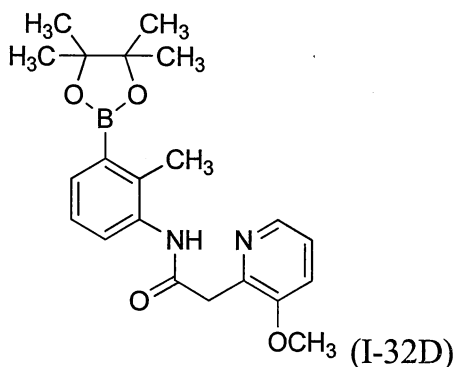
được giả định và nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 168 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 32C: N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-metoxypyridin-2-yl)acetamid



Hỗn hợp gồm natri 2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetat (0,166 g, 0,871 mmol), 3-bromo-2-metylanilin (0,118 ml, 0,958 mmol), DIEA (0,608 ml, 3,48 mmol) và HATU (0,397 g, 1,05 mmol) trong DMF (4,0 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch nước LiCl 10%, sau đó, bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetamid dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,213 g, hiệu suất 73%). Phổ khối m/z 335, 337 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 32D: 2-(3-metoxypyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetamid



Hỗn hợp gồm N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetamid (4,00 g, 11,9 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,48 g, 13,7 mmol) trong DMSO (7 ml) và dioxan (35 ml) được sục bằng khí argon trong 5 phút, sau đó, xử lý bằng kali axetat (2,93 g, 29,8 mmol). Việc sục khí được tiếp tục trong 2 phút, sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,487 g, 0,597 mmol). Bình phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở

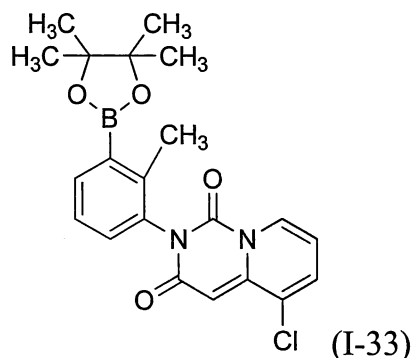
nhệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được lọc qua nút silicagel chứa 60% EtOAc-hexan, và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 2-(3-metoxypyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (5,1 g, hiệu suất 82%). ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,65 (br. s., 1H), 8,20 (dd, *J*=4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 32:

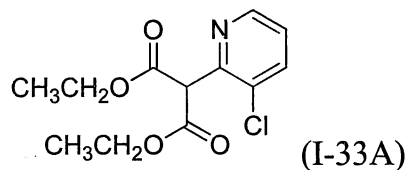
Hỗn hợp gồm 2-(3-metoxypyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (1,45 g, 3,78 mmol) và CDI (2,45 g, 15,1 mmol) trong toluen (19 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 3 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 5-metoxy-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c] pyrimidin-1,3(2H)-dion dưới dạng chất rắn màu vàng (0,571 g, hiệu suất 37%). Phổ khối *m/z* 409 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,96 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,39-6,30 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 33

5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion (hỗn hợp raxemic)

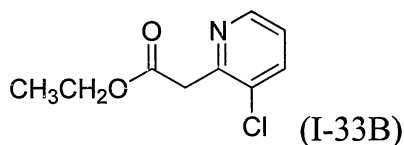


Hợp chất trung gian số 33A: Diethyl 2-(3-clopyridin-2-yl)malonat



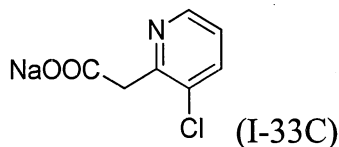
Hỗn hợp gồm 3-clo-2-flopyridin (5,00 g, 38,0 mmol), diethyl malonat (14,6 g, 91 mmol) và Cs_2CO_3 (29,7 g, 91 mmol) trong DMSO (42 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 7 h. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa hai lần bằng nước, sau đó, bằng nước muối. Lọc nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được diethyl 2-(3-clopyridin-2-yl) malonat thô dưới dạng dầu không màu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 33B: Etyl 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat



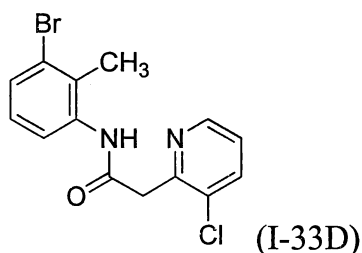
Hỗn hợp gồm diethyl 2-(3-clopyridin-2-yl) malonat (10,32 g, 38 mmol), natri clorua (5,55 g, 95 mmol) và nước (3,42 ml, 190 mmol) trong DMSO (40 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 145°C trong 8 h. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước, sau đó, bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được etyl 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat thô, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 33C: Natri 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat



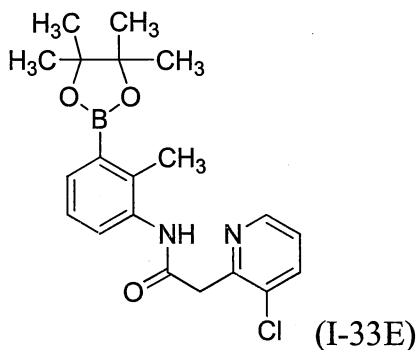
Dung dịch chứa etyl 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat (7,59 g, 38 mmol) trong THF (76 ml) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng bằng dung dịch nước NaOH 3 M (25,3 ml, 76 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô để loại bỏ THF. Cặn dạng nước được làm đông trên đá khô và đông khô để thu được natri 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu trắng nhò, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 172 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 33D: N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-clopyridin-2-yl)axetamit



Hỗn hợp gồm natri 2-(3-clopyridin-2-yl)axetat (7,39 g, 38 mmol), 3-bromo-2-metylanilin (4,7 ml, 38,4 mmol), DIEA (13,3 ml, 76 mmol) và HATU (14,6 g, 38,4 mmol) trong DMF (127 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 90 phút, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch LiCl 10%, sau đó, bằng nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô đến một thể tích nhỏ. Dung dịch này được tạo mầm tinh thể bằng tinh thể từ mẻ trước và để yên qua đêm để thu được kết tủa, kết tủa này được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc-hexan 50% để thu được chất rắn màu trắng. Phần dịch lọc được cô và kết tinh lại tương tự ba lần để thu được chất rắn bổ sung. Chất rắn được gộp lại để thu được N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-clopyridin-2-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (11,43 g, hiệu suất 89%). Phổ khối m/z 339, 341 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,76 (br. s., 1H), 8,52 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,06 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 33E: 2-(3-clopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit



Hỗn hợp gồm N-(3-bromo-2-methylphenyl)-2-(3-clopyridin-2-yl)axetamit (4,0 g, 11,78 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,29 g, 12,96 mmol) trong DMSO (5 ml) và dioxan (25 ml) được sục bằng khí agon trong 7 phút, tiếp theo bổ sung kali axetat (2,89 g, 29,4 mmol). Việc sục khí agon được tiếp tục trong 7 phút sau đó, sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,481 g, 0,589 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 7 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua CELITE®. Phần dịch lọc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được kết tinh lại từ EtOAc để thu được chất rắn màu trắng. Nước cái được cô và cặn được kết tinh lại từ EtOAc. Hai chất rắn được gộp lại để thu được 2-(3-clopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,88 g, hiệu suất 85%). Phổ khối m/z 387 (M+H)⁺.

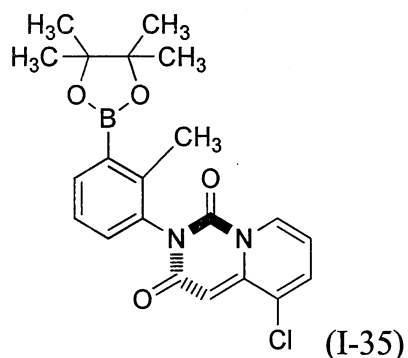
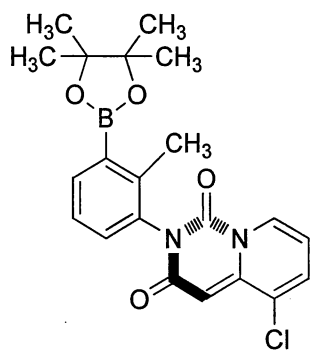
Hợp chất trung gian số 33:

Hỗn hợp gồm 2-(3-clopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (0,192 g, 0,497 mmol) và CDI (0,322 g, 1,986 mmol) trong toluen (2 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 5 h, hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion dạng racemic dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,133 g, hiệu suất 65%). Phổ khối m/z 413 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,26 (dt, $J=7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,36 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Các hợp chất trung gian số 34 và 35

5-clo-2-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion (I-34), và

5-clo-2-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion (I-35)



Mẫu chứa 5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion dạng raxemic [hợp chất trung gian số 33] được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (55:45) ở tốc độ 200 ml/phút, 100 bar, 35°C; chế phẩm mẫu: 96 mg/ ml trong MeCN-DCM (1:4); tiêm: 5 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được 5-clo-2-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 34]. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 5-clo-2-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 35]. Phổ khối và ¹H NMR của mỗi chất đồng phân đối ảnh có một trục không đối xứng là giống như của hợp chất trung gian số 33.

Theo cách khác, mẫu chứa 5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion dạng raxemic [hợp chất trung gian số 33] được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: WHELK-O® R,R (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-CH₃CN (55:45) ở tốc độ 200 ml/phút, 100 bar, 35°C; chế phẩm mẫu: 96 mg/ ml trong MeCN-DCM (1:4); tiêm: 5 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được 5-clo-2-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 35]. Chất này có thể được tinh chế thêm bằng cách hòa tan trong THF, pha loãng bằng hexan và gom kết tủa bằng cách lọc.

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất trung gian số 35 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong một lượng dư axeton và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng. Kích thước ô đơn vị: a = 19,6161(8) Å, b = 9,1411(4) Å, c = 12,7541(6) Å, α = 90°, β = 113,165(2)°, γ = 90°; nhóm không gian: C2; các phân tử của hợp chất trung

gian số 35/đơn vị không đối xứng (Z'): 1; mật độ, tính theo $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$: 1,304. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ trong phòng được đưa ra trong Bảng 9, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 2.

Bảng 9

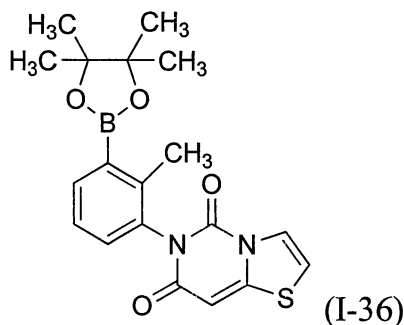
Tọa độ nguyên tử tỷ lệ của hợp chất trung gian số 35 ở nhiệt độ trong phòng

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Cl1	-0,1755	-0,1003	0,3365	C21	0,0166	-0,2724	0,3622
O1	0,2261	0,6937	0,2037	O3	-0,0487	0,3988	0,3318
C1	0,2132	0,8050	0,1156	O4	0,1356	0,0809	0,3596
C2	0,1347	0,7655	0,0313	H1	0,1356	0,3551	0,5384
O2	0,1028	0,6968	0,1045	H2	0,2203	0,5422	0,5706
B1	0,1597	0,6467	0,1980	H3	0,2313	0,6587	0,4179
C3	0,1403	0,4028	0,4772	H4	0,0388	0,8624	-0,0807
C4	0,1906	0,5142	0,4966	H5	0,1101	0,9509	-0,0687
C5	0,1012	0,4308	0,2727	H6	0,0796	0,9586	0,0279
C6	0,1966	0,5843	0,4048	H7	0,0613	0,2788	0,1461
C7	0,0966	0,3615	0,3668	H8	0,0655	0,4356	0,0994
C8	0,1517	0,5466	0,2926	H9	0,0019	0,3967	0,1400
C9	0,0863	0,8966	-0,0281	H10	0,1556	0,5689	-0,0231
C10	0,0532	0,3809	0,1539	H11	0,1519	0,6967	-0,1073
C11	0,1298	0,6565	-0,0585	H12	0,0787	0,6339	-0,1029
C12	0,2226	0,9474	0,1724	H13	0,1871	0,9571	0,2066
C13	0,2710	0,7829	0,0643	H14	0,2151	1,0241	0,1175
N1	0,0457	0,2404	0,3528	H15	0,2718	0,9545	0,2304
C14	0,0746	0,1035	0,3564	H16	0,3176	0,8231	0,1147
N2	0,0270	-0,0148	0,3551	H17	0,2550	0,8312	-0,0083
C15	-0,0287	0,2712	0,3397	H18	0,2769	0,6801	0,0543
C16	-0,0453	0,0086	0,3467	H19	-0,1208	0,1615	0,3296
C17	-0,0720	0,1477	0,3375	H20	0,1039	-0,1652	0,3637
C18	0,0561	-0,1540	0,3608	H21	-0,0838	-0,3378	0,3584
C19	-0,0563	-0,2557	0,3562	H22	0,0370	-0,3652	0,3671

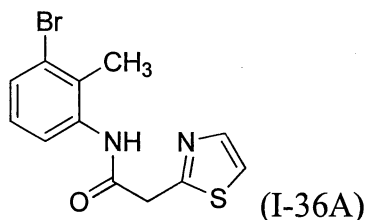
Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C20	-0,0863	-0,1218	0,3472	-	-	-	-

Hợp chất trung gian số 36

6-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5H-thiazolo[3,2-c] pyrimidin-5,7(6H)-dion

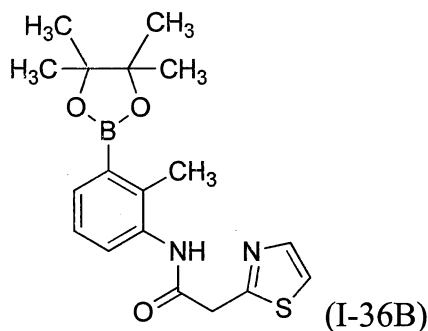


Hợp chất trung gian số 36A: N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit



Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-metylanilin (0,764 ml, 6,20 mmol), axit 1,3-thiazol-2-ylaxetic (0,74 g, 5,17 mmol) và DIEA (1,63 ml, 9,30 mmol) trong DMF (15 ml) được xử lý bằng HATU (2,36 g, 6,20 mmol). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa hai lần bằng dung dịch nước LiCl 10% tiếp theo bằng nước muối, và lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,681 g, hiệu suất 42%). ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,84-9,65 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,07 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 36B: N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit



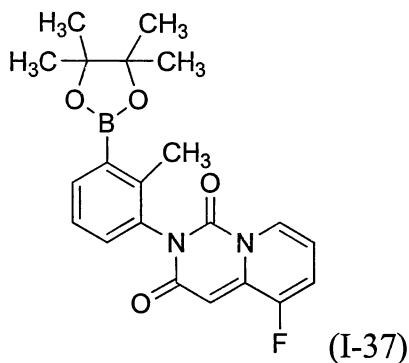
Hỗn hợp gồm N-(3-bromo-2-methylphenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit (0,53 g, 1,70 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,476 g, 1,87 mmol) và kali axetat (0,418 g, 4,26 mmol) trong DMSO (1,6 ml) và dioxan (8 ml) được sục bằng khí nitơ trong 5 phút, tiếp theo bổ sung sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,070 g, 0,085 mmol). Sau khi sục bằng khí nitơ trong 5 phút nữa, hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 7 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua CELITE®. Phần dịch lọc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan 50%, để thu được N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,45 g, hiệu suất 74%). Phổ khối m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 36:

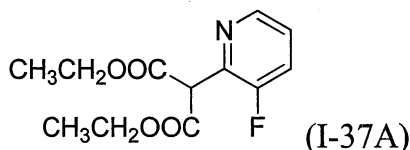
Hỗn hợp gồm N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)-2-(thiazol-2-yl)axetamit (0,45 g, 1,26 mmol) và CDI (0,815 g, 5,02 mmol) trong toluen (6,5 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan 70%, để thu được 6-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7(6H)-dion có một chút tạp chất dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (hiệu suất 34%). Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 37

5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion dạng raxemic

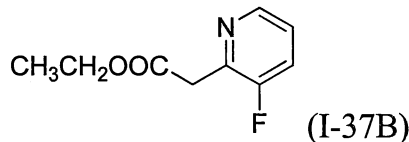


Hợp chất trung gian số 37A: Diethyl 2-(3-flopyridin-2-yl)malonat



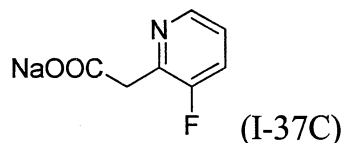
Hỗn hợp gồm 2,3-diflopyridin (2,00 g, 17,4 mmol), Cs_2CO_3 (13,59 g, 41,7 mmol) và diethyl malonat (6,68 g, 41,7 mmol) trong DMSO (19 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4,5 h. Hỗn hợp này được rót lên trên đá, pha loãng bằng EtOAc, và pha hữu cơ được tách ra, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 10%, 20% và 30%), để thu được diethyl 2-(3-flopyridin-2-yl)malonat dưới dạng dầu màu nhợt (2,68 g, hiệu suất 60%). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,42 (dt, $J=4,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J=9,4, 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,30 (dt, $J=8,5, 4,3$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J=7,0$ Hz, 4H), 1,33-1,26 (m, 6H).

Hợp chất trung gian số 37B: Etyl 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat



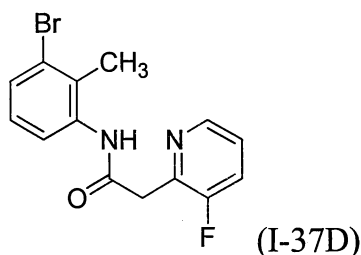
Hỗn hợp gồm diethyl 2-(3-flopyridin-2-yl)malonat (2,68 g, 10,5 mmol), natri clorua (0,675 g, 11,6 mmol) và nước (0,378 ml, 21,0 mmol) trong DMSO (15 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 145°C trong 4,5 h. Hỗn hợp này được để nguội, pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được etyl 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat dưới dạng dầu màu nhợt (1,90 g, hiệu suất 99%), dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 184 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian số 37C: Natri 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat



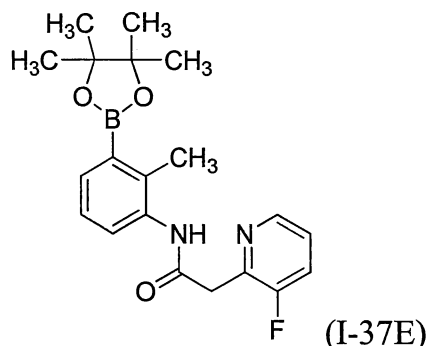
Dung dịch đã khuấy chứa etyl 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat (1,90 g, 10,4 mmol) trong THF (26 ml) được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 3 M (6,9 ml, 20,7 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ THF, và dung dịch nước còn lại được làm đông và đông khô để thu được natri 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu trắng (giả định hiệu suất là 100%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 156 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 37D: N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-flopyridin-2-yl)axetamit



Hỗn hợp gồm natri 2-(3-flopyridin-2-yl)axetat (1,847 g, 10,37 mmol), 3-bromo-2-metylanilin (1,41 ml, 11,4 mmol), DIEA (5,4 ml, 31,1 mmol) và HATU (4,73 g, 12,4 mmol) trong DMF (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch nước LiCl 10%, sau đó, bằng nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc nóng, để nguội, và chất rắn màu trắng thu được được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc-hexan 60%. Phần dịch lọc gộp lại được cô và cặn được kết tinh lại hai lần bằng quy trình giống như trên. Cặn từ quá trình cô phần dịch lọc cuối được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được chất rắn, chất rắn này được kết hợp với mẻ được kết tinh lại để thu được N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-flopyridin-2-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,03 g, hiệu suất 61%). Phổ khối m/z 323, 325 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 37E: 2-(3-flopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit



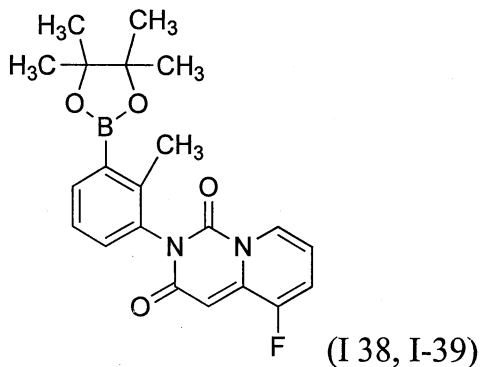
Hỗn hợp gồm N-(3-bromo-2-metylphenyl)-2-(3-flopyridin-2-yl)axetamit (4,20 g, 13,6 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,80 g, 14,9 mmol) trong dioxan (40 ml) được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Kali axetat (3,33 g, 34,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, việc sục khí được tiếp tục trong 5 phút nữa, và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,555 g, 0,679 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng DCM-metyl *t*-butyl ete, để thu được 2-(3-flopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,80 g, hiệu suất 76%). Phổ khối m/z 371 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian số 37:

Hỗn hợp gồm 2-(3-flopyridin-2-yl)-N-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit (9,01 g, 24,3 mmol) và CDI (15,78 g, 97 mmol) trong toluen (97 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 7 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (220 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-100%), để thu được 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-*c*]pyrimidin-1,3(2H)-dion dưới dạng chất rắn màu vàng (6,26 g, hiệu suất 65%). Phổ khối m/z 397 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 8,11 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,35 (td, J=7,4, 5,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Các hợp chất trung gian số 38 và 39

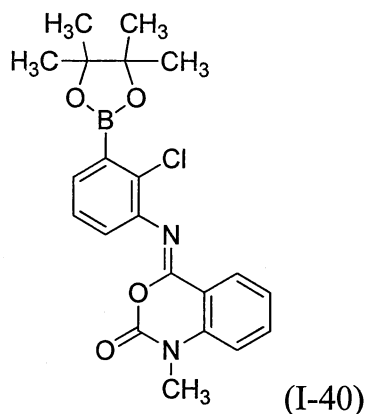
5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion (chất đồng phân quang học đơn có một trục không đối xứng duy nhất)



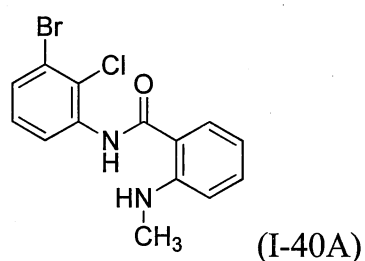
Mẫu chứa 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion dạng raxemic [hợp chất trung gian số 37] (7,5 g) được tách ra bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALCEL® OD-H (5 x 25 cm, 5 µm); pha động: CO₂-MeOH (76:24) ở tốc độ 280 ml/phút, 100 bar, 40°C; chế phẩm mẫu: 62,5 mg/ml trong DCM-MeOH (1:1); tiêm: 0,83 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 38] dưới dạng chất rắn màu vàng (3,2 g, độ tinh khiết không đối xứng 99,3%). Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop khác 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 39] dưới dạng chất rắn màu vàng (2,98 g, độ tinh khiết không đối xứng 98,6%). Phổ khối và ¹H NMR của cả hai chất đồng phân đối ảnh là giống như của hợp chất trung gian số 37.

Hợp chất trung gian số 40

(Z)-4-((2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on

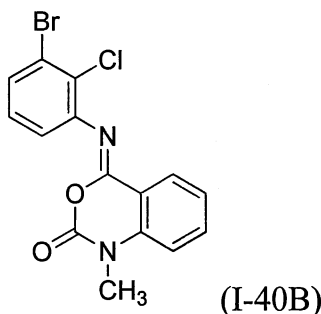


Hợp chất trung gian số 40A: N-(3-bromo-2-clophenyl)-2-(methylamino)benzamidit



Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-cloanilin [được điều chế theo quy trình đã được mô tả trong patent Mỹ số 8,242,260] (240 mg, 1,162 mmol) và toluen (10 ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý từ từ bằng dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (0,99 ml, 1,98 mmol). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Hỗn dịch một phần chứa 1-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (300 mg, 1,52 mmol) trong toluen (4 ml) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 4 h, làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và xử lý từng giọt bằng dung dịch nước HCl 1 M cho đến khi không thấy thoát khí nữa. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 h đồng thời làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó, chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng NaHCO₃ và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-30%), để thu được N-(3-bromo-2-clophenyl)-2-(methylamino)benzamidit dưới dạng chất rắn màu vàng (110 mg, hiệu suất 28%). Phổ khối m/z 339, 341 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=7,9$, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J=8,4$, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 2,79 (d, $J=5,1$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian số 40B: (Z)-4-((3-bromo-2-clophenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3] oxazin-2(4H)-on



Dung dịch chứa N-(3-bromo-2-clophenyl)-2-(metylamin)benzamid (150 mg, 0,442 mmol) trong THF (15 ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và xử lý bằng triphosgen (197 mg, 0,663 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và xử lý bằng nước cho đến khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp này được cô, và cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được (Z)-4-((3-bromo-2-clophenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on dưới dạng chất rắn màu be (130 mg, hiệu suất 81%). ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,33 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,41 (dd, *J*=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H).

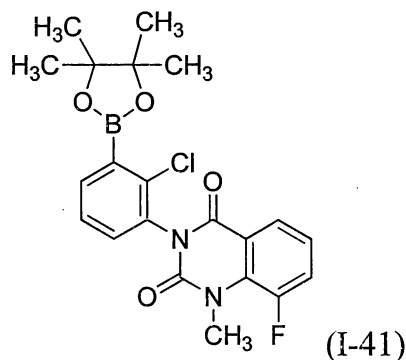
Hợp chất trung gian số 40:

Hỗn hợp gồm (Z)-4-((3-bromo-2-clophenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3] oxazin-2(4H)-on (130 mg, 0,356 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (117 mg, 0,462 mmol) và kali axetat (87 mg, 0,889 mmol) trong dioxan (4 ml) được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (14,5 mg, 0,018 mmol), và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được (Z)-4-((2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3] oxazin-2(4H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg, hiệu suất 82%). Phổ khối *m/z* 413 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,40-8,30 (m, 1H), 7,67-7,58

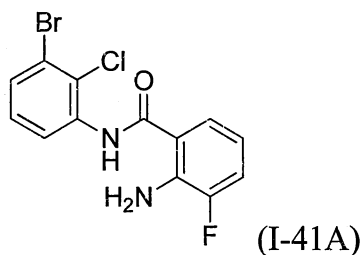
(m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, 4H), 7,16-7,07 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 3H), 1,40-1,37 (m, 12H).

Hợp chất trung gian số 41

3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



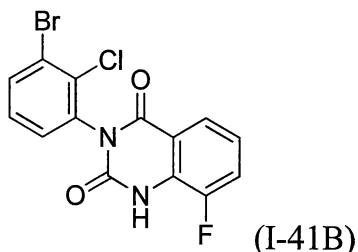
Hợp chất trung gian số 41A: 2-amino-N-(3-bromo-2-clophenyl)-3-flobenzamit



Hỗn hợp gồm 3-bromo-2-cloanilin [được điều chế theo quy trình đã được mô tả trong patent Mỹ số 8,242,260] (600 mg, 2,91 mmol) và toluen (10 ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và xử lý từ từ bằng dung dịch trimetyl nhôm 2 M trong toluen (2,47 ml, 4,94 mmol). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng 8-flo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (684 mg, 3,78 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 h. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và xử lý từng giọt bằng dung dịch nước HCl 1 M cho đến khi ngừng thoát khí, và khuấy trong 2 h đồng thời để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-30%), để thu được 2-amino-N-(3-bromo-2-clophenyl)-3-flobenzamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (350 mg, hiệu suất 35%). Phổ khối *m/z* 343, 345 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,46 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,42 (br.

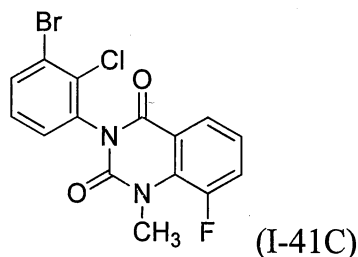
s., 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J=11,0$, 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,69 (td, $J=8,0$, 5,1 Hz, 1H), 5,72 (br. s., 2H).

Hợp chất trung gian số 41B: 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Triphosgen (453 mg, 1,53 mmol) được bổ sung theo một phần vào dung dịch chứa amino-N-(3-bromo-2-clophenyl)-3-flobenzamit (350 mg, 1,019 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và xử lý bằng nước cho đến khi không thấy thoát khí nữa. Hỗn hợp này được cô, và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu vàng (320 mg, hiệu suất 85%). Phổ khối m/z 369, 371 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,54 (br. s., 1H), 7,97 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=6,8$, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J=9,8$, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,24 (td, $J=8,0$, 4,8 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian số 41C: 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Iodometan (0,102 ml, 1,62 mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp chứa 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (300 mg, 0,812 mmol), DMF (5 ml) và Cs₂CO₃ (529 mg, 1,62 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong

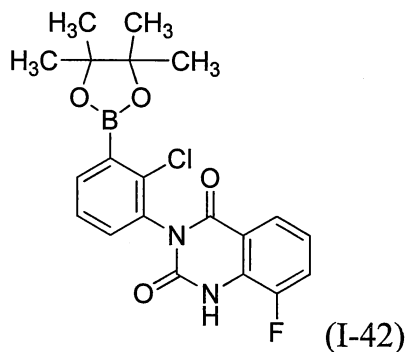
phòng trong 2 h, sau đó, pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-30%), để thu được 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu vàng (280 mg, hiệu suất 90%). Phổ khối m/z 383, 385 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,09 (dq, $J=7,8$, 0,8 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,49 (ddd, $J=13,9$, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 3,88 (s, 1,5 H), 3,86 (s, 1.5H).

Hợp chất trung gian số 41:

Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (150 mg, 0,391 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (129 mg, 0,508 mmol), kali axetat (96 mg, 0,978 mmol) và dioxan (8 ml) được sục bằng khí nitơ trong 10 phút và xử lý bằng sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 h, sau đó, để nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (12 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được 3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu trắng (52 mg, hiệu suất 31%). Phổ khối m/z 431 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,14-8,05 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 1H), 3,86 (d, $J=8,1$ Hz, 3H), 1,36 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 42

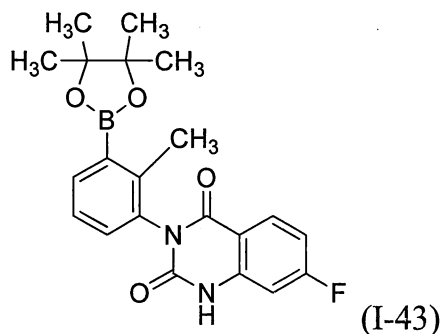
3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-clophenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 41B] (990 mg, 2,68 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (884 mg, 3,48 mmol) và kali axetat (657 mg, 6,70 mmol) trong dioxan (8 ml) được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (109 mg, 0,134 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, lọc, và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng MeOH-DCM (gradient từ 0-5%), để thu được 3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu nâu (710 mg, hiệu suất 64%). Phổ khối m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,55-8,38 (m, 1H), 8,06-7,93 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,26-7,13 (m, 1H), 1,26 (br. s., 12H)

Hợp chất trung gian số 43

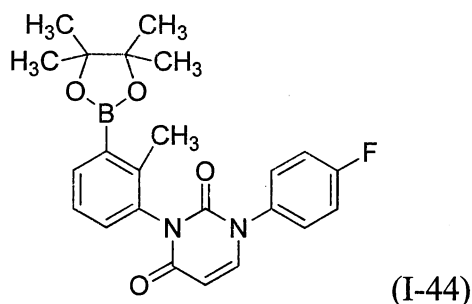
7-flo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



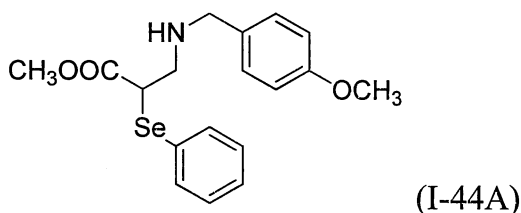
Bằng cách sử dụng quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian số 8, 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-7-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 15B] được chuyển hóa thành 7-flo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion. Phổ khối m/z 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian số 44

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

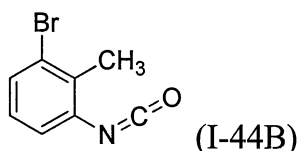


Hợp chất trung gian số 44A: Metyl 3-(4-metoxibenzylamino)-2-(phenylselanyl)propanoat



Hỗn dịch chứa phenyl hypobromoselenoit (5,54 g, 23,5 mmol) và kẽm(II) clorua (1,27 g, 9,29 mmol) trong DCM (116 ml) được xử lý bằng metyl acrylat (2,09 ml, 23,2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó, xử lý bằng (4-metoxiphenyl)metanamin (6,4 ml, 48,8 mmol), tạo ra hỗn dịch đặc. Sau khi khuấy trong 16 h, hỗn hợp này được lọc, kết tủa gom được được rửa bằng EtOAc, và phần dịch lọc gộp lại được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%), để thu được metyl 3-(4-metoxibenzylamino)-2-(phenylselanyl) propanoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (3,68 g, hiệu suất 42%). Phổ khối m/z 380 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53-7,49 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 3,89 (dd, $J=8,8, 5,9$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,93-2,78 (m, 2H).

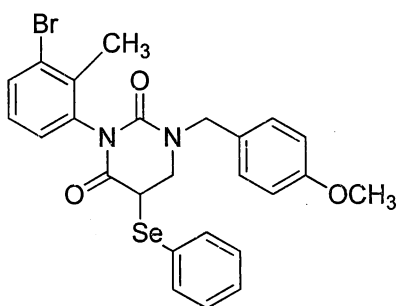
Hợp chất trung gian số 44B: 1-bromo-3-isoxyanato-2-metylbenzen



Dung dịch chứa triphosgen (2,25 g, 7,58 mmol) trong toluen (27 ml), được làm lạnh trong bể nước đá, được xử lý từ từ bằng dung dịch chứa 3-bromo-2-metylanilin (3,00 g, 16,1 mmol) và DIEA (5,6 ml, 32,2 mmol) trong toluen (5,4 ml). Khuấy hỗn dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Kết tủa được lấy ra

bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc gộp lại được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 1-bromo-3-isoxyanato-2-metylbenzen dưới dạng dầu màu nâu (3,68 g, hiệu suất 98%), được sử dụng mà không tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (dd, $J=8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=7,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,15 (td, $J=8,0, 0,7$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

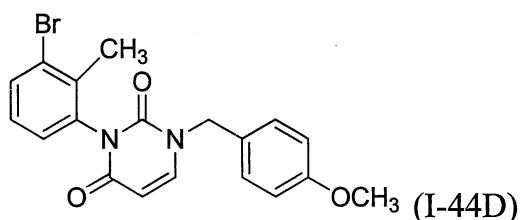
Hợp chất trung gian số 44C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)-5-(phenylselanyl) dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



(I-44C)

Hỗn hợp gồm methyl 3-((4-metoxymethyl)amino)-2-(phenylselanyl)propanoat (3,68 g, 9,73 mmol), 1-bromo-3-isoxyanato-2-metylbenzen (2,27 g, 10,7 mmol), và K_2CO_3 (0,672 g, 4,86 mmol) trong DMF (49 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 5 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa nước và EtOAc. Và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)-5-(phenylselanyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (5,43 g), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 557, 559, 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian số 44D: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

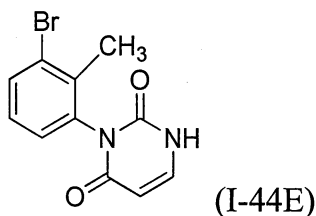


(I-44D)

Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)-5-(phenylselanyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (5,43 g, 9,73 mmol) trong THF (97 ml) được xử lý bằng dung dịch nước hydro peroxit 30% (5,0 ml, 48,6 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung

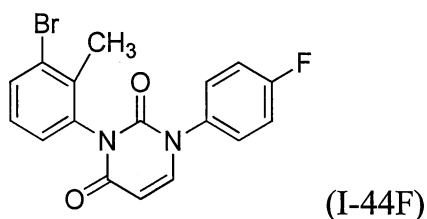
vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (220 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 25-70%), để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (2,10 g, hiệu suất 54%). Phổ khối m/z 401, 403 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 2H), 5,86 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J=2,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 44E: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-metoxymethyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,87 g, 2,17 mmol) trong TFA (5,5 ml) được xử lý bằng axit triflometansulfonic (0,55 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót từ từ lên đá và khuấy đồng thời làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn màu tím (0,62 g, hiệu suất 96%). Phổ khối m/z 281, 283 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=6,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=7,7, 5,9$ Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 5,72 (dd, $J=7,7, 1,3$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H).

Hợp chất trung gian số 44F: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



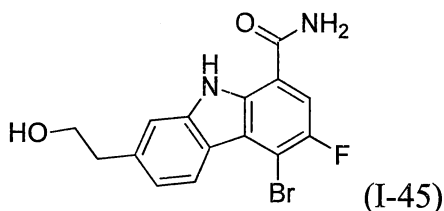
Hỗn dịch đã khuấy chứa đồng(II) axetat (0,543 g, 2,99 mmol), 3-(3-bromo-2-methylphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (0,42 g, 1,49 mmol), axit (4-flophenyl)boronic (0,418 g, 2,99 mmol), và hạt lưới sàng tách phân tử hoạt hóa (750 mg) trong DCM khô (25 ml) được xử lý bằng pyridin (0,363 ml, 4,48 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, lọc qua CELITE®, và chất rắn được rửa bằng DCM và THF. Phần dịch lọc gộp lại được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-40%), để thu được 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-1-(4-flophenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu vàng (0,36 g, hiệu suất 43%). Phổ khối m/z 375, 377 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=7,9$, 1,3 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 4H), 5,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 3H).

Hợp chất trung gian số 44:

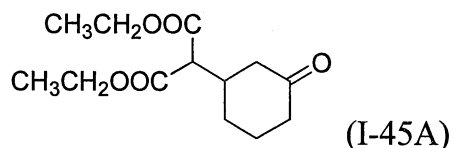
Hỗn hợp gồm 3-(3-bromo-2-methylphenyl)-1-(4-flophenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (250 mg, 0,666 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (186 mg, 0,733 mmol), kali axetat (131 mg, 1,33 mmol), và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol) trong dioxan (4,4 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 3 h, sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) bổ sung được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 6 h nữa. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua CELITE® và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc gộp lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 25-100%), để thu được 1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion không tinh khiết dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu vàng (217 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 423 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=7,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 4H), 5,94 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số 45

4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxyetyl)-9H-carbazol-1-carboxamit

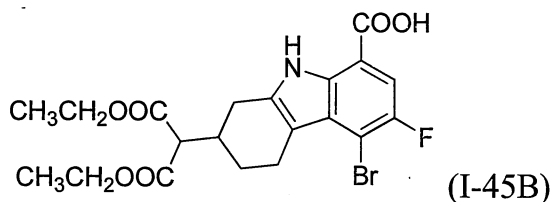


Hợp chất trung gian số 45A: Diethyl 2-(3-oxocyclohexyl)malonat



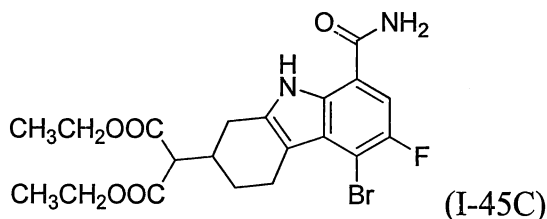
Dung dịch chứa cyclohex-2-enon (3,05 ml, 30 mmol) và diethyl malonat (4,58 ml, 30,0 mmol) trong THF (30 ml) được xử lý bằng 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (4,52 ml, 30,0 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 h. Hỗn hợp đã nguội được rót vào EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 1 M và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô để thu được diethyl 2-(3-oxocyclohexyl)malonat dưới dạng dầu (8,0 g), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối m/z 257 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 45B: Axit 5-bromo-2-(1,3-dietoxy-1,3-dioxopropan-2-yl)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic



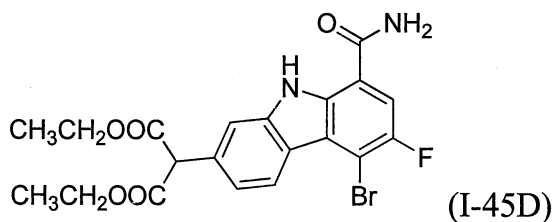
Dung dịch chứa diethyl 2-(3-oxocyclohexyl)malonat (15,26 g, 59,5 mmol) và axit 4-bromo-5-fluoro-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua [hợp chất trung gian số 24B] (17,0 g, 59,5 mmol) trong axit axetic (120 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 h, sau đó, khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Kết tủa tạo ra được gom lại bằng cách lọc để thu được chất rắn màu trắng. Phần dịch lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%). Sản phẩm đầu thu được được kết tinh từ hỗn hợp gồm EtOAc, ete và hexan để thu được chất rắn bổ sung, chất rắn này được gộp với chất rắn thứ nhất để thu được axit 5-bromo-2-(1,3-dietoxy-1,3-dioxopropan-2-yl)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (10,5 g, hiệu suất 49%). Phổ khối m/z 470, 472 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 45C: Diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)malonat



Hỗn hợp gồm axit 5-bromo-2-(1,3-dietoxy-1,3-dioxopropan-2-yl)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxylic (0,981 g, 2,09 mmol), EDC (0,600 g, 3,13 mmol) và HOBT (0,383 g, 2,50 mmol) trong THF (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng NH_4OH (1,74 ml, 12,5 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-100%), để thu được diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)malonat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (440 mg, hiệu suất 45%). Phổ khối m/z 469, 471 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

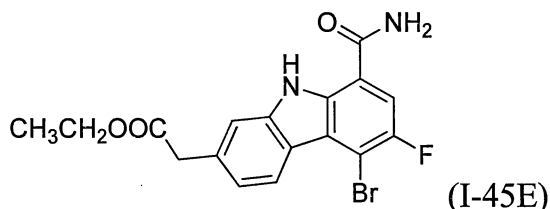
Hợp chất trung gian số 45D: Diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-9H-carbazol-2-yl)malonat



Dung dịch chứa diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)malonat (2,26 g, 4,82 mmol) và 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon (2,30 g, 10,1 mmol) trong THF (30 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô một phần. Chất rắn màu trắng tạo ra được gom lại bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cho đi qua lớp đệm silicagel, rửa giải bằng EtOAc, và dịch rửa giải được cô để thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn

được gộp lại để thu được diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-yl) malonat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,86 g, hiệu suất 83%). Phổ khối m/z 465, 467 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian số 45E: Ethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-yl)axetat



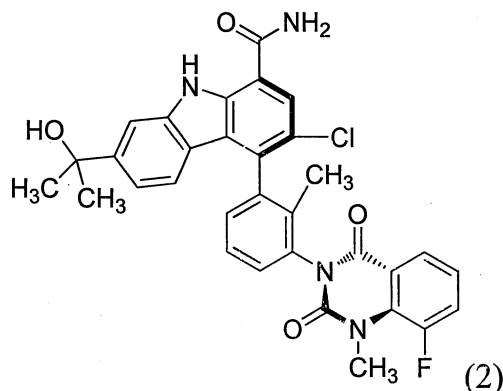
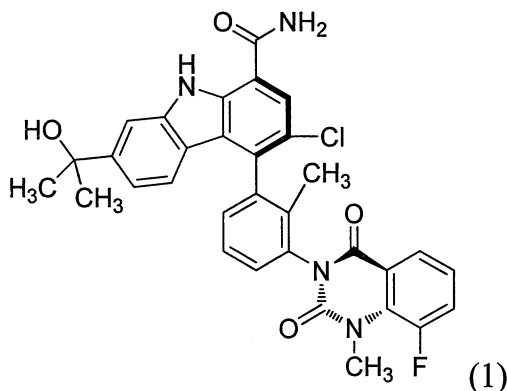
Hỗn hợp gồm diethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-yl) malonat (1,30 g, 2,80 mmol), natri clorua (0,28 g, 7,01 mmol) và nước (0,25 ml, 14,01 mmol) trong DMSO (6 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 20 h. Hỗn hợp đã nguội được rót vào nước, tạo ra kết tủa. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc và làm khô, sau đó, nghiền bằng DCM. Chất rắn được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được ethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu xám (930 mg, hiệu suất 84%). Phổ khối m/z 393, 395 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 8,54 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 8,00 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,19 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,21 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian số 45:

Dung dịch chứa ethyl 2-(5-bromo-8-carbamoyl-6-flo-9H-carbazol-2-yl)axetat (500 mg, 1,27 mmol) trong THF (10 ml) được xử lý bằng lithi borohydrua (139 mg, 6,36 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 30-100%), để thu được 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxyetyl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (310 mg, hiệu suất 69%). Phổ khối m/z 351, 353 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,24 (br. s., 1H), 7,98 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=8,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,90 (t, $J=7,0$ Hz, 2H).

Các ví dụ 1 và 2

3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (1), và
3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (2)



Điều chế 1A: 3-clo-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (100 mg, 0,262 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 2] (161 mg, 0,393 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (15 mg, 0,013 mmol) và dung dịch nước K_3PO_4 2 M (0,26 ml, 0,524 mmol) trong THF (2 ml) trong lọ phản ứng chịu áp suất được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2,5 h. Hỗn hợp đã nguội được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng DCM-MeOH-NH₄OH (gradient từ 90:9:1-97:2,7:0,3). Sản phẩm không tinh khiết thu được được tinh chế lại bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-100%), để thu được 3-clo-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (110 mg, hiệu suất 68%). Phổ khối m/z 567 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48 (ddt, $J=13,9, 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=12,4, 7,8$ Hz, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H),

6,97 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 3H), 1,87 (d, $J=1,8$ Hz, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

Các ví dụ 1 và 2:

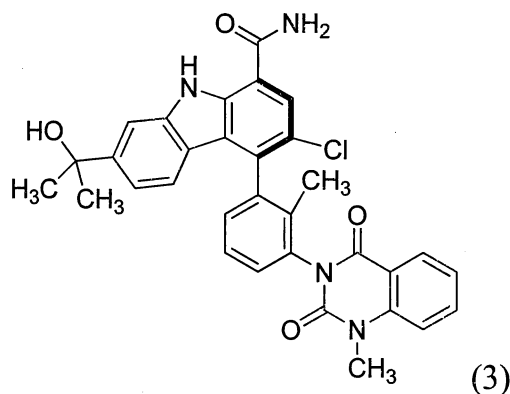
Mẫu chứa hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (90 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (55:45) ở tốc độ 120 ml/phút; chế phẩm mẫu: 10 mg/ml; tiêm: 1 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 1] dưới dạng chất rắn màu trắng. Độ tinh khiết chất đồng phân được xác định là 97,7%. Phổ khối m/z 567 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,49 (ddd, $J=13,9$, 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 2] dưới dạng chất rắn màu trắng. Độ tinh khiết chất đồng phân được xác định là 99,5%. Phổ khối m/z 567 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,13 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48 (ddd, $J=13,9$, 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=11,1$, 7,8 Hz, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 2 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong một lượng metanol dư và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được solvat metanol (dạng tinh thể M-1). Kích thước ô đơn vị: $a = 9,75$ Å, $b = 14,21$ Å, $c = 21,26$ Å, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 90,0^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$; nhóm không gian: P2₁2₁2₁; Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 2/đơn vị không đối xứng: 1; Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 736 Å³; Mật độ (tính được) = 1,391 g/cm³. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở 203 K (-70,15°C) được đưa ra trong Bảng 2, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 3.

Ví dụ 3

3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 3A: 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (100 mg, 0,262 mmol), 1-metyl-3-(RS)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 4] (154 mg, 0,393 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (0,26 ml, 0,524 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (15 mg, 0,013 mmol) trong THF (2 ml) trong lọ phản ứng chịu áp suất được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng DCM:MeOH: NH_4OH (gradient từ 90:9:1-97:2,7:0,3). Sản phẩm không tinh khiết thu được được tinh chế lại bằng sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-100%), để thu được 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (105 mg, hiệu suất 68%). Phổ khối m/z 549 ($M+H-H_2O$)⁺. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,33 (ddd, $J=11,8$, 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,69 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,41 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J=13,9$, 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd,

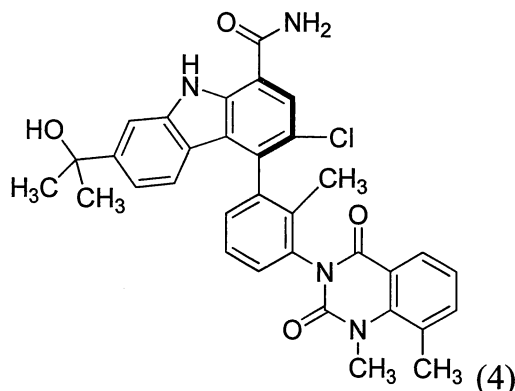
$J=12,8, 8,4$ Hz, 1H), 3,67-3,76 (m, 3H), 1,88 (d, $J=1,8$ Hz, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

Ví dụ 3:

Mẫu chứa hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® IB (2 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (65:35) ở tốc độ 55 ml/phút. Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là 97,7%. Phổ khối m/z 549 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,26 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,66 (s, 6H)

Ví dụ 4

3-clo-4-(R)-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 4A: 3-clo-4-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (100 mg, 0,262 mmol), 1,8-dimetyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 9] (138 mg, 0,341 mmol), Cs_2CO_3 (171 mg, 0,524 mmol) và sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10,7 mg, 0,013 mmol) trong THF (2 ml) và nước (500 μl) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 h. Hỗn hợp đã nguội được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 30-100%), để thu được 3-clo-4-(RS)-(3-(RS)-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (97 mg, hiệu suất 57%). Phổ khối m/z 563 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,75 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=7,7$, 1,1 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,98 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J=9,9$ Hz, 3H), 2,70 (d, $J=5,7$ Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,64-1,66 (m, 6H).

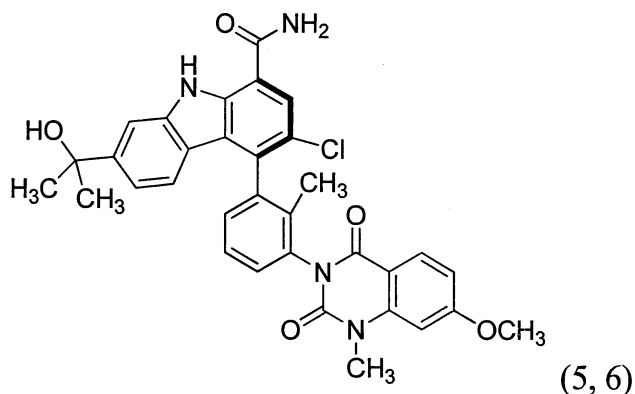
Ví dụ 4:

Mẫu chứa hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (90 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO_2 -IPA (55:45) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 18 mg/ml trong MeOH; tiêm: 2,5 ml. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg). Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99%. Phổ khối m/z 563 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,17 (dd, $J=7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,42 (dd, $J=7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=7,7$, 1,1 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Các ví dụ 5 và 6

3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit, và

3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(các chất đồng phân atrop duy nhất)



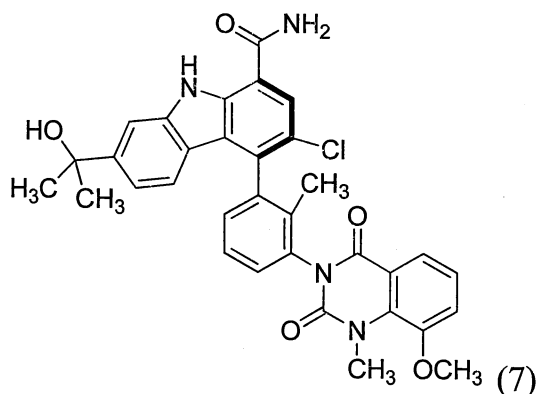
Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (200 mg, 0,524 mmol), 7-metoxi-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 14] (221 mg, 0,524 mmol), Cs₂CO₃ (512 mg, 1,57 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (21,4 mg, 0,026 mmol) trong THF (3 ml) và nước (0,50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó, ở nhiệt độ 90°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-100%), để thu được 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(3-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) (164 mg, hiệu suất 92%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO₂-IPA (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 20,3 mg/ml trong MeOH; tiêm: 0,75 ml.

Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 5] (14 mg). Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99%. Phổ khối *m/z* 579 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,43 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, *J*=8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*=8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(7-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 6] (28 mg). Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99%. Phổ khối m/z 579 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,22 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ví dụ 7

3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)

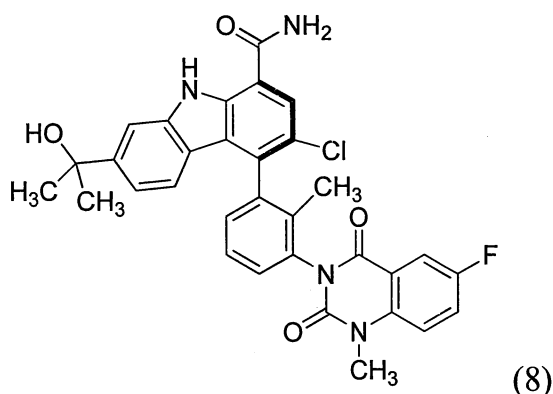


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (200 mg, 0,524 mmol), 8-metoxi-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 12] (221 mg, 0,524 mmol), Cs₂CO₃ (512 mg, 1,57 mmol), sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (21,4 mg, 0,026 mmol) trong THF (3 ml) và nước (0,50 ml) trong lọ phản ứng chịu áp suất được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó, ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng DCM và MeOH, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-55%), để thu được hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(3-(8-metoxi-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (136 mg, hiệu suất 41%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn

không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); pha động: CO₂-IPA (55:45) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 17 mg/ml trong MeOH; tiêm: 1,0 ml. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(8-metoxyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (26 mg, hiệu suất 20%). Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99%. Phổ khối m/z 579 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,42 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=7,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ví dụ 8

3-clo-4-(R)-(3-(6-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)

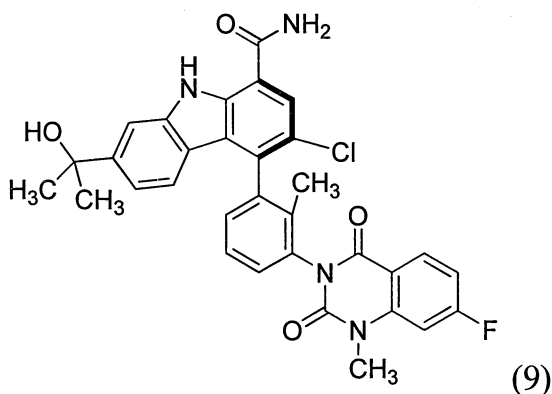


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (200 mg, 0,524 mmol), 6-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 13] (215 mg, 0,524 mmol), Cs₂CO₃ (512 mg, 1,57 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (21,4 mg, 0,026 mmol) trong THF (3 ml) và nước (1 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó, ở nhiệt độ 90°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được cô và cạn được tinh chế hai lần bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-100%), để thu được hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(6-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (129 mg, hiệu suất 39%). Chất này được tách bằng cách sắc

ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH-MeCN (65:17,5:17,5) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 15,4 mg/ml trong MeOH; tiêm: 0,5 ml. Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(6-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (33 mg). Độ tinh khiết chất đồng phân được xác định là lớn hơn 98%. Phổ khối m/z 567 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,44 (br. s., 1H), 8,29 (dd, $J=8,1, 6,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=15,2, 7,3$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,04-6,92 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ví dụ 9

3-clo-4-(R)-(3-(7-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(chất đồng phân atrop duy nhất)

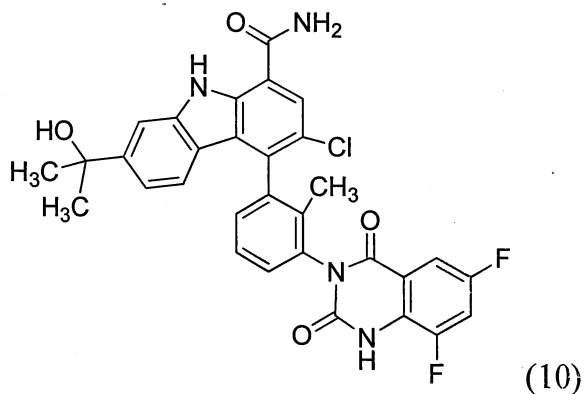


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (200 mg, 0,524 mmol), 7-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 15] (215 mg, 0,524 mmol), Cs₂CO₃ (512 mg, 1,57 mmol) và sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (21,4 mg, 0,026 mmol) trong THF (3 ml) và nước (0,50 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 4 h. Hỗn hợp đã nguội được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (220 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-40%), để thu được hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(7-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (164 mg, hiệu suất 53%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng

như sau: cột: Lux Cel2 (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH-MeCN (62:19:19) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 30 mg/ml trong MeOH; tiêm: 0,5 ml. Chất tách được từ pic thứ ba rửa giải khỏi cột được tách lần nữa bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH-MeCN (68:16:16) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 11,4 mg/ml trong MeOH; tiêm: 3,5 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(7-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (25 mg, hiệu suất 15%). Độ tinh khiết chất đồng phân được xác định là lớn hơn 98%. Phổ khối m/z 567 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=8,6, 6,2$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J=14,1, 7,8, 1,0$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 3,67 (s, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Ví dụ 10

3-clo-4-(RS)-(3-(RS)-(6,8-diflo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

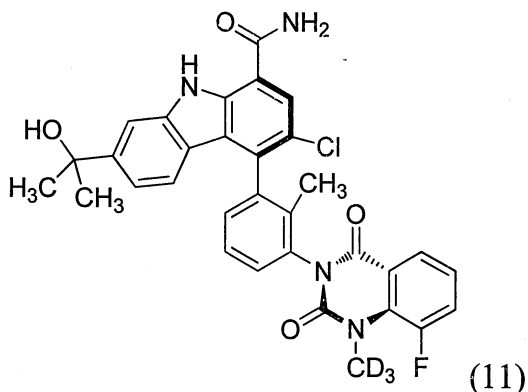


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (10 mg, 0,026 mmol), 6,8-diflo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 16] (14,1 mg, 0,034 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (12,8 mg, 0,020 mmol) và THF (2 ml) trong lọ phản ứng được xử lý bằng dung dịch nước K₃PO₄ 2 M (0,039 ml, 0,079 mmol). Lọ được đậy kín và được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Các pha của hỗn hợp được tách ra, pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc, và pha hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 80-100%). Chất tách được được nghiền bằng MeOH để thu được chất rắn sau khi lọc. Phần dịch lọc được cô và được sắc ký cột trên silic oxit (40 g), rửa giải bằng DCM-MeOH-NH₄OH (gradient từ 90:9:1-97:2,7:0,3) để thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn được gộp lại để thu được 3-clo-4-(3-(6,8-diflo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (164 mg, hiệu suất 71%). Phổ khối m/z 571 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,04 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,65 (dd, $J=7,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,90 (dd, $J=8,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 6H).

Ví dụ 11

3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl(d₃)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(chất đồng phân atrop duy nhất)



Dung dịch chứa 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (3,08 g, 8,07 mmol) và 8-flo-1-metyl(d₃)-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 21] (4,00 g, 9,68 mmol) trong THF (33 ml) được xử lý bằng dung dịch nước K₃PO₄ 2 M (8,25 ml, 16,5 mmol). Hỗn hợp này được sục bằng khí argon trong khoảng 4 phút đồng thời khuấy trên bể siêu âm, sau đó, được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (447 mg, 0,686 mmol). Bình phản ứng được đậy kín và được đưa vào sáu chu trình

nap-tháo khí agon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16,5 h, sau đó, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (330 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 40-100%), để thu được 3-clo-4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl(d_3))-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu nâu-vàng nhạt (3,877 g, hiệu suất 78%).

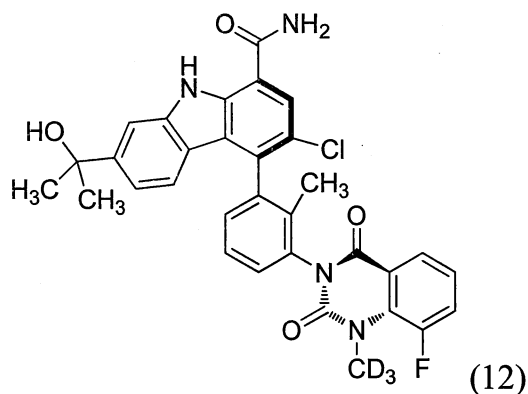
Chất điều chế được bằng phương pháp này (5,01 g) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 160 ml/phút, 40°C; chế phẩm mẫu: 22,75 mg/ml trong MeOH-diclorometan theo tỷ lệ 2:1; tiêm: 1,4 ml. Các phần gộp lại chứa pic thứ nhất rửa giải khỏi cột được cô, và cặn được siêu âm trong một lượng nhỏ metanol. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng metanol và làm khô để thu được 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl(d_3))-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,029 g). Phổ khối m/z 570 (M+H-H₂O)⁺, 610 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,12-8,03 (m, 2H), 7,74 (d, J =1,1 Hz, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,46 (dd, J =7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,17 (dd, J =8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,61 (d, J =1,3 Hz, 6H). [α]_D: +85,1° (c 2,38, CHCl₃). Nhiệt độ bắt đầu nóng chảy DSC = 255,6 °C (tốc độ gia nhiệt = 10°C/phút.).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 11 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong metanol/axetonitril/axeton theo tỷ lệ 1:1:1 và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được solvat metanol (dạng tinh thể M-1). Kích thước ô đơn vị: $a = 9,78$ Å, $b = 14,26$ Å, $c = 21,38$ Å, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 90,0^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$; nhóm không gian: P2₁2₁2₁; Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11/ô đơn vị không đối xứng: 1; Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 746 Å³; Mật độ (tính được) = 1,381 g/cm³. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ trong phòng được đưa ra trong Bảng 5, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 4. Cấu hình tuyệt đối được xác nhận thêm bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất nêu trong ví dụ 11 trong một lượng dư nước axeton và làm bay hơi từ từ dung

môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được monohydrat (dạng tinh thể H-1). Kích thước ô đơn vị: $a = 9,41 \text{ \AA}$, $b = 14,51 \text{ \AA}$, $c = 21,12 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 90,0^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$; nhóm không gian: $P2_12_12_1$; Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 11/đơn vị không đối xứng: 1; thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = $721 \text{ \AA}^3$; Mật độ (tính được) = $1,396 \text{ g/cm}^3$. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ trong phòng được đưa ra trong Bảng 3.

Ví dụ 12

3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl(d_3)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(chất đồng phân atrop duy nhất)

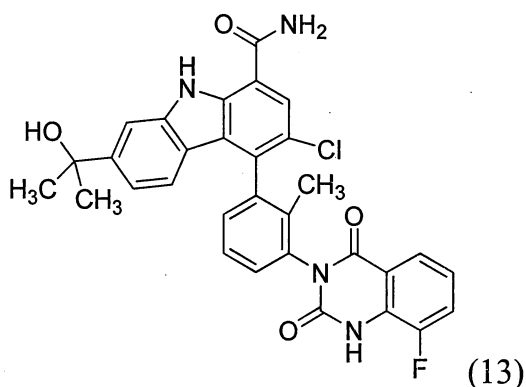


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (76 mg, 0,20 mmol), 8-flo-1-metyl(d_3)-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 22] (75 mg, 0,18 mmol), và Cs_2CO_3 (118 mg, 0,363 mmol) trong THF (1,6 ml) và nước (0,40 ml) trong lọ được sục bằng khí argon trong 1 phút kết hợp siêu âm. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7,4 mg, 0,009 mmol) và lọ được đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 19 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết lại bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được sắc ký cột trên silicagel (12 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 60%-100%). Sản phẩm không tinh khiết thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Luna Axia $5\mu \text{ C}_{18}$ 30 x 100 mm), rửa giải bằng MeCN-nước chứa 0,1% TFA (gradient từ 10-100%, 30 ml/phút). Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô thành hỗn dịch dạng nước. Kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu

được hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(R)-(8-flo-1-metyl(d_3)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (60,9 mg, hiệu suất 57%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (5 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (60:40) ở tốc độ 250 ml/phút, 35°C; chế phẩm mẫu: 7,5 mg/ml trong MeOH; tiêm: 2,5 ml. Cặn thu được từ quá trình cô của phần pic thứ hai rửa giải khỏi cột được tinh chế thêm bằng sắc ký cột trên silicagel (4 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 40%-100%), để thu được 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl(d_3)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (19,7 mg, hiệu suất 68%). Phổ khối m/z 570 ($M+H-H_2O$)⁺, 610 ($M+Na$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,11-8,04 (m, 2H), 7,74 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,14 (dd, $J=8,5$, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,60 (d, $J=0,9$ Hz, 6H).

Ví dụ 13

3-clo-4-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

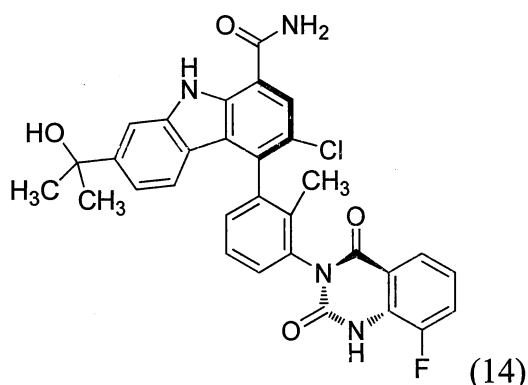


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (0,360 g, 0,943 mmol), 8-flo-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 17] (0,392 g, 0,990 mmol), sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (0,039 g, 0,047 mmol) và Cs₂CO₃ (0,615 g, 1,89 mmol) trong dioxan (10 ml) và nước (2,5 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng

bằng EtOAc và rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 0-50%, sau đó, đến 70% chứa 1% MeOH), để thu được 3-clo-4-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,361 g, hiệu suất 67%). Phổ khối m/z 354 ($M+H-H_2O$)⁺, 394 ($M+Na$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,09 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,48 (dd, $J=7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,18 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 6,92 (dd, $J=8,6, 5,3$ Hz, 1H), 1,94-1,71 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 6H).

Ví dụ 14

3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(chất đồng phân atrop duy nhất)

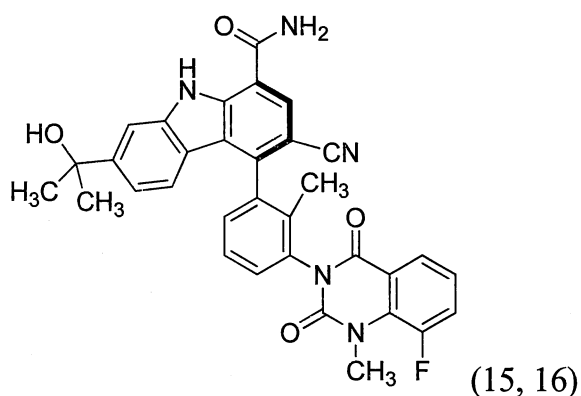


Mẫu chứa hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop 3-clo-4-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 13] (250 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (5 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO₂-IPA (60:40) ở tốc độ 220 ml/phút, 35°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 21 mg/ml trong MeOH; tiêm: 3,0 ml. Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất) dưới dạng chất rắn màu trắng (24 mg). Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 95%. Phổ khối m/z 553 ($M+H-H_2O$)⁺, 593($M+Na$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,60-7,54

(m, 2H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,6$, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,00-1,76 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 6H).

Các ví dụ 15 và 16

3-xyano-4-(S)-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(các chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 15A: 3-xyano-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân atrop)

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-xyano-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 23] (0,400 g, 1,08 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 2] (0,573 g, 1,40 mmol), Cs_2CO_3 (0,700 g, 2,15 mmol), và dioxan (5 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,053 g, 0,064 mmol) và đưa vào 2 chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 88°C trong 2 ngày. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 75%, 85% và 100%). Sản phẩm không tinh khiết thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được 3-xyano-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g,

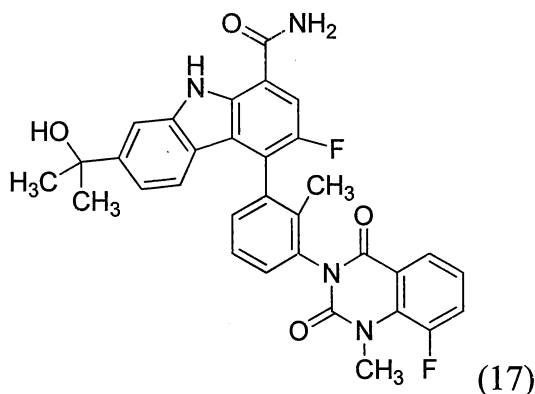
hiệu suất 32%). Phổ khối m/z 576 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (br. s., 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,41 (dd, $J=6,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,13 (t, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J=8,1, 2,6$ Hz, 3H), 1,73 (s, 3H), và 1,48-1,43 (m, 6H).

Các ví dụ 15 và 16:

Mẫu chứa 3-xyano-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân atrop) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (65:35) ở tốc độ 150 ml/phút, 45°C. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất 3-xyano-4-(S)-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 15]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 94%. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 3-xyano-4-(S)-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 16]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là 99%. Phổ khối của mỗi chất đồng phân atrop duy nhất là giống như phổ khối của hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop.

Ví dụ 17

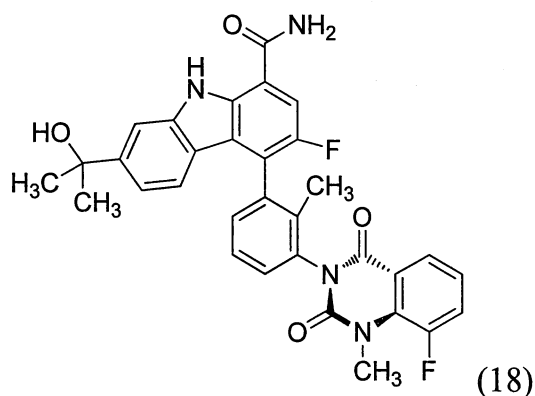
3-flo-4-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-fluor-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,080 g, 0,219 mmol), 8-fluor-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 2] (0,094 g, 0,230 mmol), sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,0 mg, 11,0 μmol) và Cs_2CO_3 (0,143 g, 0,438 mmol) trong dioxan (8,0 ml) và nước (2,0 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, tiếp theo tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50%-100%), để thu được 3-fluor-4-(3-(8-fluor-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (0,018 g, hiệu suất 15%). Phổ khối m/z 551 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,66 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,29 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,22-7,11 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 1H), 6,90 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,81-3,63 (m, 3H), 2,06 (br. s., 3H), và 1,77-1,58 (m, 6H).

Ví dụ 18

3-fluor-4-(3-(S)-(8-fluor-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-fluor-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,100 g, 0,274 mmol), 8-fluor-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (0,146 g, 0,356 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (0,41 ml, 0,821 mmol), và THF (2,0 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí

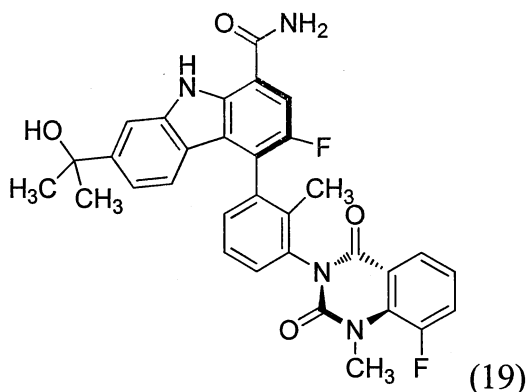
nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (8,9 mg, 0,014 mmol), và đưa vào 2 chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75% và 85%), để thu được 3-flo-4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,084 g, hiệu suất 53%). Phổ khối m/z 551 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (ddt, $J=14,4, 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,40 (dd, $J=7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (tt, $J=7,9, 4,0$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J=11,5, 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J=8,2, 1,0$ Hz, 3H), 1,77 (s, 3H), và 1,49-1,42 (m, 6H).

Phương pháp khác để tổng hợp 3-flo-4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop):

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,050 g, 0,137 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (0,073 g, 0,178 mmol), Cs₂CO₃ (0,089 g, 0,274 mmol), và dioxan (0,8 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (6,7 mg, 8,21 μmol), được đưa vào 2 chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa, và gia nhiệt ở nhiệt độ 52°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62% và 75%), để thu được 3-flo-4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, hiệu suất 42%).

Ví dụ 19

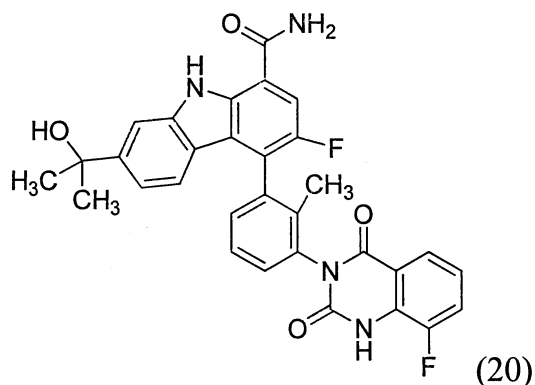
3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(chất đồng phân atrop duy nhất)



Mẫu chứa 3-flo-4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) [ví dụ 18] được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 120 ml/phút, 40°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 3,6 mg/ml trong MeOH; tiêm: 2,0 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,4%. Phổ khối m/z 551 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (ddd, J=14,4, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, J=7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,74 (d, J=8,0 Hz, 3H), 3,17 (d, J=5,3 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H), và 1,46 (d, J=4,2 Hz, 6H).

Ví dụ 20

3-flo-4-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân atrop)

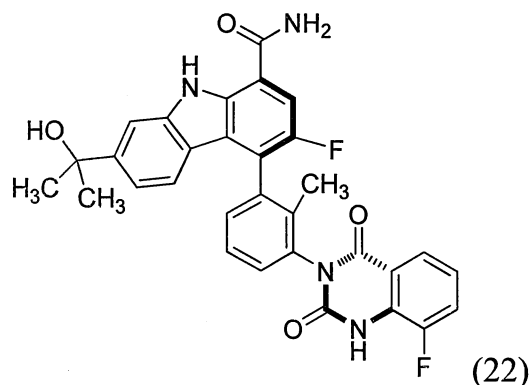
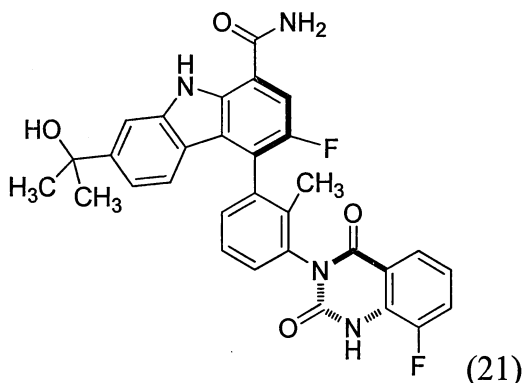


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flu-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,104 g, 0,285 mmol), 8-flu-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 17] (0,147 g, 0,370 mmol), Cs_2CO_3 (0,186 g, 0,570 mmol), và dioxan (1,6 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14 mg, 0,017 mmol), và đưa vào hai chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 88°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô đến cặn dạng nước, cặn này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 65% và 75%), để thu được 3-flu-4-(3-(8-flu-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (0,029 g, hiệu suất 18%). Phổ khối m/z 537 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,81 (br. s., 1H), 11,39 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,95 (dd, $J=10,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,64 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 4,98 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 1,81-1,75 (m, 3H), và 1,48-1,41 (m, 6H).

Các ví dụ 21 và 22

3-flu-4-(R)-(3-(R)-(8-flu-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit, và

3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(các chất đồng phân atrop duy nhất)



Mẫu chứa 3-flo-4-(3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân atrop) [ví dụ 20] được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (75:25) ở tốc độ 180 ml/phút, 40°C, 100 bar. Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được 3-flo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 21]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là 98%. Phổ khối m/z 537 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (br. s., 1H), 11,38 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,95 (d, J =10,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J =1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, J =6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), và 1,44 (d, J =5,3 Hz, 6H).

Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 22]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là 95%. Phổ khối m/z 537 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (br. s., 1H), 11,39 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,95 (d, J =10,8 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,59 (br. s., 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,38 (d, J =6,1 Hz, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 7,05 (dd, J =8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J =8,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), và 1,46 (d, J =4,7 Hz, 6H).

Quy trình thay thế điều chế 3-flo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 21]:

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,118 g, 0,323 mmol), 8-flo-3-(R)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 18] (0,166 g, 0,420 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (0,485 ml, 0,969 mmol) và THF (2,0 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (11 mg, 0,016 mmol) và đưa vào 2 chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75% và 85%), để thu được 3-flo-4-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (0,117 g, hiệu suất 65%). Mẫu chứa chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO_2 -MeOH (70:30) ở tốc độ 180 ml/phút, 45°C; chế phẩm mẫu: 30 mg/ml; tiêm: 1,0 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 3-flo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,9%. Phổ khối m/z 537 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,83 (br. s., 1H), 11,38 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,95 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=6,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), và 1,44 (d, $J=5,3$ Hz, 6H).

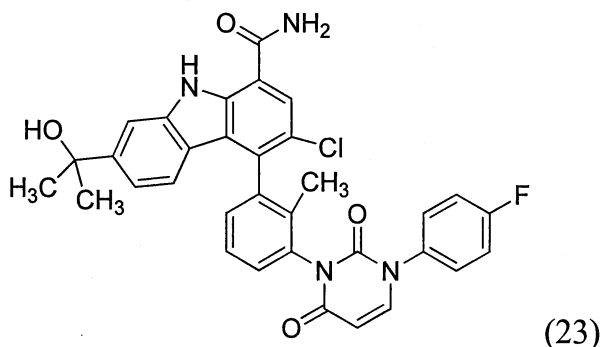
Quy trình thay thế điều chế 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 22]:

Dưới đây là quy trình tương tự như được sử dụng để điều chế thay thế hợp chất nêu trong ví dụ 21, 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,118 g, 0,323 mmol) và 8-flo-3-(S)-(2-metyl-3-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 19] (0,166 g, 0,420 mmol) được chuyển hóa thành 3-flo-4-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,119 g, hiệu suất 66%). Mẫu chứa chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (75:25) ở tốc độ 180 ml/phút, 45°C; chế phẩm mẫu: 10 mg/ml; tiêm: 1,0 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,9%.

Ví dụ 23

3-clo-4-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

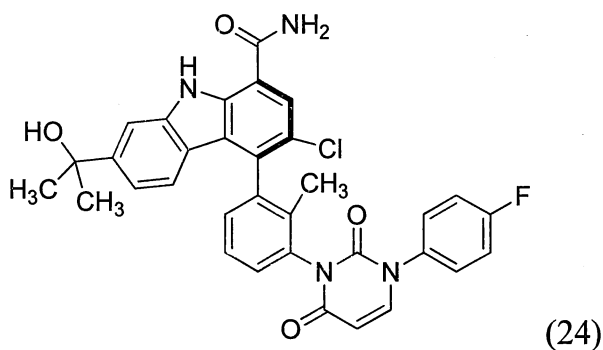


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (135 mg, 0,354 mmol), 1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 44] (164 mg, 0,389 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (20 mg, 0,018 mmol) trong toluen (5,3 ml) và etanol (1,8 ml) được sục bằng khí agon trong một vài phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước Na₂CO₃ 2 M (354 μ l, 0,707 mmol), được sục lần nữa bằng khí agon, và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 25-100%), để thu được 3-clo-4-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit.

2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (103 mg, hiệu suất 49%). Phổ khối m/z 579 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 8,13 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=7,9$, 6,4 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,36 (dt, $J=11,9$, 8,7 Hz, 2H), 7,25 (ddd, $J=7,3$, 4,3, 1,2 Hz, 1H), 7,03-6,83 (m, 1H), 6,73-6,47 (m, 1H), 5,97 (dd, $J=7,9$, 3,5 Hz, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 1,75 (d, $J=1,5$ Hz, 3H), 1,47-1,33 (m, 6H).

Ví dụ 24

3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)

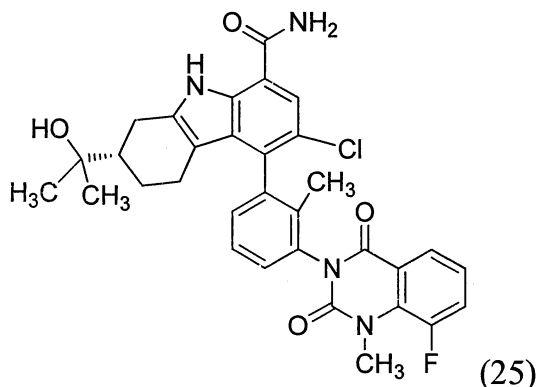


Mẫu chứa 3-clo-4-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) [ví dụ 23] (103 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 6,1 mg/ml trong MeCN-MeOH theo tỷ lệ 1:1; tiêm: 1,0 ml. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột được tinh chế thêm bằng sắc ký cột trên silicagel (4 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 60-80%), để thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (16 mg, hiệu suất 13%). Phổ khối m/z 579 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,32 (dd, $J=7,5$, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (t, $J=8,7$ Hz, 2H),

7,11 (dd, $J=8,5$, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,58 (d, $J=3,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 25

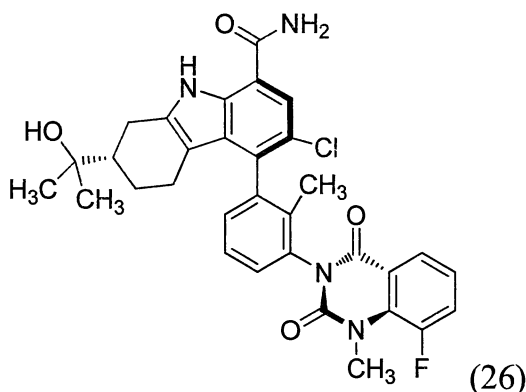
6-clo-5-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)



Hỗn hợp gồm (S)-5-bromo-6-clo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 31] (100 mg, 0,259 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 2] (112 mg, 0,272 mmol), Cs_2CO_3 (169 mg, 0,519 mmol) và sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16,9 mg, 0,021 mmol) trong THF (4,3 ml) và nước (1,1 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 17,5 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-80%). Sản phẩm không tinh khiết được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để thu được 6-clo-5-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) (76 mg, hiệu suất 50%). Phổ khối m/z 589 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 8,13 (br. s., 1H), 7,94 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,46 (br. s., 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,40 (d, $J=16,3$ Hz, 1H), 1,94-1,70 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 3H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,16-1,02 (m, 7H).

Ví dụ 26

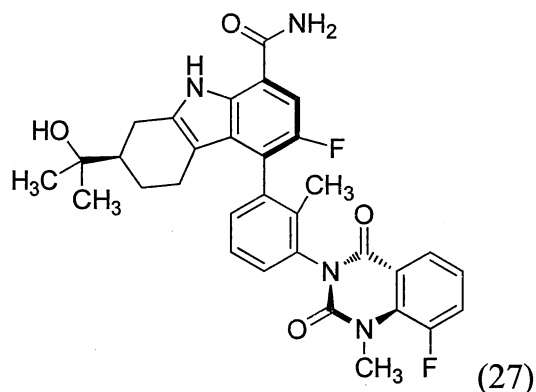
6-clo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Mẫu chứa 6-clo-5-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) [ví dụ 25] (76 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® OD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 180 ml/phút, 35°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 8,35 mg/ml trong MeOH-DCM (4:1); tiêm: 3,0 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột được tinh chế thêm bằng sắc ký cột trên silicagel (4 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 50-80%), để thu được 6-clo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (33,6 mg, hiệu suất 47%). Phổ khối m/z 589 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,06-7,99 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J=14,3, 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, $J=7,5, 1,1$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 2,90 (dd, $J=16,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J=16,4, 12,0$ Hz, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,28 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J=2,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 27

6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 27A: 6-flu-5-(3-(S)-(8-flu-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân atrop)

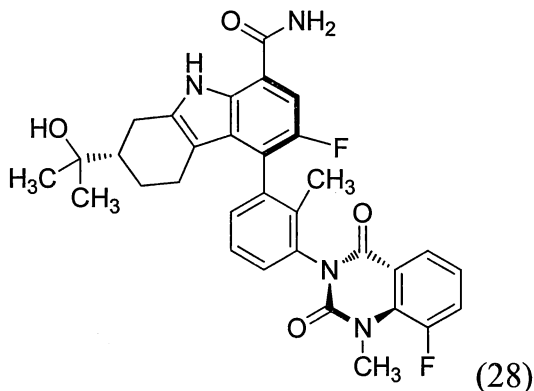
Hỗn hợp gồm (R)-5-bromo-6-flu-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh duy nhất) [hợp chất trung gian số 25] (5,00 g, 13,5 mmol), 8-flu-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (6,94 g, 16,9 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (20,3 ml, 40,6 mmol) và THF (60 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino) feroxen paladi(II) clorua (441 mg, 677 μ mol) và đưa vào hai chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75% và 85%), để thu được 6-flu-5-(3-(S)-(8-flu-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (6,77 g, hiệu suất 87%). Phổ khối m/z 573 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79-10,74 (m, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 1H), và 1,12-1,06 (m, 6H).

Ví dụ 27:

Mẫu chứa 6-flo-5-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (70:30) ở tốc độ 120 ml/phút, 35°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 9 mg/ml trong MeOH; tiêm: 1,7 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,5%. Phổ khối m/z 573 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,96 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J=14,3, 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,72 (d, $J=8,0$ Hz, 3H), 2,89 (dd, $J=16,9, 4,4$ Hz, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,57 (td, $J=11,7, 3,6$ Hz, 1H), và 1,15-1,11 (m, 1H).

Ví dụ 28

6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất nêu trong ví dụ 27, (S)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (chất đồng phân đối ảnh duy nhất) [hợp chất trung gian số 26] (0,045 g, 0,122 mmol) và 8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (0,065 g, 0,158 mmol) được chuyển hóa thành 6-flo-5-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-

2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (0,035 g, hiệu suất 49%). Việc tách mẫu chứa chất này bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng, bằng cách sử dụng các điều kiện được sử dụng để tách ở ví dụ 27, thu được (là pic thứ nhất rửa giải khỏi cột) 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,5%. Cấu hình tương đối và cấu hình tuyệt đối được xác định bằng cách phân tích tinh thể học tia x. Phổ khối m/z 573 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,94 (dd, $J=7,9$, 1,2 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28 (dd, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 3H), 2,90 (dd, $J=16,8$, 4,6 Hz, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,57 (td, $J=11,7$, 4,2 Hz, 1H), 1,16-1,11 (m, 1H), và 1,10 (d, $J=1,9$ Hz, 6H). $[\alpha]_D$: +63,8° (c 2,1, CHCl₃). Nhiệt độ bắt đầu nóng chảy DSC = 202,9°C (tốc độ gia nhiệt = 10°C/phút).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 28 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong metanol dư và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được solvat di-metanol (dạng tinh thể M2-1). Kích thước ô đơn vị: $a = 9,24$ Å, $b = 7,97$ Å, $c = 22,12$ Å, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 94,1^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$; nhóm không gian: P2₁; Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 28/đơn vị không đối xứng: 1; Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 813 Å³; Mật độ (tính được) = 1,301 g/cm³. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ 173 K (-100,15°C) được đưa ra trong Bảng 6, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 5.

Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất nêu trong ví dụ 28:

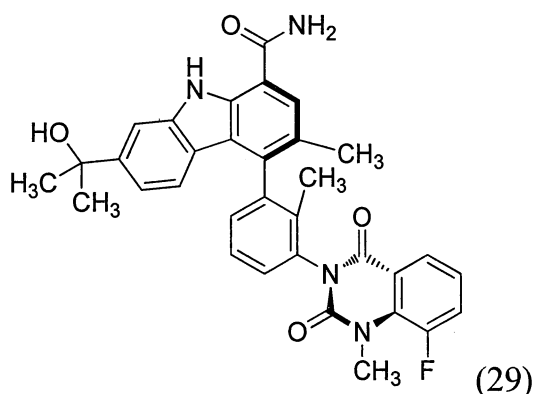
Hỗn hợp gồm (S)-5-bromo-6-flo-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit [hợp chất trung gian số 11] (5,00 g, 13,54 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (6,67 g, 16,25 mmol), trikali phosphat (dung dịch 2 M trong nước) (20,31 ml, 40,6 mmol), và tetrahydrofuran (25 ml) được đưa vào 3 chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (0,441 g, 0,677 mmol) và hỗn hợp này được đưa vào 2 chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó, pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75% và 85%), để thu được 6-flo-5-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3-(S)-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (6,58 g, hiệu suất 85%).

Chất điều chế được bằng phương pháp này (40,03 g, 69,9 mmol) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng để thu được (2S, 5R)-6-flo-5-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit. Việc tinh chế thêm được thực hiện bằng cách tạo hỗn dịch chất này trong metanol, siêu âm trong 5 phút, gom chất rắn này bằng cách lọc, rửa chất rắn gom được bằng metanol và làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (22,0 g, hiệu suất 90%).

Ví dụ 29

4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



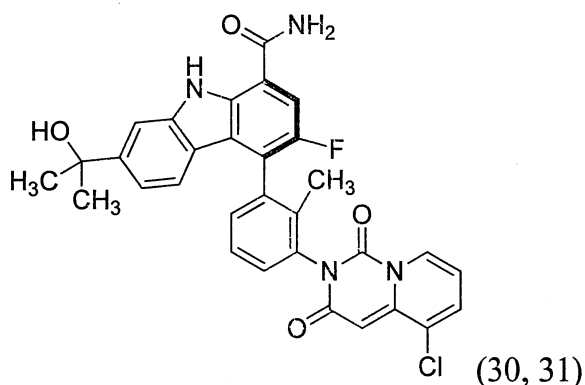
Hỗn hợp gồm 4-bromo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 28] (0,091 g, 0,252 mmol), 8-flo-1-metyl-3-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 10] (0,134 g, 0,327 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (0,378 ml, 0,756 mmol), và THF (2,0 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-tert-

butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (8,2 mg, 0,013 mmol) và đưa vào hai chu trình nạp-tháo khí nitơ bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó, pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75% và 85%) để thu được 4-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxa-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (0,087 g, hiệu suất 59%). Phổ khối m/z 547 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,97 (ddd, J=7,9, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J=7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J=12,0, 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,94 (d, J=3,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=8,2, 3,5 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), và 1,48-1,41 (m, 6H).

Mẫu chứa chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO₂-MeOH (65:35) ở tốc độ 150 ml/phút, 40°C; chế phẩm mẫu: 15 mg/ml trong MeOH; tiêm: 1,5 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxa-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99%. Phổ khối m/z 547 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,97 (dd, J=7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J=14,3, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J=7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,33 (td, J=8,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,20-2,14 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), và 1,45 (d, J=3,6 Hz, 6H).

Các ví dụ 30 và 31

4-(R)-(3-(5-clo-1,3-dioxa-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (các chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 30A: 4-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

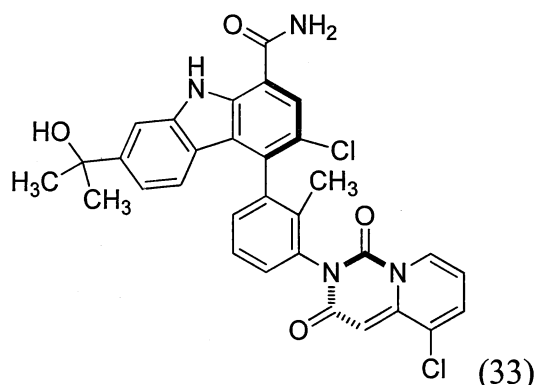
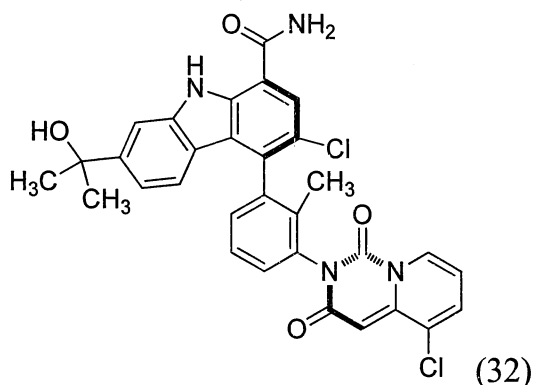
Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,098 g, 0,268 mmol), 5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 33] (0,144 g, 0,349 mmol), Cs_2CO_3 (0,175 g, 0,537 mmol), và dioxan (1,6 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,013 g, 0,016 mmol) và đưa vào hai chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 52°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế hai lần bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 65% và 75%) để thu được 4-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (0,013 g, hiệu suất 8%). Phổ khối m/z 571, 573 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,95 (dd, $J=10,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,93 (d, $J=8,6$ Hz, 0,6H), 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 0,4H), 6,57 (td, $J=7,3$, 3,5 Hz, 1H), 6,00 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,78 (d, $J=1,9$ Hz, 3H), và 1,45 (d, $J=3,9$ Hz, 6H).

Các ví dụ 30 và 31:

Mẫu chứa 4-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân atrop) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (55:45) ở tốc độ 120 ml/phút, 45°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 5,6 mg/ml trong MeOH; tiêm: 1,7 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất 4-(R)-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 30]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 97,5%. Phổ khối m/z 571 (M+H)⁺. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 4-(R)-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 31]. Độ tinh khiết không đối xứng được xác định là lớn hơn 99,5%. Phổ khối m/z 553 (M+H-H₂O)⁺.

Các ví dụ 32 và 33

3-clo-4-(R)-(3-(R)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (32), và 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (33) (các chất đồng phân atrop duy nhất)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (1,11 g, 2,91 mmol), 5-clo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-

dion [hợp chất trung gian số 33] (1,00 g, 2,42 mmol) và Cs_2CO_3 (1,58 g, 4,85 mmol) trong THF (8 ml) và nước (2 ml) được sục bằng khí argon trong ba phút. Hỗn hợp được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,099 g, 0,121 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng DCM chứa một lượng nhỏ MeOH. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô cho đến khi tạo ra kết tủa màu nâu vàng, kết tủa này được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (120 g), rửa giải bằng EtOAc-DCM (lần lượt là 70%, 80%, và 100%), để thu được 3-clo-4-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c] pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (993 mg, hiệu suất 69%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO_2 -IPA (50:50) ở tốc độ 150 ml/phút, 45°C , 100 bar; chế phẩm mẫu: 5,6 mg/ml trong MeOH-DCM (1:1); tiêm: 3 ml. Pic thứ hai rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 32]. Phổ khối m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,50 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,29 (dd, $J=7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,46-1,42 (m, 6H).

Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 33]. Phổ khối m/z 569 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,49 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,28 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=8,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 6H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +332,34^\circ$ (c 2,0, CHCl_3).

Phương pháp thay thế điều chế hợp chất nêu trong ví dụ 33:

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (50,5 g, 132 mmol), 5-clo-2-(S)-(2-metyl-3-(4,4,5,5-

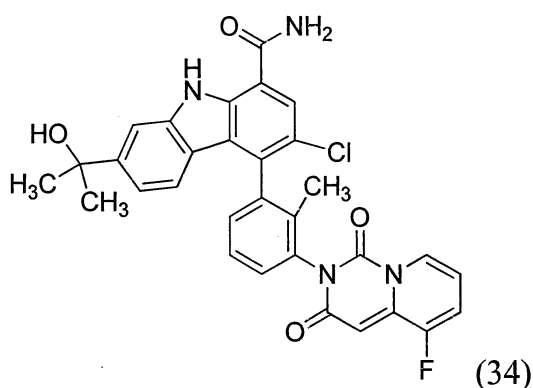
tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 35] (60,1 g, 146 mmol) và Cs_2CO_3 (86 g, 265 mmol) trong THF (342 ml) và nước (85 ml) được sục bằng khí nitơ trong 5 phút, sau đó, xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11,9 g, 14,57 mmol). Việc sục khí nitơ được tiếp tục trong 5 phút nữa, sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 62°C dưới khí nitơ trong 20 h. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, MeOH (300 ml) được bổ sung vào kết hợp khuấy, 15 phút sau, bổ sung nước (2 l) vào để thu được gồm màu nâu gỉ. Dịch nổi được loại bỏ, cặn gồm được rửa hai lần bằng nước và sau đó, tạo hỗn dịch trong EtOAc (2 l) kết hợp khuấy trong một giờ. Hỗn hợp này được lọc, phần dịch lọc được cô đến 1-1,5 l và xử lý bằng heptan (3 l). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian hai ngày, kết tủa được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng heptan và làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (104 g). Chất rắn này được hòa tan trong THF, hấp phụ trên CELITE®, làm khô trong chân không, đưa lên trên nút silicagel và rửa giải bằng heptan/EtOAc (10:90) để thu được dầu màu cam-vàng (74,87 g). Chất này được sắc ký cột trên silicagel (3 kg), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 40-90%), để thu được 3-clo-4-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng bột màu vàng (44 g, hiệu suất 51%). Để loại bỏ paladi dư, cặn được hòa tan trong EtOAc (khoảng 300 ml) và khuấy với dung dịch nước N-axetyl-L-xystein 10% (500 ml) qua đêm. Lốp hữu cơ được xử lý lại bằng dung dịch N-axetyl-L-xystein 10% (500 ml) trong sáu giờ, sau đó, rửa lần lượt bằng dung dịch NH_4OH 5% (hai lần) và nước muối, làm khô và cô đến bột màu vàng (43 g). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AS-H (2 x 50 cm, 10 μm); pha động: CO_2 -MeOH (55:45) ở tốc độ 140 ml/phút, 40°C , 100 bar; chế phẩm mẫu: 56 mg/ml trong MeOH-DCM (1:1); tiêm: 3,33 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 33] dưới dạng chất rắn màu vàng (18,3 g, hiệu suất 24%).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu trong ví dụ 33 được xác nhận bằng cách phân tích tia x tinh thể đơn của các tinh thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất này trong metanol dư và làm bay hơi từ từ dung môi ở nhiệt độ trong phòng để thu được solvat di-metanol (dạng tinh thể M2-1). Kích thước ô đơn vị: $a = 7,41 \text{ \AA}$, $b =$

9,74 Å, $c = 44,55$ Å, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 90,0^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$; nhóm không gian: $P2_12_12_1$; Phân tử của hợp chất nêu trong ví dụ 33/đơn vị không đối xứng: 1; Thể tích/số phân tử trong ô đơn vị = 3214 Å³; Mật độ (tính được) = $1,346$ g/cm³. Tọa độ nguyên tử tỷ lệ ở nhiệt độ 173 K ($-100,15^\circ\text{C}$) được đưa ra trong Bảng 7, và mô tả cấu trúc được đưa ra trên Fig. 6.

Ví dụ 34

3-clo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

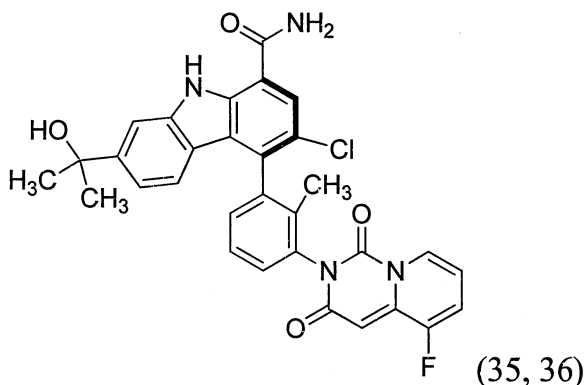


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (0,076 g, 0,200 mmol), 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 37] (0,072 g, 0,182 mmol) và Cs_2CO_3 (0,118 g, 0,363 mmol) trong THF (3 ml) và nước (0,75 ml) được sục bằng khí nitơ trong 2 phút, sau đó, xử lý bằng sản phẩm cộng $\text{DCM PdCl}_2(\text{dppf})$ (7,4 mg, 9,09 μmol). Việc sục khí nitơ được tiếp tục trong 30 giây và bình phản ứng được đậy kín. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó, pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lọc nước gộp lại được chiết bằng DCM. Lọc hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 3-clo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (0,049 g, hiệu suất 43%). Phổ khối m/z 571 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52-11,48 (m, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H),

6,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,60-6,51 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,46-1,42 (m, 6H).

Các ví dụ 35 và 36

3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(các chất đồng phân atrop duy nhất)



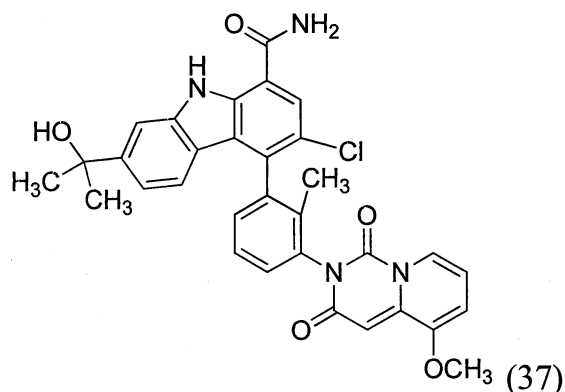
Mẫu chứa 3-clo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) [ví dụ 34] (690 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® IB (2 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (63:37) ở tốc độ 50 ml/phút, 45°C, 100 bar. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 35]. Phổ khối m/z 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,29 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=10,3$, 7,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=8,4$, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,54 (td, $J=7,4$, 5,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,48-1,41 (m, 6H).

Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 36]. Phổ khối m/z 553 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,56-7,45 (m,

2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,56 (td, $J=7,5, 5,3$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 6H).

Ví dụ 37

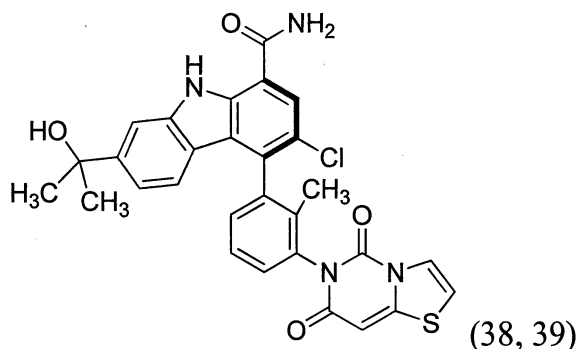
3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (0,051 g, 0,135 mmol), 5-metoxi-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 32] (0,050 g, 0,122 mmol) và Cs_2CO_3 (0,080 g, 0,245 mmol) trong THF (2 ml) và nước (0,5 ml) được sục bằng khí nitơ trong 2 phút, sau đó, xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5,0 mg, 6,12 μmol). Việc sục khí nitơ được tiếp tục trong 30 giây và bình phản ứng được đậy kín. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng DCM và MeOH, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(3-(5-metoxi-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (32,8 mg, hiệu suất 44%). Phổ khối m/z 583 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,51-11,47 (m, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,14 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,56 (q, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 6H).

Các ví dụ 38 và 39

3-clo-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (các chất đồng phân atrop duy nhất)



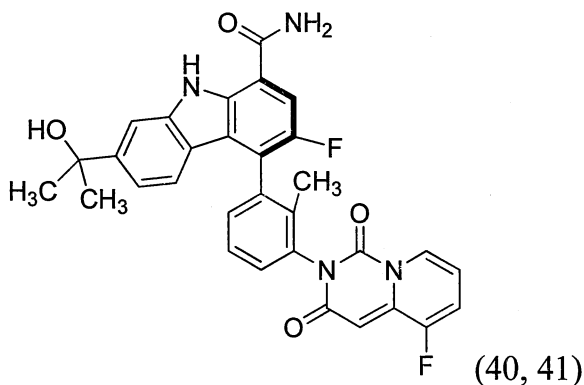
Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (0,139 g, 0,364 mmol), 6-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7(6H)-dion [hợp chất trung gian số 36] (0,127 g, 0,331 mmol) và Cs_2CO_3 (0,215 g, 0,661 mmol) trong THF (3,0 ml) và nước (0,75 ml) được sục bằng khí argon trong 3 phút, sau đó, được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,013 g, 0,017 mmol). Hỗn hợp này được sục bằng khí argon trong 30 giây nữa và bình phản ứng được đậy kín. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 h. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (80 g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (90%, sau đó, 100%), để thu được 3-clo-4-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (62,7 mg, hiệu suất 32%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); pha động: CO_2 -MeOH (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 9 mg/ml trong MeOH-DMSO; tiêm: 2 ml. Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 38]. Phổ khối m/z 559 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,50 (s, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=4,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=4,6$ Hz,

1H), 6,99 (dd, $J=8,6$, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 6H).

Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 3-clo-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 39]. Phổ khối m/z 541 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,27 (br. s., 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,59 (br. s., 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,26 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,05 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,5$, 1,7 Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,43 (d, $J=2,9$ Hz, 6H).

Các ví dụ 40 và 41

3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(các chất đồng phân atrop duy nhất)



Điều chế 40A: 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop)

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (0,200 g, 0,548 mmol), 5-flo-2-(2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion [hợp chất trung gian số 37] (0,260 g, 0,657 mmol) và CS_2CO_3 (0,357 g, 1,10 mmol) trong dioxan (4 ml) và nước (1 ml) được sục bằng khí nitơ trong 2 phút, sau đó, xử lý bằng sản phẩm cộng DCM $PdCl_2(dppf)$ (0,022 g, 0,027 mmol). Việc sục khí nitơ được tiếp tục trong 30 giây và bình phản ứng được đậy kín. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng

EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Lóp nước gộp lại được chiết bằng DCM, và lóp hữu cơ gộp lại được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 3-flo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (0,194 g, hiệu suất 63%).

Các ví dụ 40 và 41:

Mẫu chứa 3-flo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® OD-H (5 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-IPA (55:45) ở tốc độ 120 ml/phút, 50°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 6,8 mg/ml trong MeOH-CHCl₃ (1:1); tiêm: 1 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 40]. Phổ khối m/z 555 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,41 (dd, J=7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=10,2, 7,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,56 (td, J=7,4, 5,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H).

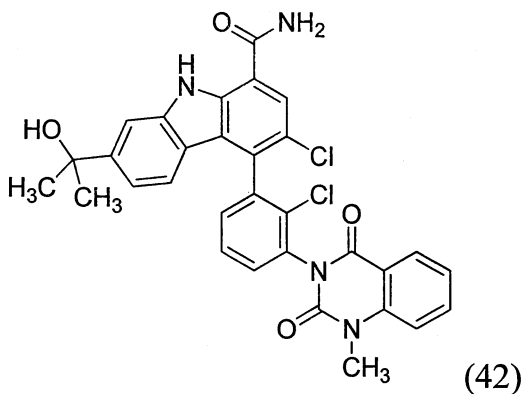
Pic thứ ba rửa giải khỏi cột thu được một chất đồng phân atrop duy nhất khác 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 41]. Phổ khối m/z 537 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,29-8,17 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,02 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,64-6,53 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,48-1,44 (m, 6H).

Phương pháp thay thế điều chế 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất) [ví dụ 41]:

Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (6,00 g, 16,4 mmol), 5-flo-2-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1,3(2H)-dion (chất đồng phân đối ảnh duy nhất) [hợp chất trung gian số 38] (7,81 g, 19,7 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2 M (24,6 ml, 49,3 mmol), và THF (70 ml) được đưa vào ba chu trình nạp-tháo khí nitơ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (0,535 g, 0,821 mmol), và đưa vào hai chu trình nạp-tháo khí nitơ nữa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô. Lớp nước được lọc và chất rắn gom được được bổ sung vào lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (lần lượt là 50%, 62%, 75%, 85% và 100%), để thu được 3-flo-4-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido [1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu vàng (8,55 g, hiệu suất 94%). Mẫu chứa chất này (được gộp với các mẻ khác của chất này) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALPAK® IC (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO_2 -MeOH (50:50) ở tốc độ 165 ml/phút, 45°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 55 mg/ml trong MeOH-THF-DMSO (2:1:1); tiêm: 3 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [ví dụ 41].

Ví dụ 42

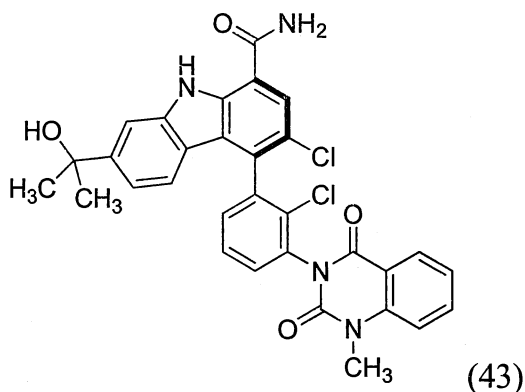
3-clo-4-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (36 mg, 0,094 mmol), (Z)-4-((2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)imino)-1-metyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-on [hợp chất trung gian số 40] (42,8 mg, 0,104 mmol), EtOH (1 ml), toluen (1 ml) và dung dịch nước Na_2CO_3 2 M (0,16 ml, 0,311 mmol) được sục bằng khí nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (8,7 mg, 7,55 μmol), và bình phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước, và pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (4 g), rửa giải bằng MeOH-DCM chứa 1% TEA (gradient từ 0-5%). Chất thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (PHENOMENEX® Axia C_{18} 30 x 100 mm), rửa giải bằng MeCN-nước chứa 0,1% TFA (gradient từ 20-100%, 30 ml/phút). Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 3-clo-4-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (2,5 mg, hiệu suất 4%). Phổ khối m/z 569 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,38-8,23 (m, 1H), 7,73 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-6,78 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 1,65 (s, 4H), 1,64 (s, 2H).

Ví dụ 43

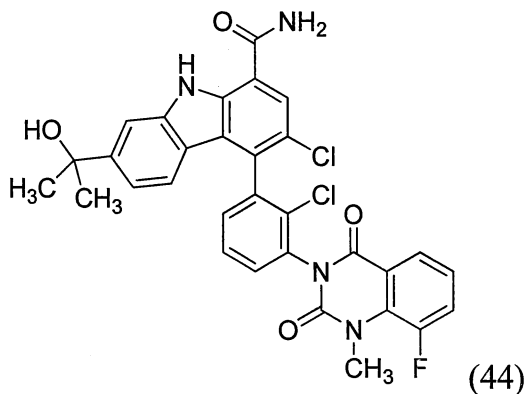
3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl) phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)



Mẫu chứa 3-clo-4-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) [ví dụ 42] (110 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: Lux Cel-4 (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 6,7 mg/ml trong MeOH-axeton (9:1); tiêm: 3,0 ml. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (20 mg, hiệu suất 18%). Phổ khối m/z 569 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,41-8,17 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

Ví dụ 44

3-clo-4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

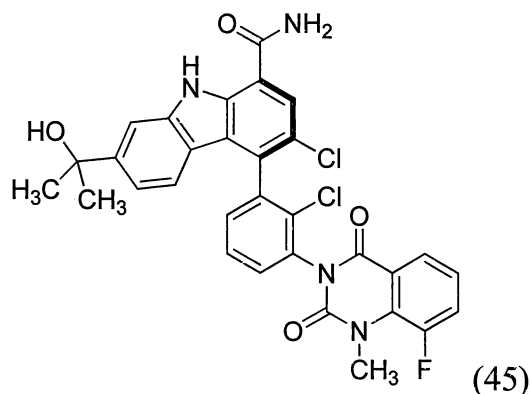


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (30 mg, 0,079 mmol), 3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-

1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 41] (40,6 mg, 0.094mmol), EtOH (1 ml), toluen (1 ml) và dung dịch nước Na_2CO_3 2 M (0,13 ml, 0,26 mmol) được sục bằng khí nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (7,3 mg, 6,29 μmol), và bình phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 h. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước, và pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (12 g), rửa giải bằng MeOH-DCM chứa 1% TEA (gradient từ 0-5%). Chất thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (PHENOMENEX® Axia C_{18} 30 x 100 mm), rửa giải bằng MeCN-nước chứa 0,1% TFA (gradient từ 20-100%, 10 phút, 30 ml/phút). Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 3-clo-4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (6 mg, hiệu suất 11%). Phổ khối m/z 587 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,06-6,88 (m, 1H), 3,88 (dd, $J=11,6, 8,0$ Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, clorofom-d) δ -121,34.

Ví dụ 45

3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)

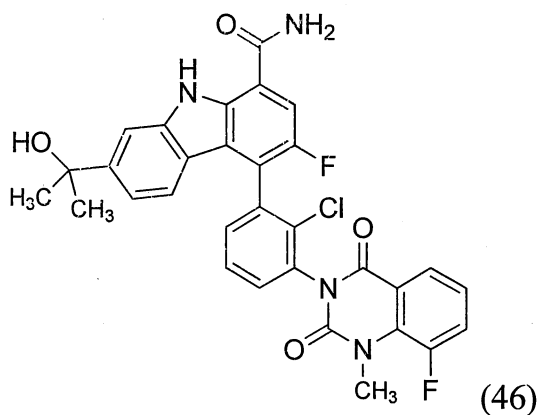


Mẫu chứa 3-clo-4-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn

chất đồng phân atrop) [ví dụ 44] (100 mg) được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: Lux Cel-4 (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-MeOH (60:40) ở tốc độ 85 ml/phút, 50°C, 100 bar; chế phẩm mẫu: 6,7 mg/ml trong MeOH-axeton (1:1); tiêm: 3,0 ml. Pic thứ tư rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (9,3 mg). Phổ khối m/z 569 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,11 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,56 (dd, $J=7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,00 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=8,1$ Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -121,33.

Ví dụ 46

4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit
(hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop)

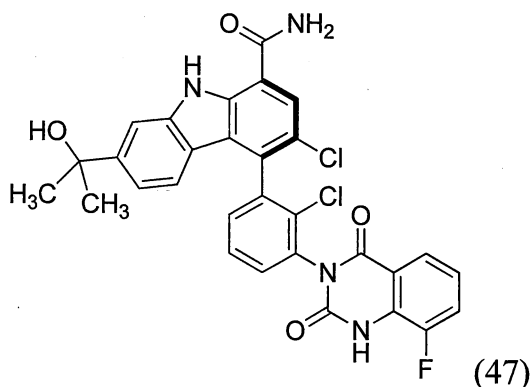


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 27] (40 mg, 0,110 mmol), 3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 41] (47 mg, 0,110 mmol), Cs₂CO₃ (107 mg, 0,329 mmol), dioxan (8 ml) và nước (2 ml) được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng sản phẩm cộng DCM PdCl₂(dppf) (7,2 mg, 8,76 μ mol), và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng MeOH-DCM (gradient từ 0-5%), để thu được 4-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-

2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, hiệu suất 31%). Phổ khối m/z 569 ($M+H-H_2O$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,06-6,88 (m, 1H), 3,88 (dd, $J=11,6, 8,0$ Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, clorofom-d) δ -121,34, -127,34.

Ví dụ 47

3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (chất đồng phân atrop duy nhất)

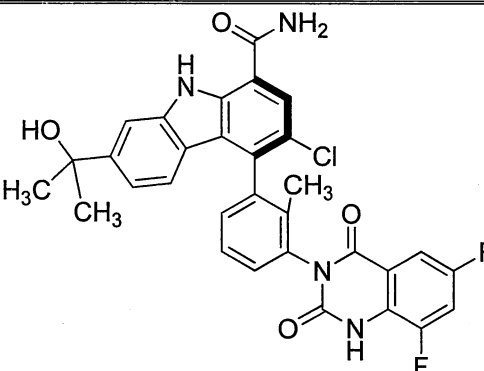
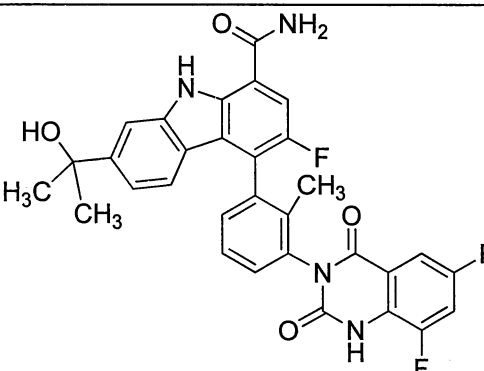


Hỗn hợp gồm 4-bromo-3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit [hợp chất trung gian số 3] (103 mg, 0,269 mmol), 3-(2-clo-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion [hợp chất trung gian số 42] (140 mg, 0,336 mmol), THF (5 ml), dung dịch nước K₃PO₄ 2 M (0,504 ml, 1,01 mmol) được sục bằng khí nitơ trong 15 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua (17,5 mg, 0,027 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô, và cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Các phần thích hợp được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và cô. Cặn dạng nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, và làm khô và cô để thu được 3-clo-4-(2-clo-3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop) (30 mg, hiệu suất 15%). Chất này được tách bằng cách sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng như sau: cột: CHIRALCEL® OJ-H (3 x 25 cm, 5 μ m); pha động: CO₂-

MeOH-MeCN (65:17,5:17,5) ở tốc độ 85 ml/phút; chế phẩm mẫu: 6,8 mg/ml trong MeOH-CHCl₃ (1:1); tiêm: 3,0 ml. Pic thứ nhất rửa giải khỏi cột thu được chất đồng phân atrop duy nhất 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit. Phổ khối m/z 573 (M+H-H₂O)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63-11,48 (m, 1H), 8,39-8,25 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 1H), 6,77-6,63 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, clorofom-d) δ -129,63.

Các hợp chất trong Bảng 10 được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trên đây, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được mô tả hoặc được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả.

Bảng 10

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
48		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 4	589,00	571 (M+H-H ₂ O) ⁺
49		Hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop	572,54	555 (M+H-H ₂ O) ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
50		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	572,54	555 (M+H-H ₂ O) ⁺
51		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 3	554,55	537 (M+H-H ₂ O) ⁺
52		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	571,60	554 (M+H-H ₂ O) ⁺
53		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 3	571,01	553 (M+H-H ₂ O) ⁺

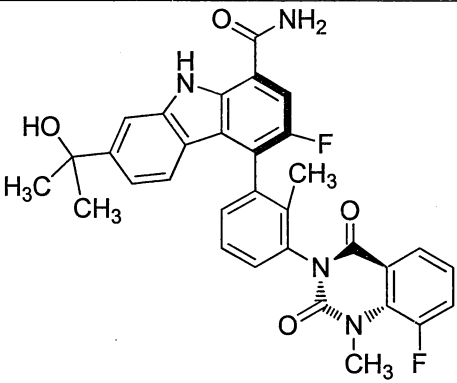
Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
54		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 4	571,01	553 (M+H-H ₂ O) ⁺
55		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	575,04	575 (M+H) ⁺
56		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 4	575,04	575 (M+H) ⁺
57		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 1	593,03	593 (M+H) ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
58		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	592,08	592 (M+H) ⁺
59		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	558,58	559 (M+H) ⁺
60		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 4	589,00	569 (M+H-H ₂ O) ⁺
61		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	589,00	569 (M+H-H ₂ O) ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
62		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	575,63	576 (M+H) ⁺
63		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 3	575,04	575 (M+H) ⁺
64		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	575,04	575 (M+H) ⁺
65		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 4	575,04	575 (M+H) ⁺

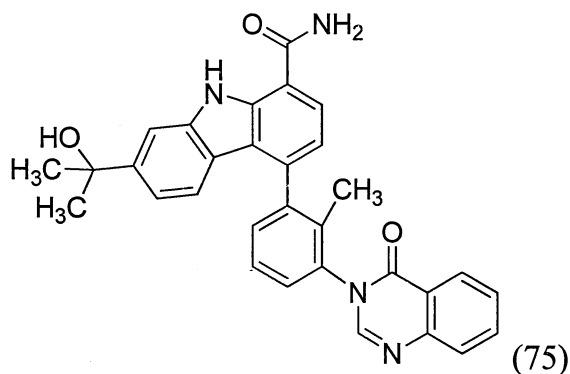
Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
66		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 1	550,59	533 (M+H-H ₂ O) ⁺
67		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 1	558,58	559 (M+H) ⁺
68		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	558,58	559 (M+H) ⁺
69		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 1	558,58	559 (M+H) ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
70		Hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân atrop	540,52	541 (M+H) ⁺
71		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	567,04	549 (M+H-H ₂ O) ⁺
72		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	578,03	560 (M+H-H ₂ O) ⁺
73		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 1	572,54	555 (M+H-H ₂ O) ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Mô tả	Khối lượng phân tử	Phổ khối
74		Chất đồng phân atrop duy nhất Pic 2	568,58	551 (M+H-H ₂ O) ⁺

Ví dụ so sánh 75

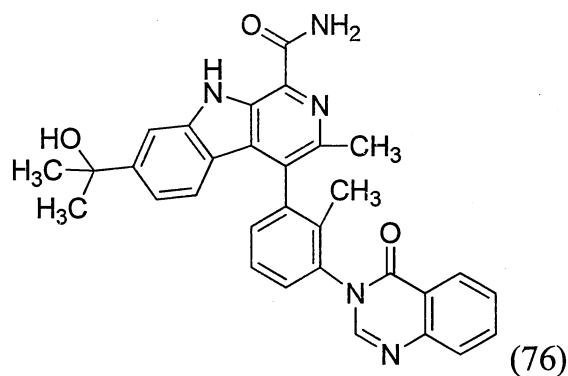
7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(2-metyl-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit



Hợp chất của ví dụ so sánh 75 được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,084,620 dưới dạng ví dụ 76-15 và được điều chế theo quy trình được mô tả trong đó.

Ví dụ so sánh 76

7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-4-(2-metyl-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-carboxamit



Hợp chất của ví dụ so sánh 76 được bộc lộ trong WO 2011/159857 dưới dạng ví dụ 38 và được điều chế theo quy trình được mô tả trong đó.

THỬ NGHIỆM SINH HỌC

Các tính chất dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác nhận bằng nhiều thử nghiệm sinh học. Các thử nghiệm sinh học làm ví dụ nêu dưới đây được thực hiện nhờ các hợp chất theo sáng chế.

Thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp của người

Bổ sung các hợp chất thử nghiệm, Btk tái tổ hợp của người (1 nM, Invitrogen Corporation), peptit được tạo huỳnh quang (1,5 μ M), ATP (20 μ M), và dung dịch đệm thử nghiệm (20 mM HEPES độ pH=7,4, 10 mM $MgCl_2$, 0,015% chất diện hoạt Brij 35 và 4 mM DTT trong DMSO 1,6%), với thể tích cuối là 30 μ l vào đĩa có 384 lỗ đáy chữ V. Sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, phản ứng này được ngừng lại bằng cách bổ sung 45 μ l dung dịch EDTA 35 mM vào mỗi mẫu. Phân tích hỗn hợp phản ứng này trên Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) bằng cách tách điện di chất nền huỳnh quang và sản phẩm này được phosphoryl hóa. Tỷ lệ ức chế được tính bằng cách so sánh với hỗn hợp phản ứng đối chứng không chứa enzym có tỷ lệ ức chế 100% và đối chứng không chứa chất ức chế có tỷ lệ ức chế 0%. Đường cong đáp ứng liều được lập để xác định nồng độ cần thiết để ức chế 50% hoạt tính kinaza (IC_{50}). Các hợp chất được hoà tan ở nồng độ 10 mM trong DMSO và được đánh giá ở mười một nồng độ.

Thử nghiệm Ramos FLIPR

Các tế bào B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) ở mật độ 2×10^6 tế bào/ml trong RPMI không chứa đồ phenol (Invitrogen 11835-030) và 50 mM HEPES (Invitrogen 15630-130) chứa 0,1% BSA (Sigma A8577) được bổ sung vào một nửa

thể tích của dung dịch đệm nạp canxi (bộ kit gộp BD đối với thử nghiệm miễn cảm probenecid, #640177) và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối trong 1 giờ. Các tế bào nạp thuốc nhuộm được tạo hạt (Beckmann GS-CKR, 1200 vòng/phút, nhiệt độ trong phòng, 5 phút) và được tạo huyền phù lại ở nhiệt độ trong phòng trong RPMI không chứa đỏ phenol với 50 mM HEPES và 10% FBS đến mật độ 1×10^6 tế bào/ml. Phần phân ước 150 μ l (150.000 tế bào/lỗ) được đặt vào đĩa thử nghiệm được phủ poly-D-lysin có 96 lỗ (BD 35 4640) và ly tâm trong một thời gian ngắn (Beckmann GS-CKR 800 vòng/phút, 5 phút, mà không dừng). Tiếp theo, 50 μ l dịch pha loãng hợp chất trong 0,4% DMSO/RPMI không chứa đỏ phenol + 50 mM HEPES + 10% FBS được bổ sung vào các lỗ và đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối trong 1 giờ. Đĩa thử nghiệm được ly tâm trong một thời gian ngắn như nêu trên trước khi đo lượng canxi.

Bằng cách sử dụng FLIPR1 (Molecular Devices), các tế bào được kích thích bằng cách bổ sung IgM dê kháng người (Invitrogen AHI0601) đến nồng độ 2,5 μ g/ml. Mức độ thay đổi nồng độ canxi nội bào được đo trong 180 giây và tỷ lệ phần trăm ức chế được xác định so với mức canxi đỉnh thấy được khi chỉ kích thích.

Thử nghiệm về Jak2 tyrosin kinaza

Các hợp chất có hoạt tính đối với Jak2 tyrosin kinaza đã được quan sát thấy là gây ra sự giảm tiểu cầu, thiếu máu và sự giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng (xem, ví dụ, bài báo Pardanani, A., *Leukemia*, 26:1449-1451 (2012)). Việc tạo tín hiệu Jak2 xảy ra qua EPO và TPO, lần lượt kiểm soát sự tăng sinh hồng cầu và tiểu cầu. Do đó, sự ức chế Jak2 tyrosin kinaza có khả năng dẫn đến các tác dụng phụ trong lâm sàng. Chất ức chế Btk có tính chọn lọc được cải thiện so với Jak2 tyrosin kinaza được mong muốn để làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ không hướng đích liên quan đến sự ức chế Jak2 tyrosin kinaza.

Các thử nghiệm này được thực hiện trong các đĩa có 384 lỗ, đáy hình chữ V. Thể tích thử nghiệm cuối là 30 μ L được chuẩn bị từ 15 μ L dịch enzym bổ sung và cơ chất (peptit được tạo huỳnh quang và ATP) và các hợp chất thử nghiệm trong dung dịch đệm thử nghiệm (100 mM HEPES độ pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM beta-glyxerolphosphat, 0,015% chất diện hoạt Brij 35 và 4 mM DTT). Phản ứng này được khơi mào bằng cách kết hợp Jak2 tyrosin kinaza với cơ chất và hợp chất thử nghiệm. Hỗn hợp phản ứng này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút và

được kết thúc bằng cách bổ sung 45 μ l EDTA 35 mM vào mỗi mẫu. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích trên Caliper LABCHIP® 3000 bằng cách tách cơ chất huỳnh quang và sản phẩm được phosphoryl hóa bằng cách điện di. Tỷ lệ ức chế được tính bằng cách so sánh với hỗn hợp phản ứng đối chứng không chứa enzym có tỷ lệ ức chế 100% và hỗn hợp phản ứng chỉ chứa chất dẫn có tỷ lệ ức chế 0%. Nồng độ cuối của chất phản ứng trong các thử nghiệm là ATP, 30 μ M; peptit huỳnh quang Jak2, 1,5 μ M; Jak2, 1 nM; và DMSO, 1,6%. Đường cong đáp ứng liều được lập để xác định nồng độ cần thiết để ức chế 50% hoạt tính kinaza (IC_{50}). Các hợp chất được hoà tan ở 10 mM trong DMSO và được đánh giá ở mười một nồng độ, mỗi nồng độ được lặp lại hai lần. Các trị số IC_{50} tính được bằng cách phân tích hồi quy không tuyến tính.

Thử nghiệm máu toàn phần về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR trên tế bào B

Hiệu lực của các hợp chất ức chế Btk trong việc ức chế sự biểu hiện CD69 trên tế bào B trong thử nghiệm máu toàn phần của người là hữu ích để dự đoán liệu có hiệu quả trong lâm sàng và giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ tiềm tàng. Các hợp chất ức chế Btk có hoạt tính cao hơn trong thử nghiệm sự biểu hiện CD69 trong máu toàn phần là được mong đợi để cần đến liều thấp hơn so với các hợp chất có hoạt tính thấp hơn, và được mong đợi để gây ra ít tác dụng phụ không mong muốn hơn. (Utrecht, *Chem. Res. Toxicol.*, 12:387-395 (1999); Nakayama, *Drug Metabolism and Disposition*, 37(9):1970-1977 (2009); Sakatis, *Chem. Res. Toxicol.* (2012)).

Để đo tế bào B được kích thích bởi BCR, máu toàn phần của người ACD-A được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau và được kích thích bằng 30 μ g/ml IgM dê kháng người mảnh F(ab')₂ AffiniPure (Jackson 109-006-1299 - nội độc tố được làm trong) và 10 ng/ml IL-4 của người (PeproTech 200-04) trong 18 h ở nhiệt độ 37°C kết hợp khuấy. Các tế bào được phong bế bằng gamma globulin của người (Jackson 009-000-002) và được nhuộm bằng CD20 chuột kháng người được tiếp hợp FITC (BD Pharmingen 555622) và kháng thể đơn dòng CD69 chuột kháng người được tiếp hợp PE (BD Pharmingen 555531), được dung giải và cố định, sau đó, rửa. Mức độ biểu hiện CD69 được định lượng bằng cường độ huỳnh quang trung bình (median fluorescence intensity - MFI) sau khi cho đi qua quần thể tế bào B dương tính với CD20 khi được đo bằng cách phân tích FACS.

Trong thử nghiệm máu toàn phần về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR trên tế bào B, hiệu lực của các hợp chất ức chế Btk tăng được biểu thị bởi trị số IC₅₀ của CD69 giảm.

Bảng 11

Ví dụ	Trị số IC ₅₀ của Btk (nM)	Trị số IC ₅₀ của Jak2 (nM)	Tỷ lệ các trị số IC ₅₀ của Jak2/Btk	Trị số IC ₅₀ của CD69 (nM)
1	2,1	>2000	>950	190
2	1,1	2000	1800	90
3	1,0	2000	2000	130
4	1,3	350	270	180
5	2,1	>2000	>950	170
6	1,1	1500	1400	100
7	0,81	1600	2000	130
8	0,65	>2000	>3100	75
9	0,62	>2000	>3200	76
10	0,83	>2000	>2400	110
11	0,40	910	2300	65
12	1,8	1900	1100	190
13	2,9	570	200	140
14	1,2	300	250	20
15	1,0	2400	2400	170
16	0,27	1900	7000	120
17	0,59	170	290	120
18	0,65	2200	3400	56
19	0,45	2000	4400	91
20	0,46	1200	2600	16
21	0,48	760	1600	17
22	0,33	1700	5200	120
23	0,44	440	1000	98
24	0,33	1800	5500	21

Ví dụ	Trị số IC ₅₀ của Btk (nM)	Trị số IC ₅₀ của Jak2 (nM)	Tỷ lệ các trị số IC ₅₀ của Jak2/Btk	Trị số IC ₅₀ của CD69 (nM)
25	0,90	>2000	>2200	200
26	1,2	7500	6300	160
27	2,2	>2000	>910	150
28	0,54	32000	59000	90
29	0,66	790	1200	240
30	0,22	1300	5900	64
31	0,19	1300	6800	37
32	0,55	1400	2500	160
33	0,26	970	3700	24
34	0,85	370	440	98
35	0,25	800	3200	31
36	0,28	450	1600	28
37	0,91	630	690	200
38	0,34	300	880	53
39	0,31	370	1200	130
40	0,46	830	1800	19
41	0,20	800	4000	22
42	2,0	1200	600	210
43	0,47	2000	4300	71
44	4,7	710	150	160
45	0,45	3700	8200	68
46	1,5	2000	1300	88
47	0,35	1800	5100	27
48	0,33	1100	3300	25
49	0,77	>2000	>2600	17
50	0,32	1200	3800	120
51	0,30	>2000	>6700	190
52	0,48	1100	2300	25

Ví dụ	Trị số IC ₅₀ của Btk (nM)	Trị số IC ₅₀ của Jak2 (nM)	Tỷ lệ các trị số IC ₅₀ của Jak2/Btk	Trị số IC ₅₀ của CD69 (nM)
53	1,1	2200	2000	110
54	0,35	1200	3400	10
55	0,26	9000	35000	44
56	0,62	>2000	>3200	140
57	0,25	270	1100	54
58	0,84	13000	15000	240
59	0,90	>2000	>2200	260
60	0,18	270	1500	57
61	1,4	1900	1400	93
62	0,41	>2000	>4900	74
63	0,45	11000	24000	190
64	0,34	>2000	>5900	88
65	0,46	>2000	>4300	110
66	0,34	290	850	89
67	0,49	16000	33000	160
68	0,56	350	630	75
69	0,84	9500	11000	150
70	0,59	550	930	66
71	0,41	800	2000	240
72	0,49	770	1600	200
73	0,26	580	2200	21
74	0,79	4300	5400	180
Ví dụ so sánh 75	2,6	240	92	650
Ví dụ so sánh 76	6,9	200	29	-

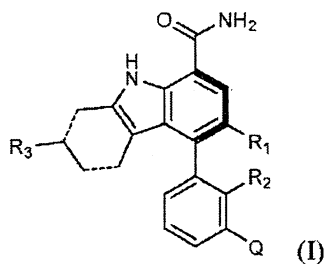
Các hợp chất theo sáng chế, như làm ví dụ trong các ví dụ từ 1 đến 74, được so sánh với các ví dụ so sánh 75 và 76, lần lượt, được bộc lộ trong patent Mỹ số

8,084,620 và WO 2011/159857, và đã thấy là có lợi. Các hợp chất theo sáng chế có ưu điểm bất ngờ của sự kết hợp hoạt tính ức chế Btk và tính chọn lọc kinaza cải thiện của hoạt tính ức chế Btk so với hoạt tính ức chế Jak2. Như được thể hiện trong bảng 11, trong thử nghiệm được báo cáo, các ví dụ từ 1 đến 74 thể hiện ưu điểm bất ngờ của sự kết hợp của hiệu lực hoạt tính ức chế Btk và tính chọn lọc kinaza cải thiện của hoạt tính ức chế Btk so với hoạt tính ức chế Jak2, như được đặc trưng bởi tỷ lệ các trị số IC_{50} của Jak2/Btk. Tính chọn lọc đối với Btk kinaza so với Jak2 kinaza tăng lên được biểu thị bởi trị số tỷ lệ lớn hơn giữa các trị số IC_{50} của Jak2/Btk. Các ví dụ từ 1 đến 74 có trị số IC_{50} của Btk nhỏ hơn 5 nM và tỷ lệ các trị số IC_{50} của Jak2/Btk là 150 hoặc lớn hơn. Ngược lại, các ví dụ so sánh 75 và 76 có trị số IC_{50} của Btk là 2,6 và 6,9 nM và tỷ lệ các trị số IC_{50} của Jak2/Btk lần lượt là 92 và 29.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, như làm ví dụ trong các ví dụ 1 đến 74, cũng có hiệu lực cải thiện trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần, so với ví dụ so sánh 75. Như được thể hiện trong bảng 11, trong thử nghiệm được báo cáo, các ví dụ 1 đến 74 thể hiện ưu điểm bất ngờ của sự kết hợp hiệu lực của hoạt tính ức chế Btk, tính chọn lọc kinaza cải thiện của hoạt tính ức chế Btk so với hoạt tính ức chế Jak2, và hiệu lực cải thiện trong thử nghiệm về sự biểu hiện CD69 được kích thích bởi BCR của máu toàn phần. Các ví dụ từ 1 đến 74 có trị số IC_{50} của Btk nhỏ hơn 5 nM, tỷ lệ các trị số IC_{50} của Jak2/Btk bằng hoặc lớn hơn 150, và các trị số IC_{50} của CD69 bằng hoặc nhỏ hơn 260 nM. Ngược lại, ví dụ so sánh 75 có trị số IC_{50} của Btk bằng 2,6 nM, tỷ lệ trị số IC_{50} của Jak2/Btk bằng 92, và trị số IC_{50} của CD69 bằng 650 nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

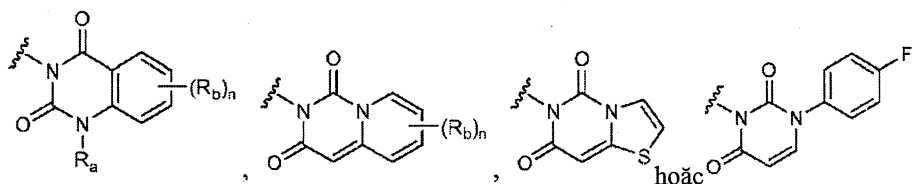
1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

hai đường nét đứt là hai liên kết đơn hoặc hai liên kết đôi;

Q có công thức:



R_1 là F, Cl, -CN, hoặc -CH₃;

R_2 là Cl hoặc -CH₃;

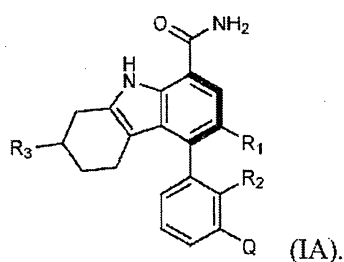
R_3 là -C(CH₃)₂OH hoặc -CH₂CH₂OH;

R_a là H hoặc -CH₃;

mỗi R_b độc lập là F, Cl, -CH₃, và/hoặc -OCH₃; và

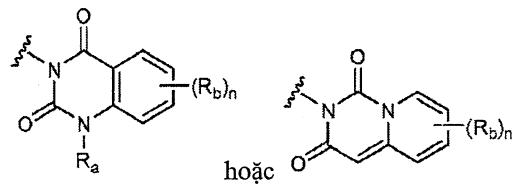
n bằng 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc (IA):

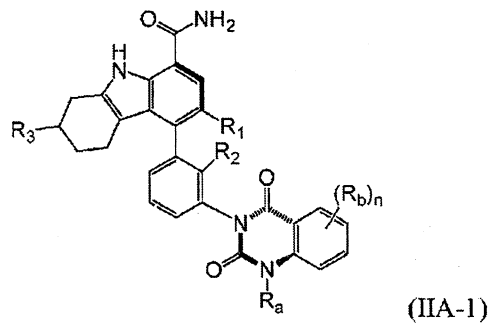


3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các từ 1 đến 2, trong đó:

Q có công thức:

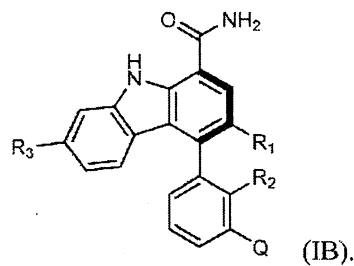


4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có công thức cấu trúc (IIA-1):



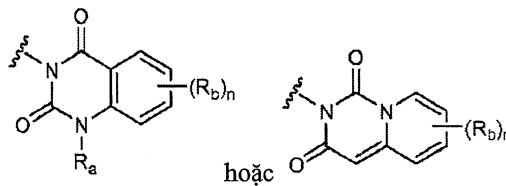
trong đó R_3 là $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

5. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc (IB):

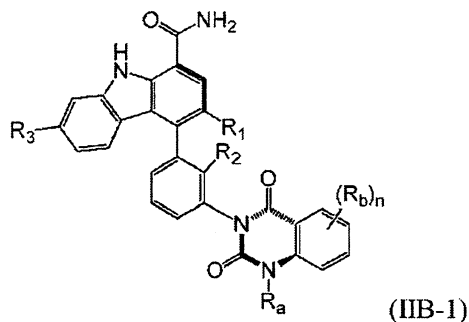


6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 5, trong đó:

Q có công thức:

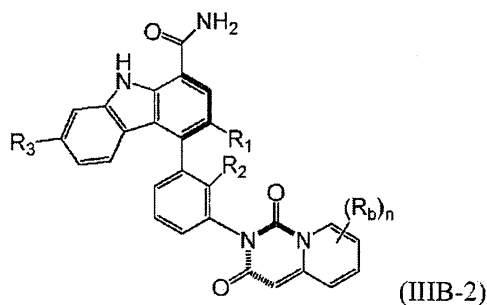


7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 5 đến 6 có công thức cấu trúc (IIB-1):



trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 5 đến 6 có công thức cấu trúc (IIIB-2):



trong đó R_3 là $-C(CH_3)_2OH$.

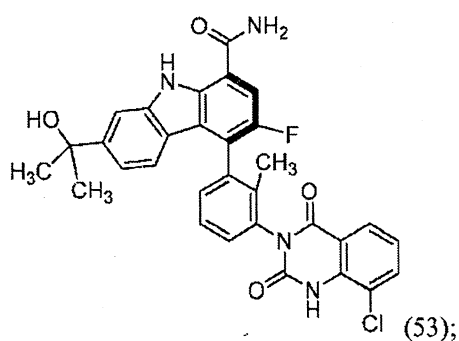
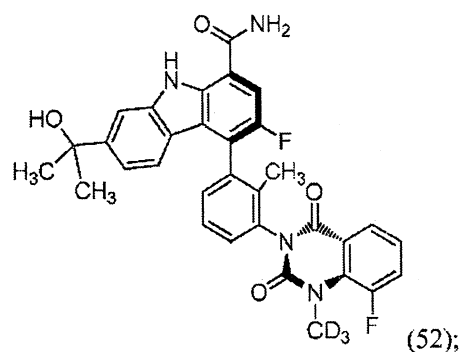
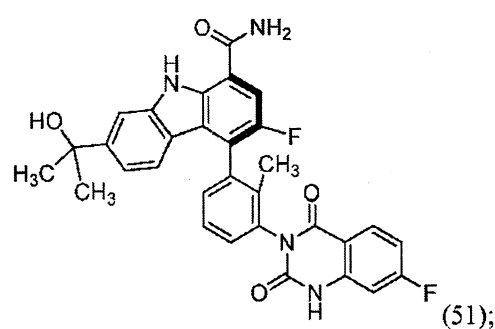
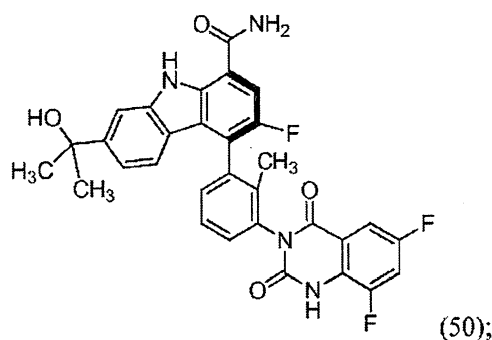
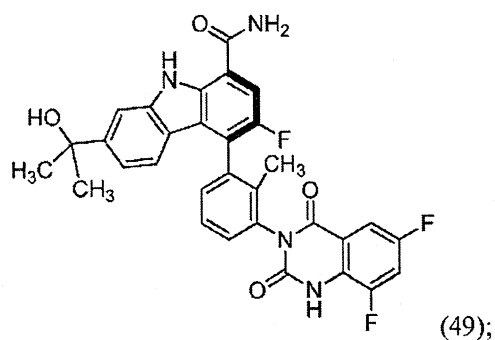
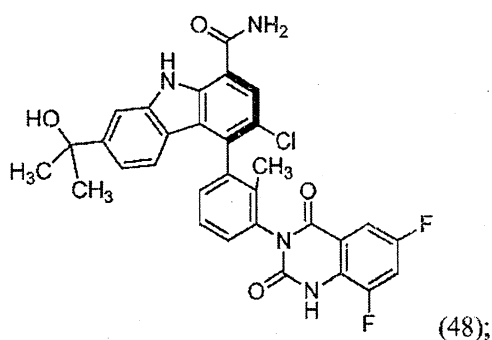
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

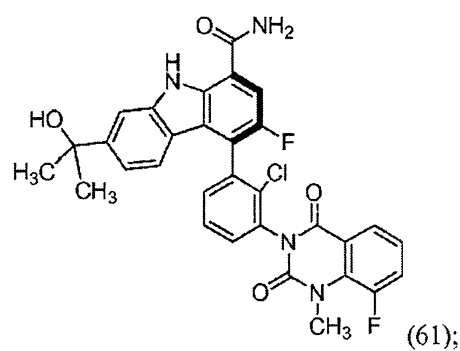
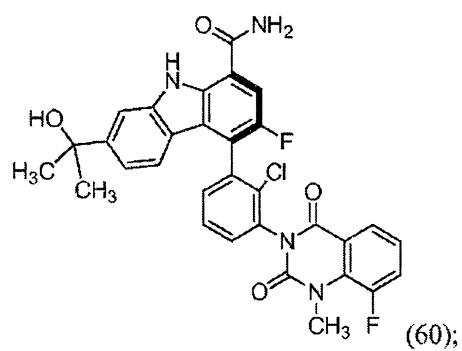
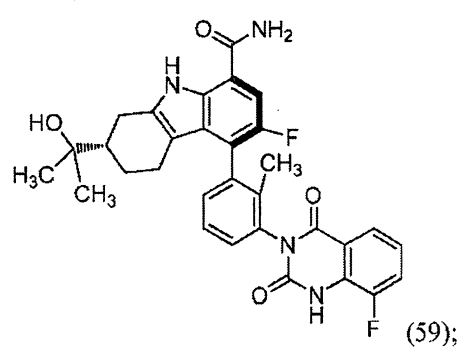
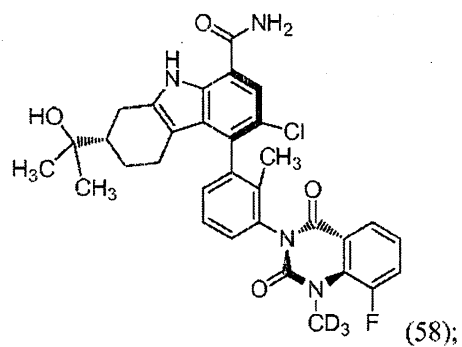
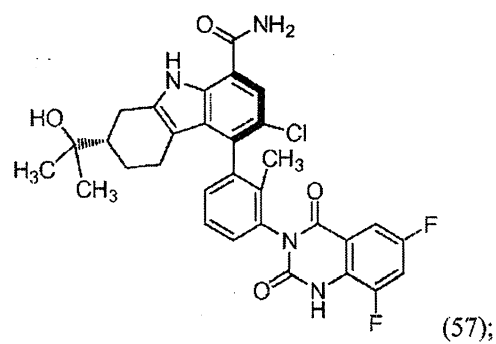
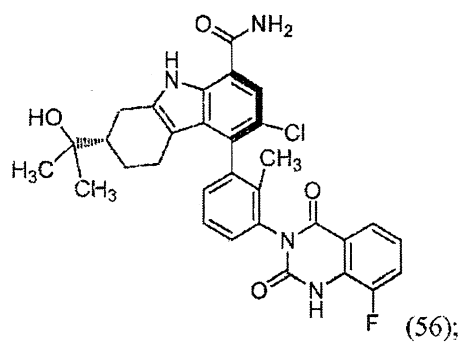
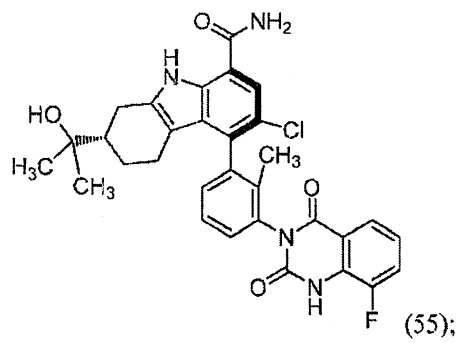
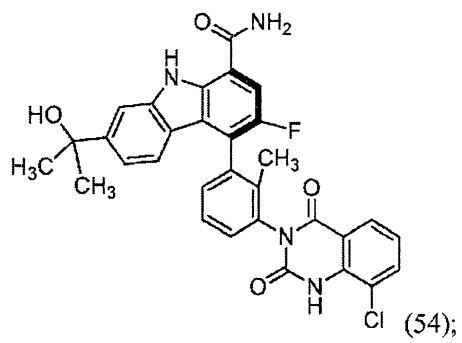
3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (1); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (2); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(2-metyl-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (3); 3-clo-4-(R)-(3-(1,8-dimetyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (4); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(R)-(7-metoxý-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-9H-

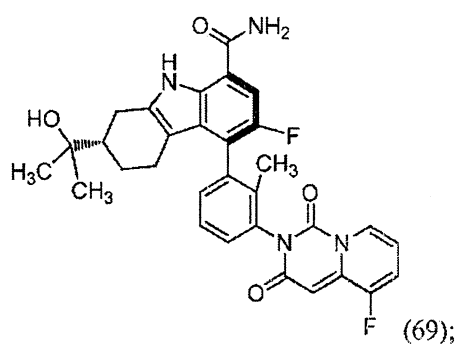
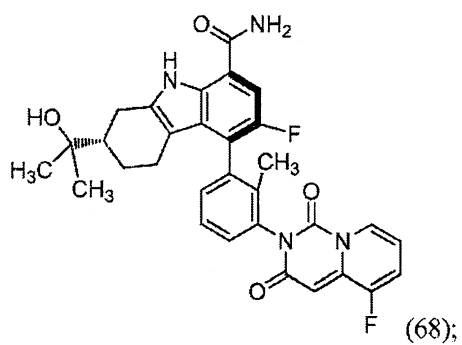
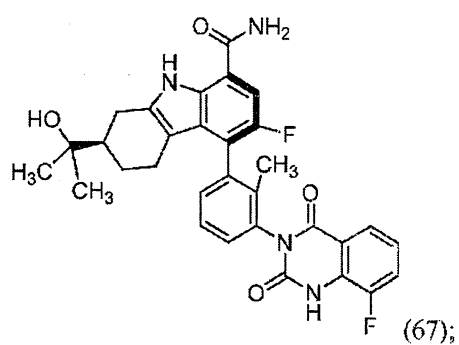
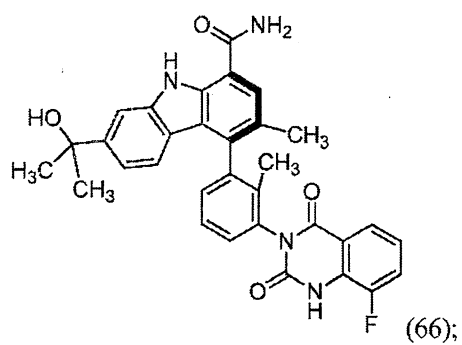
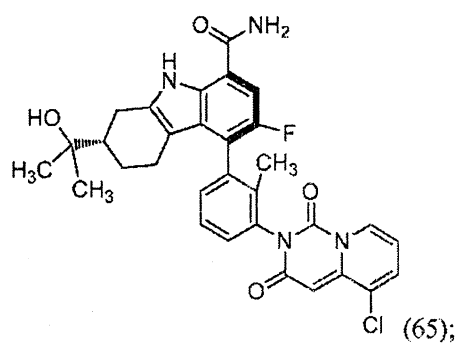
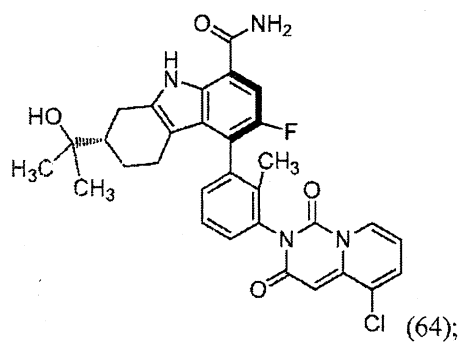
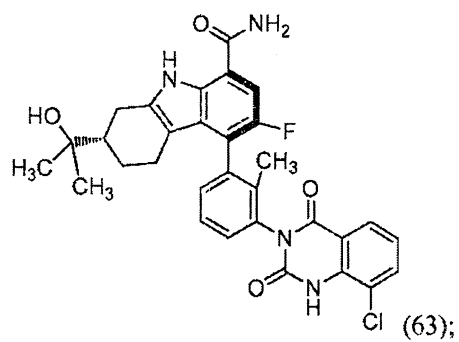
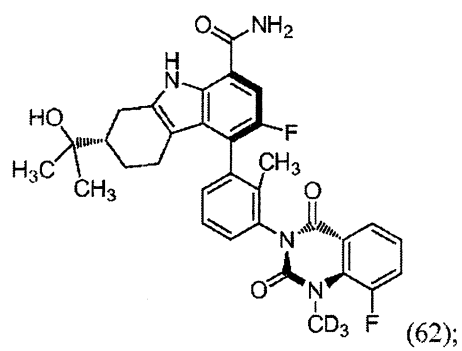
carbazol-1-carboxamit (5); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(S)-(7-metoxi-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamit (6); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(8-metoxi-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-9H-carbazol-1-carboxamit (7); 3-clo-4-(R)-(3-(6-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (8); 3-clo-4-(R)-(3-(7-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (9); 3-clo-4-(R)-(3-(6,8-diflo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (10); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil(d_3))-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (11); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-1-metil(d_3))-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (12); 3-clo-4-(R)-(3-(8-flo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (13); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (14); 3-xiano-4-(S)-(3-(8-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (15 và 16); 3-flo-4-(R)-(3-(8-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (17); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (18); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metil-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (19); 3-flo-4-(R)-(3-(8-flo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (20); 3-flo-4-(R)-(3-(R)-(8-flo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (21); 3-flo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-2,4-dioxi-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (22); 3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-

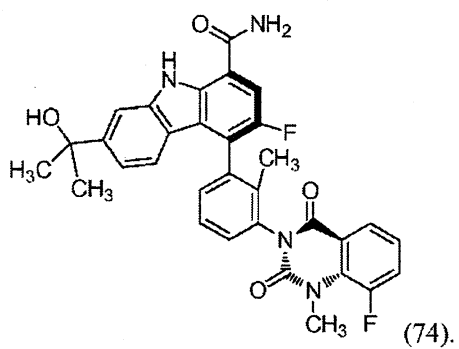
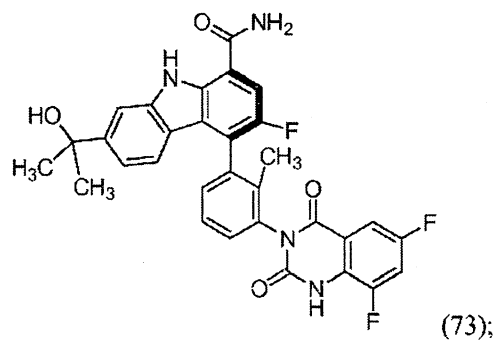
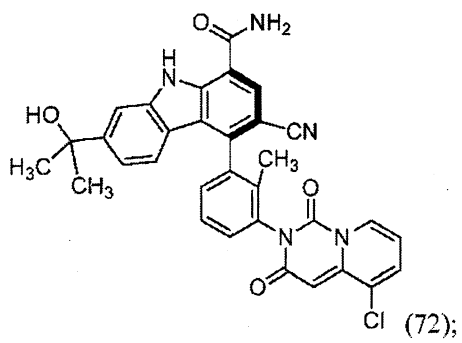
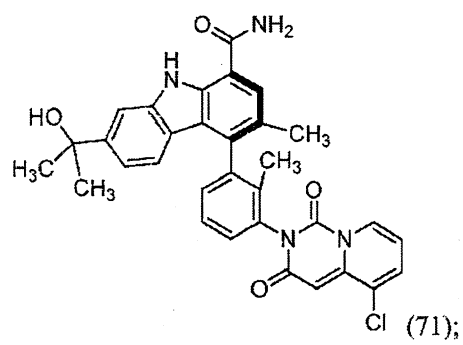
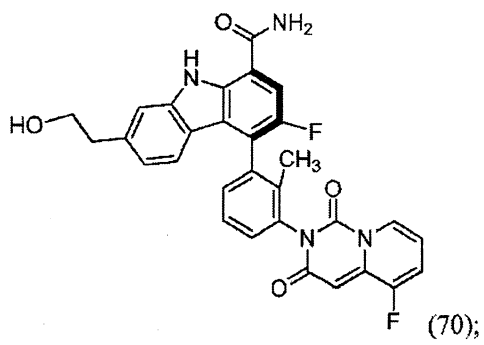
flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (23); 3-clo-4-(R)-(3-(3-(4-flophenyl)-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (24); 6-clo-5-(R)-(3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (25); 6-clo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (26); 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-2-(R)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (27); 6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit (28); 4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-9H-carbazol-1-carboxamit (29); 4-(R)-(3-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (30 và 31); 3-clo-4-(R)-(3-(R)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (32); 3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (33); 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (34); 3-clo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (35 và 36); 3-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(R)-(3-(5-metoxo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-9H-carbazol-1-carboxamit (37); 3-clo-4-(R)-(3-(5,7-dioxo-5H-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-6(7H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (38 và 39); 3-flo-4-(R)-(3-(5-flo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (40 và 41); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-

yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (42); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(R)-(1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (43); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (44); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(R)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (45); 4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-3-flo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (46); 3-clo-4-(R)-(2-clo-3-(8-flo-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit (47);

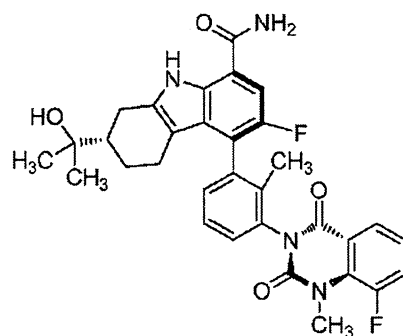




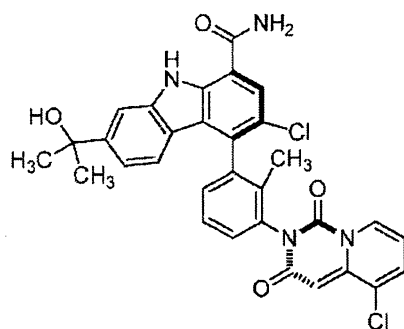




10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



11. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



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

3-chloro-4-(R)-(3-(S)-(8-fluoro-1-methyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamid ở dạng tinh thể M-1 như được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ được liệt kê dưới đây,

Tính được ở nhiệt độ khoảng 203 K (-70,15°C); Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Cl1	0,5111	0,2098	0,2452	C31	0,4401	0,5750	-0,1415
N1	0,4284	-0,0941	0,0651	O3	0,6826	0,3654	-0,0574
C1	0,4089	0,0402	0,2141	O4	0,6337	0,5004	0,1344
C2	0,4430	-0,0331	0,1143	C32	0,5414	0,6667	0,0876
C3	0,5134	-0,0987	-0,0462	F1	0,3478	0,7048	-0,0014
C4	0,5311	0,0412	0,0962	O5	0,4744	-0,2738	-0,2654
C5	0,5042	-0,0618	0,0142	C33	0,3392	-0,2608	-0,2825
C6	0,3830	-0,0362	0,1748	H1	0,3792	-0,1452	0,0656
C7	0,6528	0,0676	-0,0127	H2	0,3702	0,0415	0,2546
C8	0,4911	0,1146	0,1945	H3	0,4665	-0,1543	-0,0570
C9	0,5570	0,1167	0,1365	H4	0,7002	0,1230	-0,0020
C10	0,5928	-0,0859	-0,1587	H5	0,7175	0,0617	-0,1027
C11	0,5718	0,0218	0,0316	H6	0,6298	-0,2150	-0,1502
C12	0,5929	-0,0521	-0,0902	H7	0,4710	-0,0582	-0,2356
C13	0,6628	0,0308	-0,0728	H8	0,4881	0,0302	-0,1910
O1	0,5612	-0,1842	-0,1607	H9	0,3890	-0,0531	-0,1713
C14	0,4745	-0,0373	-0,1922	H10	0,8030	-0,0882	-0,1671

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C15	0,2943	-0,1171	0,1922	H11	0,7361	0,0009	-0,1996
C16	0,7270	-0,0662	-0,1926	H12	0,7275	-0,0988	-0,2327
O2	0,2647	-0,1777	0,1522	H13	0,1959	-0,1676	0,2631
N2	0,2483	-0,1213	0,2514	H14	0,2709	-0,0777	0,2782
C17	0,6935	0,3440	0,0689	H15	0,8945	0,3782	0,0608
C18	0,8335	0,3314	0,0747	H16	0,9776	0,2391	0,1046
C19	0,6506	0,1944	0,1165	H17	0,8245	0,1265	0,1406
C20	0,5982	0,2769	0,0896	H18	0,3989	0,2335	0,0902
C21	0,8827	0,2492	0,1010	H19	0,4275	0,3135	0,0399
C22	0,7908	0,1819	0,1221	H20	0,4165	0,3393	0,1122
C23	0,4470	0,2921	0,0824	H21	0,3195	0,6857	-0,1180
N3	0,6425	0,4284	0,0392	H22	0,5646	0,4622	-0,1434
C24	0,6079	0,5032	0,0785	H23	0,4213	0,5761	-0,1848
N4	0,5449	0,5793	0,0505	H24	0,4485	0,6782	0,1021
C25	0,5043	0,5772	-0,0128	H25	0,5711	0,7190	0,0615
C26	0,6347	0,4289	-0,0265	H26	0,6021	0,6608	0,1234
C27	0,3810	0,6409	-0,1018	H27	0,4880	-0,2496	-0,2304
C28	0,5564	0,5079	-0,0530	H28	0,2809	-0,3001	-0,2565
C29	0,5260	0,5081	-0,1169	H29	0,3273	-0,2780	-0,3263
C30	0,4122	0,6409	-0,0392	H30	0,3142	-0,1953	-0,2767

3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl(d₃)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit ở dạng tinh thể H-1 như được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ được liệt kê dưới đây,

Tính được ở nhiệt độ trong phòng; Tọa độ nguyên tử (x10⁴)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C11	0,4783	0,2052	0,2387	C30	0,3848	0,6446	-0,0985
N1	0,4348	-0,0990	0,0600	C31	0,4396	0,5789	-0,1388

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C1	0,4427	-0,0381	0,1093	O3	0,6707	0,3631	-0,0545
C2	0,3961	0,0338	0,2082	O4	0,6282	0,4945	0,1389
C3	0,5280	0,0384	0,0908	C32	0,5492	0,6607	0,0922
C4	0,5215	-0,0998	-0,0525	D1	0,4548	0,6763	0,1057
C5	0,3806	-0,0431	0,1694	D2	0,5866	0,7098	0,0666
C6	0,6503	0,0680	-0,0190	D3	0,6089	0,6519	0,1285
C7	0,5093	-0,0648	0,0087	F1	0,3543	0,7073	0,0021
C8	0,5466	0,1131	0,1314	O5	0,3852	-0,2732	-0,2607
C9	0,4735	0,1097	0,1887	H1	0,3903	-0,1507	0,0608
C10	0,5719	0,0201	0,0261	H2	0,3536	0,0342	0,2480
C11	0,6615	0,0322	-0,0793	H3	0,4788	-0,1556	-0,0631
C12	0,5970	-0,0514	-0,0970	H4	0,6945	0,1233	-0,0086
C13	0,5968	-0,0824	-0,1662	H5	0,7136	0,0645	-0,1094
O1	0,5643	-0,1789	-0,1705	H6	0,6241	-0,2085	-0,1509
C14	0,7370	-0,0628	-0,1994	H7	0,8132	-0,0904	-0,1760
C15	0,4767	-0,0343	-0,1997	H8	0,7514	0,0026	-0,2019
C16	0,3010	-0,1271	0,1879	H9	0,7344	-0,0882	-0,2414
O2	0,2749	-0,1874	0,1484	H10	0,4742	-0,0535	-0,2431
N2	0,2591	-0,1344	0,2483	H11	0,4909	0,0312	-0,1976
C17	0,6425	0,1917	0,1143	H12	0,3885	-0,0499	-0,1795
C18	0,6863	0,3413	0,0723	H13	0,2127	-0,1822	0,2605
C19	0,7866	0,1827	0,1254	H14	0,2789	-0,0913	0,2748
C20	0,8297	0,3327	0,0837	H15	0,8211	0,1285	0,1433
C21	0,8807	0,2530	0,1104	H16	0,8915	0,3806	0,0735
C22	0,5887	0,2724	0,0870	H17	0,9774	0,2462	0,1183
C23	0,4341	0,2839	0,0745	H18	0,3940	0,3251	0,1052
N3	0,6351	0,4252	0,0428	H19	0,3878	0,2250	0,0774
C24	0,6028	0,4987	0,0826	H20	0,4206	0,3088	0,0328
N4	0,5451	0,5756	0,0548	H21	0,5571	0,4629	-0,1402
C25	0,5048	0,5763	-0,0091	H22	0,3260	0,6907	-0,1143

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C26	0,5515	0,5068	-0,0496	H23	0,4216	0,5818	-0,1821
C27	0,6265	0,4268	-0,0234	H24	0,4426	-0,2428	-0,2322
C28	0,5218	0,5088	-0,1139	H25	0,2940	-0,2508	-0,2576
C29	0,4158	0,6426	-0,0357	-	-	-	-

3-clo-4-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl(d₃)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit ở dạng tinh thể M-1 như được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ được liệt kê dưới đây,

Tính được ở nhiệt độ trong phòng; Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Cl1	0,5122	0,2066	0,2450	C31	0,4398	0,5745	-0,1396
N1	0,4273	-0,0936	0,0641	O3	0,6783	0,3646	-0,0559
C1	0,5289	0,0415	0,0955	O4	0,6315	0,4993	0,1345
C2	0,5116	-0,0974	-0,0464	C32	0,5414	0,6652	0,0884
C3	0,5023	-0,0607	0,0136	D1	0,4501	0,6772	0,1028
C4	0,4097	0,0384	0,2129	D2	0,5715	0,7164	0,0628
C5	0,3831	-0,0373	0,1735	D3	0,6014	0,6588	0,1237
C6	0,4422	-0,0331	0,1135	F1	0,3490	0,7042	-0,0007
C7	0,5686	0,0224	0,0311	O5	0,4716	-0,2733	-0,2643
C8	0,5550	0,1158	0,1358	C33	0,3374	-0,2588	-0,2808
C9	0,6496	0,0688	-0,0131	H1	0,3791	-0,1440	0,0644
C10	0,4913	0,1125	0,1938	H2	0,4656	-0,1521	-0,0572
C11	0,5915	-0,0838	-0,1580	H3	0,3719	0,0392	0,2528
C12	0,5911	-0,0506	-0,0901	H4	0,6960	0,1235	-0,0027
C13	0,6594	0,0319	-0,0724	H5	0,7131	0,0626	-0,1019
O1	0,5610	-0,1824	-0,1606	H6	0,6289	-0,2124	-0,1504
C14	0,2956	-0,1183	0,1908	H7	0,4747	-0,0549	-0,2350
C15	0,4743	-0,0364	-0,1918	H8	0,4845	0,0304	-0,1890

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C16	0,7257	-0,0643	-0,1914	H9	0,3894	-0,0547	-0,1729
O2	0,2663	-0,1785	0,1512	H10	0,8000	-0,0891	-0,1672
N2	0,2503	-0,1229	0,2496	H11	0,7373	0,0021	-0,1964
C17	0,6898	0,3431	0,0697	H12	0,7247	-0,0938	-0,2318
C18	0,8290	0,3311	0,0758	H13	0,1990	-0,1687	0,2610
C19	0,5954	0,2757	0,0893	H14	0,2724	-0,0800	0,2760
C20	0,6478	0,1941	0,1162	H15	0,8889	0,3773	0,0621
C21	0,7878	0,1825	0,1226	H16	0,8214	0,1281	0,1410
C22	0,8782	0,2501	0,1022	H17	0,9719	0,2410	0,1065
C23	0,4452	0,2902	0,0817	H18	0,4004	0,2305	0,0788
N3	0,6391	0,4273	0,0400	H19	0,4283	0,3257	0,0444
C24	0,6052	0,5019	0,0789	H20	0,4104	0,3238	0,1173
N4	0,5432	0,5777	0,0514	H21	0,5610	0,4617	-0,1409
C25	0,5035	0,5761	-0,0117	H22	0,3229	0,6851	-0,1163
C26	0,6313	0,4281	-0,0253	H23	0,4215	0,5757	-0,1823
C27	0,5542	0,5067	-0,0516	H24	0,4869	-0,2481	-0,2306
C28	-0,5238	0,5074	-0,1149	H25	0,3304	-0,2025	-0,3052
C29	0,3824	0,6403	-0,1003	H26	0,2828	-0,2527	-0,2437
C30	0,4126	0,6400	-0,0381	H27	0,3053	-0,3110	-0,3050

6-flo-5-(R)-(3-(S)-(8-flo-1-metyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-metylphenyl)-2-(S)-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamit ở dạng tinh thể M2-1 như được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ được liệt kê dưới đây,

Tính được ở nhiệt độ khoảng 173 K (-100,15°C); Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
N1	0,1027	0,4043	0,3748	O5	-0,0788	-0,0991	0,4776
C1	-0,2232	0,3960	0,2673	C33	0,0326	-0,1899	0,4513

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C2	0,0404	0,5638	0,2929	O6	0,4799	1,1498	0,2473
C3	-0,0029	0,4268	0,3288	C34	0,3561	1,2372	0,2578
C4	-0,0521	0,6188	0,2437	H1	0,1019	0,3275	0,4033
C5	-0,1336	0,3399	0,3162	H2	-0,3127	0,3410	0,2567
C6	-0,1814	0,5329	0,2339	H3	0,4049	0,4324	0,4058
C7	0,5794	0,6873	0,4355	H4	0,3136	0,5287	0,4540
C8	0,1792	0,6199	0,3196	H5	0,4925	0,8272	0,3274
C9	0,3425	0,5311	0,4117	H6	0,4759	0,6309	0,3137
C10	0,4312	0,7276	0,3333	H7	0,3737	0,7870	0,4190
C11	0,4282	0,6926	0,4013	H8	0,2426	0,8676	0,3159
C12	0,2800	0,7581	0,3027	H9	0,2850	0,7612	0,2582
C13	0,2107	0,5221	0,3691	H10	0,7202	0,8591	0,4490
O1	0,6379	0,8543	0,4304	H11	0,6640	0,6644	0,5240
C14	-0,1722	0,2005	0,3567	H12	0,5377	0,5317	0,5067
C15	0,5688	0,6482	0,5022	H13	0,4979	0,7236	0,5189
C16	0,6824	0,5649	0,4077	H14	0,7009	0,6021	0,3668
O2	-0,0922	0,1697	0,4030	H15	0,6384	0,4529	0,4058
N2	-0,2929	0,1124	0,3427	H16	0,7742	0,5607	0,4329
C17	0,0680	1,0435	0,1406	H17	-0,3176	0,0302	0,3664
C18	-0,0136	0,7640	0,2053	H18	-0,3477	0,1365	0,3097
C19	-0,0685	0,9224	0,2173	H19	0,0970	1,1384	0,1185
C20	0,0824	0,7434	0,1594	H20	-0,1342	0,9351	0,2480
C21	-0,0291	1,0613	0,1851	H21	-0,0683	1,1683	0,1933
C22	0,1220	0,8874	0,1288	H22	0,1200	0,5506	0,1014
C23	0,1432	0,5751	0,1445	H23	0,1005	0,4889	0,1693
N3	0,2335	0,8729	0,0858	H24	0,2488	0,5761	0,1530
C24	0,3767	0,8784	0,1096	H25	0,6555	0,8714	0,1307
C25	0,4864	0,8571	0,0663	H26	0,7765	0,8024	-0,0380
N4	0,2979	0,8380	-0,0149	H27	0,8387	0,8345	0,0646
C26	0,4453	0,8370	0,0049	H28	0,2762	0,7168	-0,0952

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C27	0,6314	0,8568	0,0885	H29	0,2933	0,9156	-0,1019
C28	0,5591	0,8157	-0,0330	H30	0,1425	0,8377	-0,0839
C29	0,7023	0,8160	-0,0107	H31	-0,0943	-0,0091	0,4585
C30	0,1898	0,8520	0,0243	H32	0,1274	-0,1480	0,4674
C31	0,7397	0,8355	0,0497	H33	0,0232	-0,1756	0,4072
O3	0,4038	0,8977	0,1639	H34	0,0242	-0,3092	0,4612
O4	0,0618	0,8482	0,0081	H35	0,4597	1,0733	0,2219
C32	0,2483	0,8261	-0,0793	H36	0,3799	1,3281	0,2866
F1	-0,2771	0,5872	0,1879	H37	0,2857	1,1614	0,2746
F2	0,5324	0,7902	-0,0930	H38	0,3141	1,2845	0,2195

hoặc

3-clo-4-(R)-(3-(S)-(5-clo-1,3-dioxo-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-2(3H)-yl)-2-methylphenyl)-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-9H-carbazol-1-carboxamit ở dạng tinh thể M2-1 như được đặc trưng bởi tọa độ nguyên tử tỷ lệ được liệt kê dưới đây,

Tính được ở nhiệt độ khoảng 173 K (-100,15°C); Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$)

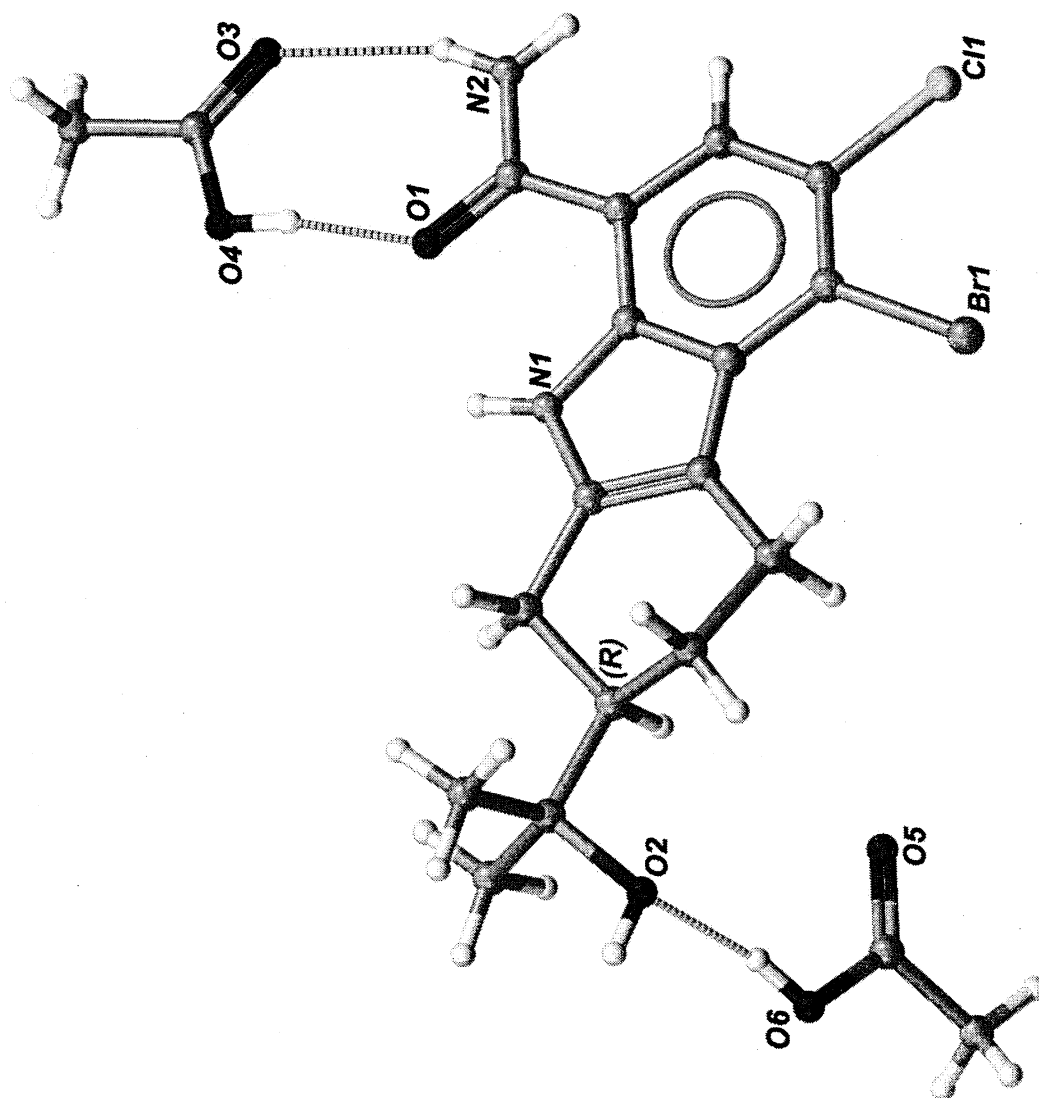
Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
Cl1	0,4450	-0,0974	0,0917	O3	0,1923	0,6096	0,0807
Cl2	0,2679	0,9390	-0,0104	O4	0,2649	0,3023	0,0050
N1	0,7146	0,2778	0,1831	O5	-0,0568	0,6980	0,1220
C1	0,6840	-0,0285	0,1346	C32	-0,1535	0,5826	0,1313
C2	0,4628	0,1463	0,1208	O6	0,9895	0,0341	0,2613
C3	0,7574	0,0528	0,1572	C33	0,9227	-0,0982	0,2682
C4	0,5932	0,3851	0,1807	H1	0,8003	0,2727	0,1961
C5	0,4797	0,3617	0,1559	H2	0,7322	-0,1151	0,1310
C6	0,4364	0,5908	0,1933	H3	0,2399	0,6362	0,1632
C7	0,5330	0,2289	0,1438	H4	0,6524	0,5129	0,2154
C8	0,3277	0,5712	0,1678	H5	0,2733	0,4474	0,1327

Nguyên tử	X	Y	Z	Nguyên tử	X	Y	Z
C9	0,5744	0,4989	0,1993	H6	0,1580	0,6793	0,2204
C10	0,3475	0,4586	0,1493	H7	0,4410	0,7750	0,2571
C11	0,6778	0,1810	0,1617	H8	0,5965	0,6803	0,2452
C12	0,5397	0,0174	0,1173	H9	0,4092	0,6166	0,2538
C13	0,4025	0,7166	0,2133	H10	0,4409	0,8558	0,1796
O1	0,2131	0,7465	0,2141	H11	0,6171	0,8286	0,1982
C14	0,9038	0,0063	0,1779	H12	0,4636	0,9209	0,2116
C15	0,4684	0,6951	0,2453	H13	1,0747	-0,1382	0,1834
C16	0,4889	0,8419	0,1994	H14	0,9653	-0,1543	0,1555
O2	0,9372	0,0751	0,2007	H15	0,1144	0,0986	0,1246
N2	0,9916	-0,1089	0,1715	H16	-0,0771	0,3508	0,0613
C17	0,3100	0,1985	0,1022	H17	-0,1264	0,1899	0,0990
C18	0,1348	0,1615	0,1093	H18	0,5554	0,3096	0,0504
C19	0,1945	0,3479	0,0644	H19	0,6156	0,2937	0,0840
C20	0,0197	0,3118	0,0715	H20	0,5405	0,4346	0,0725
C21	-0,0095	0,2166	0,0941	H21	0,2431	0,7886	0,0381
C22	0,3427	0,2931	0,0791	H22	0,3851	0,5712	-0,0762
C23	0,5305	0,3367	0,0708	H23	0,3524	0,4052	-0,0410
N3	0,2226	0,4569	0,0426	H24	0,3306	0,8009	-0,0641
C24	0,2578	0,4191	0,0134	H25	0,0254	0,6742	0,1108
N4	0,2870	0,5312	-0,0066	H26	-0,0765	0,5242	0,1430
C25	0,2192	0,5925	0,0539	H27	-0,1958	0,5332	0,1140
C26	0,2741	0,6673	0,0027	H28	-0,2548	0,6110	0,1432
C27	0,2455	0,6972	0,0321	H29	0,9836	0,0467	0,2431
C28	0,2898	0,7686	-0,0207	H30	0,8087	-0,1118	0,2584
C29	0,3530	0,5950	-0,0567	H31	0,9071	-0,1064	0,2896
C30	0,3340	0,4967	-0,0359	H32	1,0070	-0,1664	0,2614
C31	0,3249	0,7337	-0,0493	-	-	-	-

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang dược dụng.

1/11

FIG. 1



2/11

FIG. 2

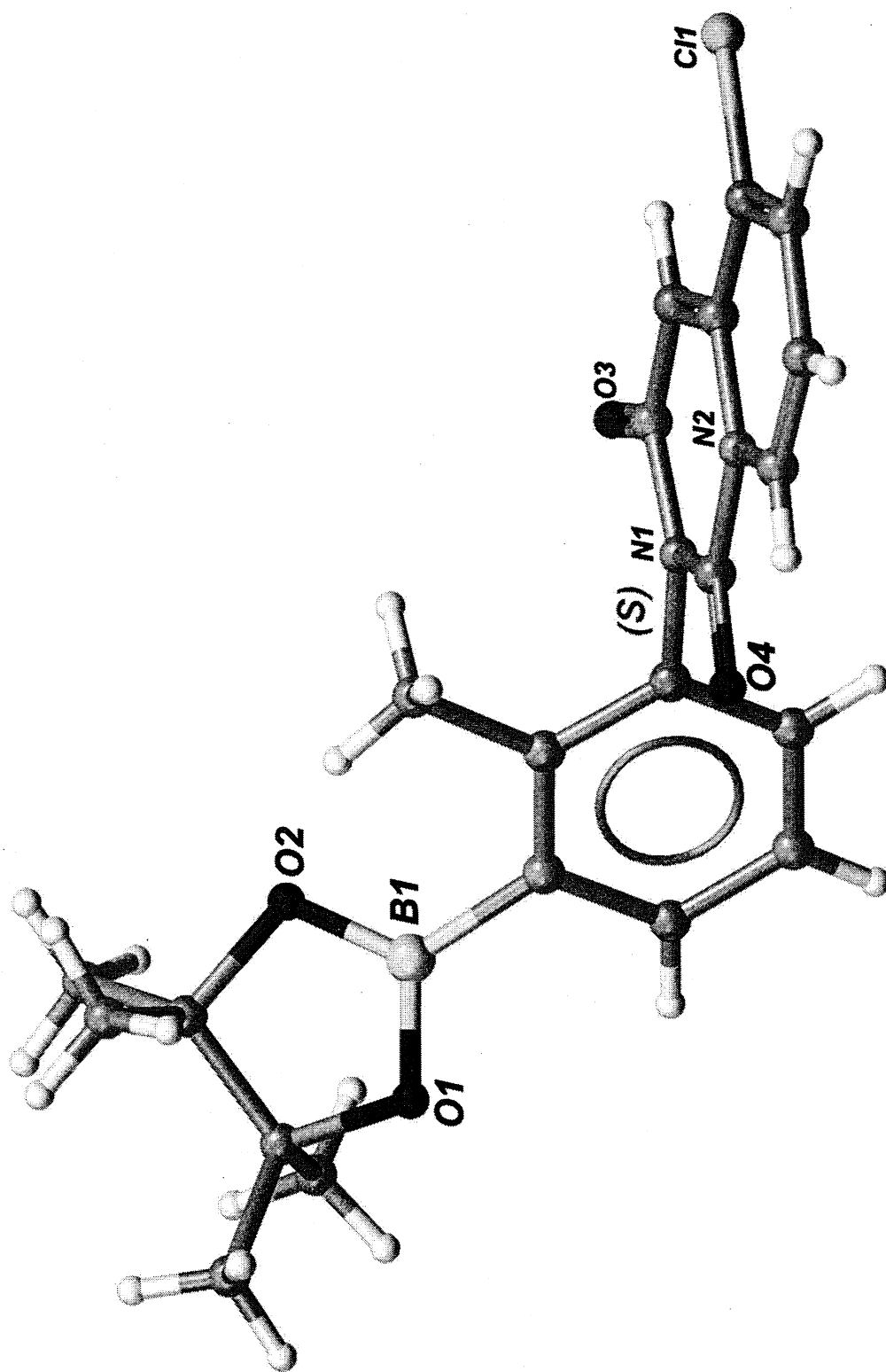


FIG. 3

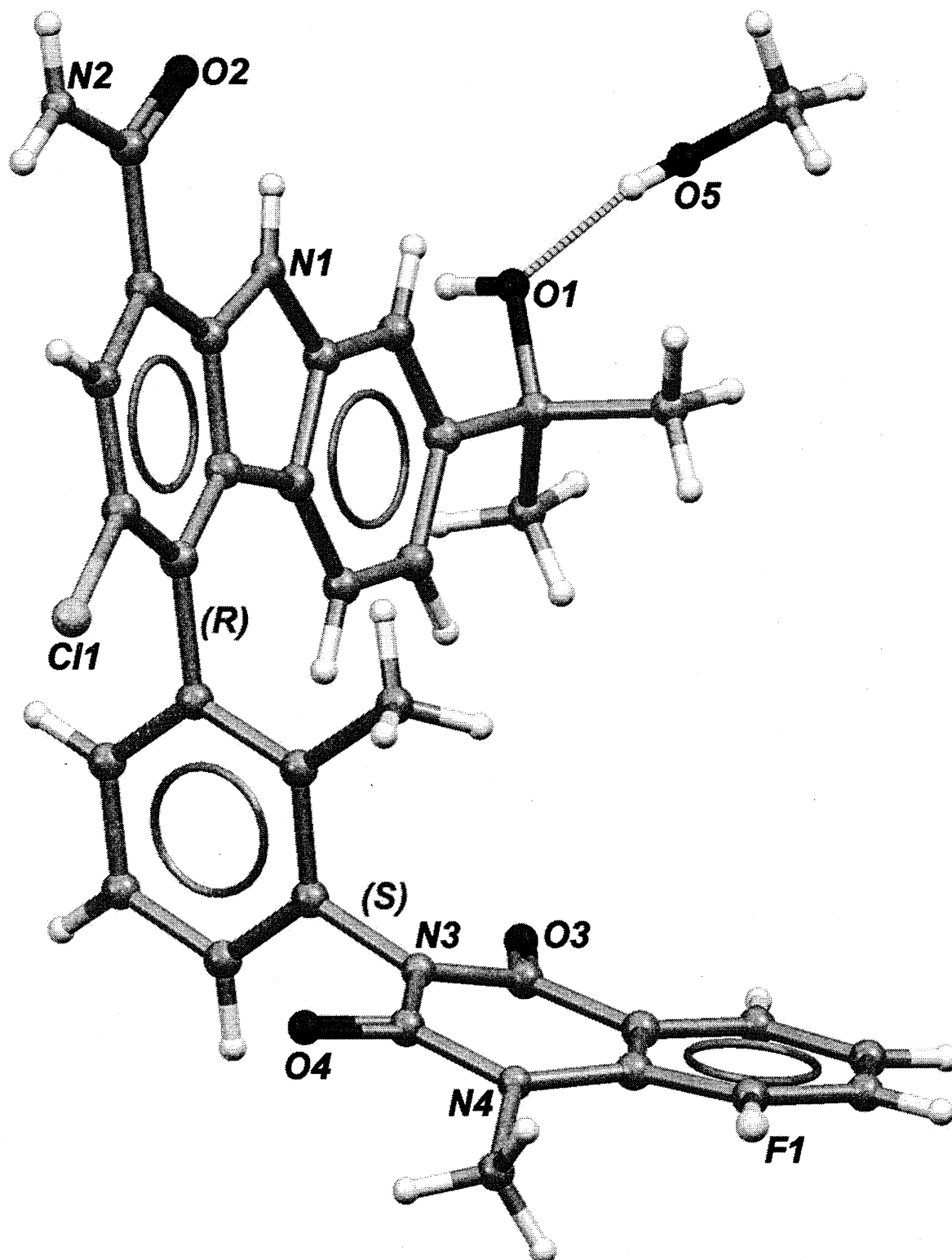


FIG. 4

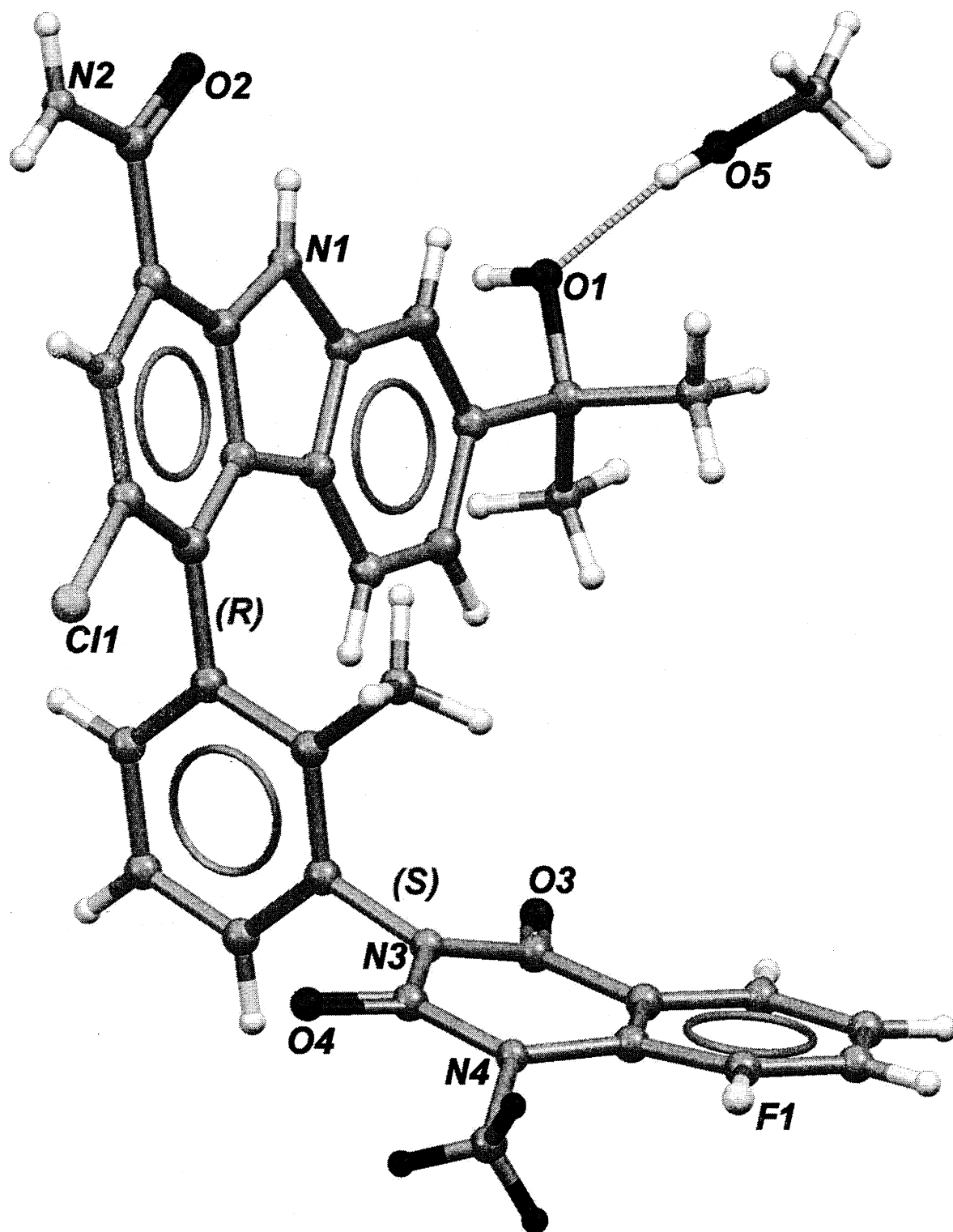


FIG. 5

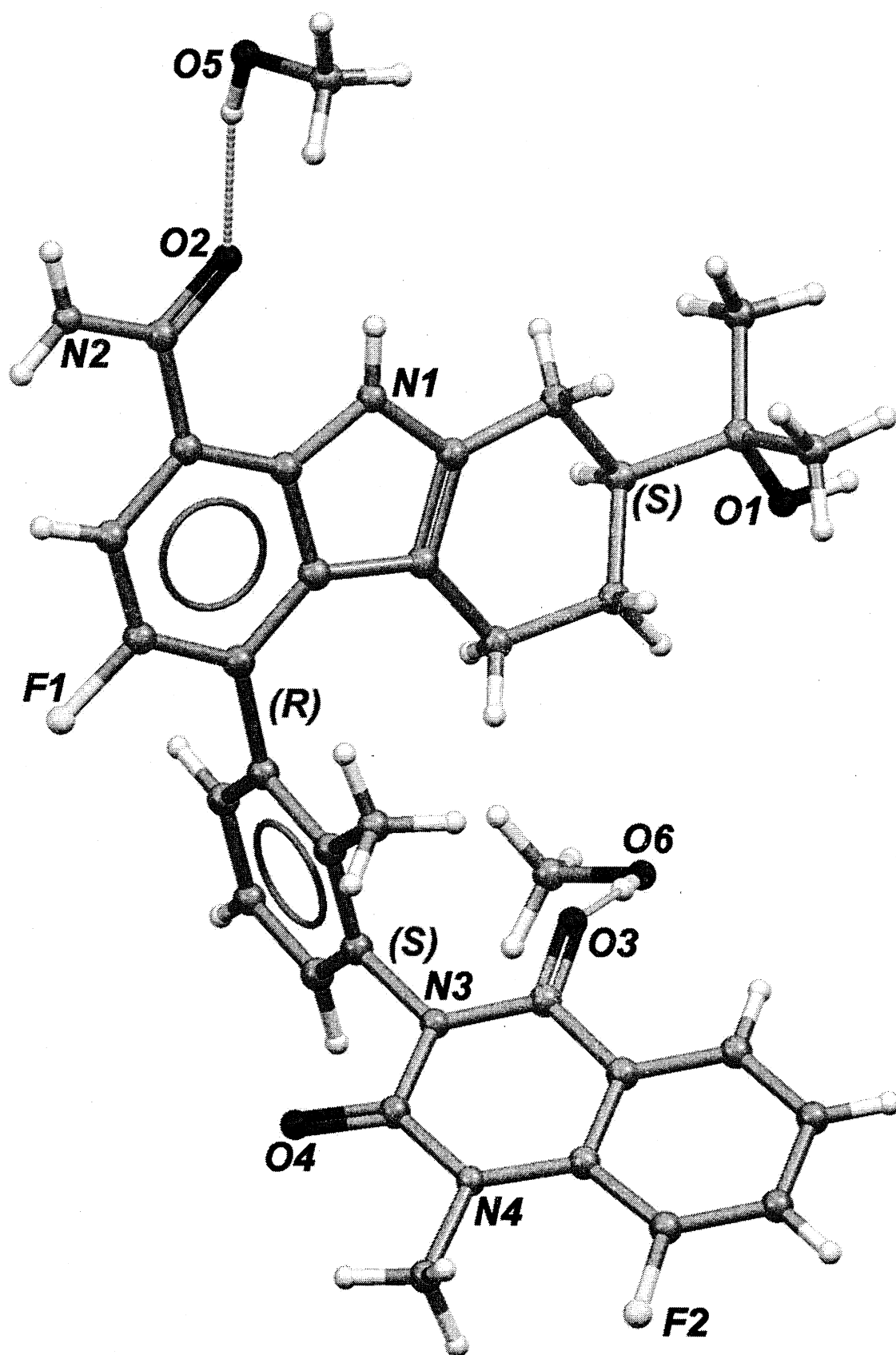
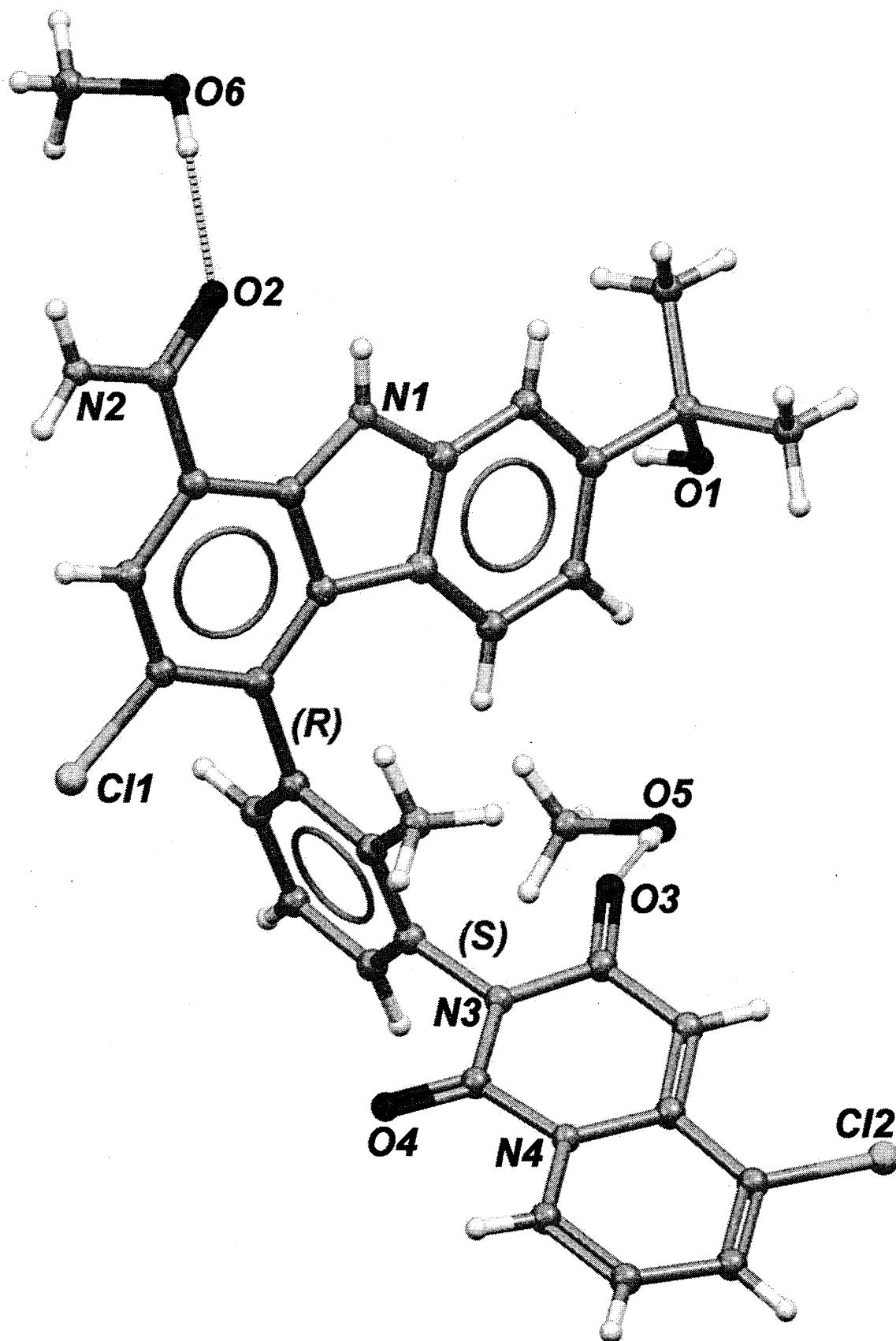
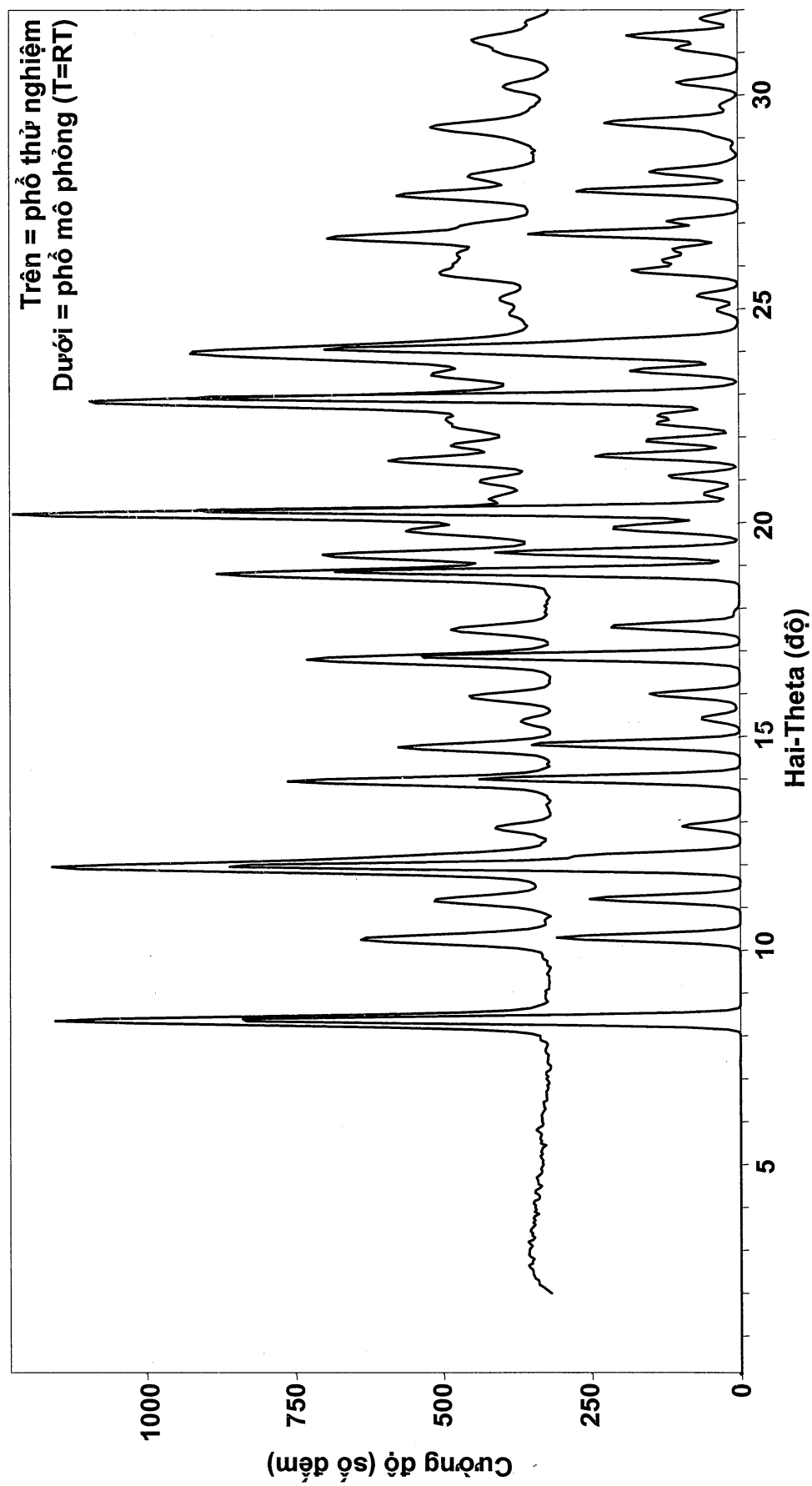


FIG. 6



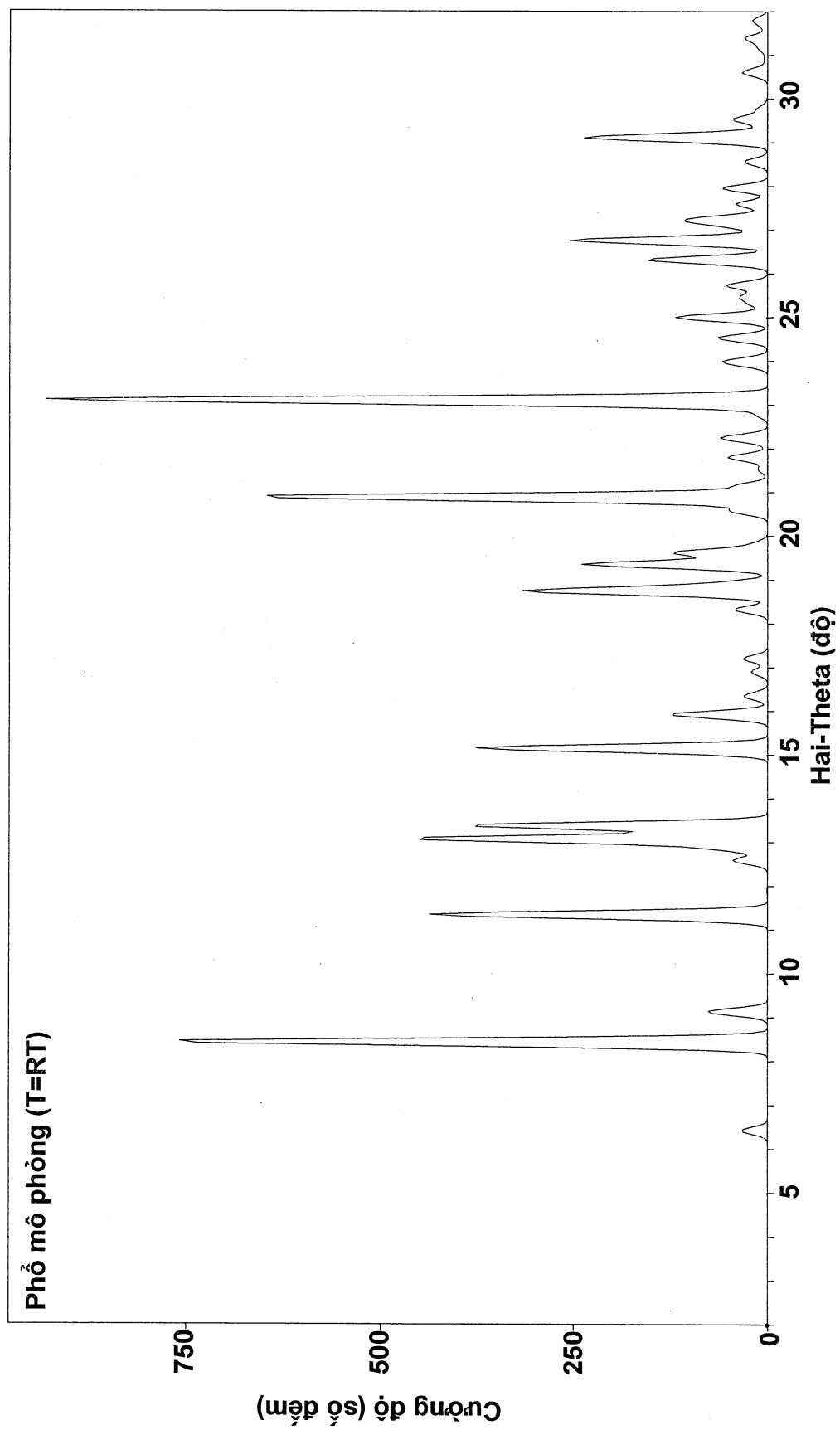
7/11

FIG. 7



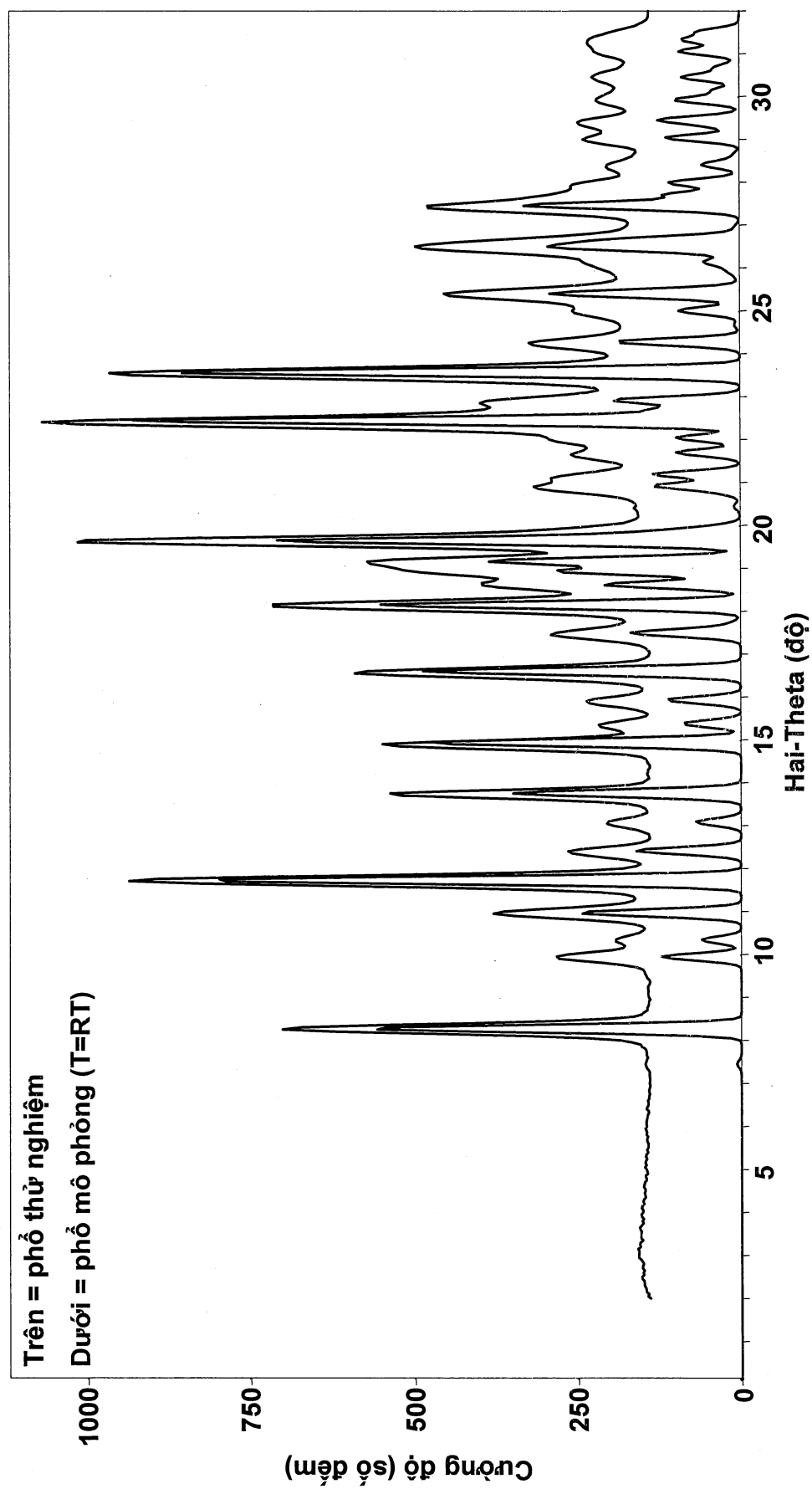
8/11

FIG. 8



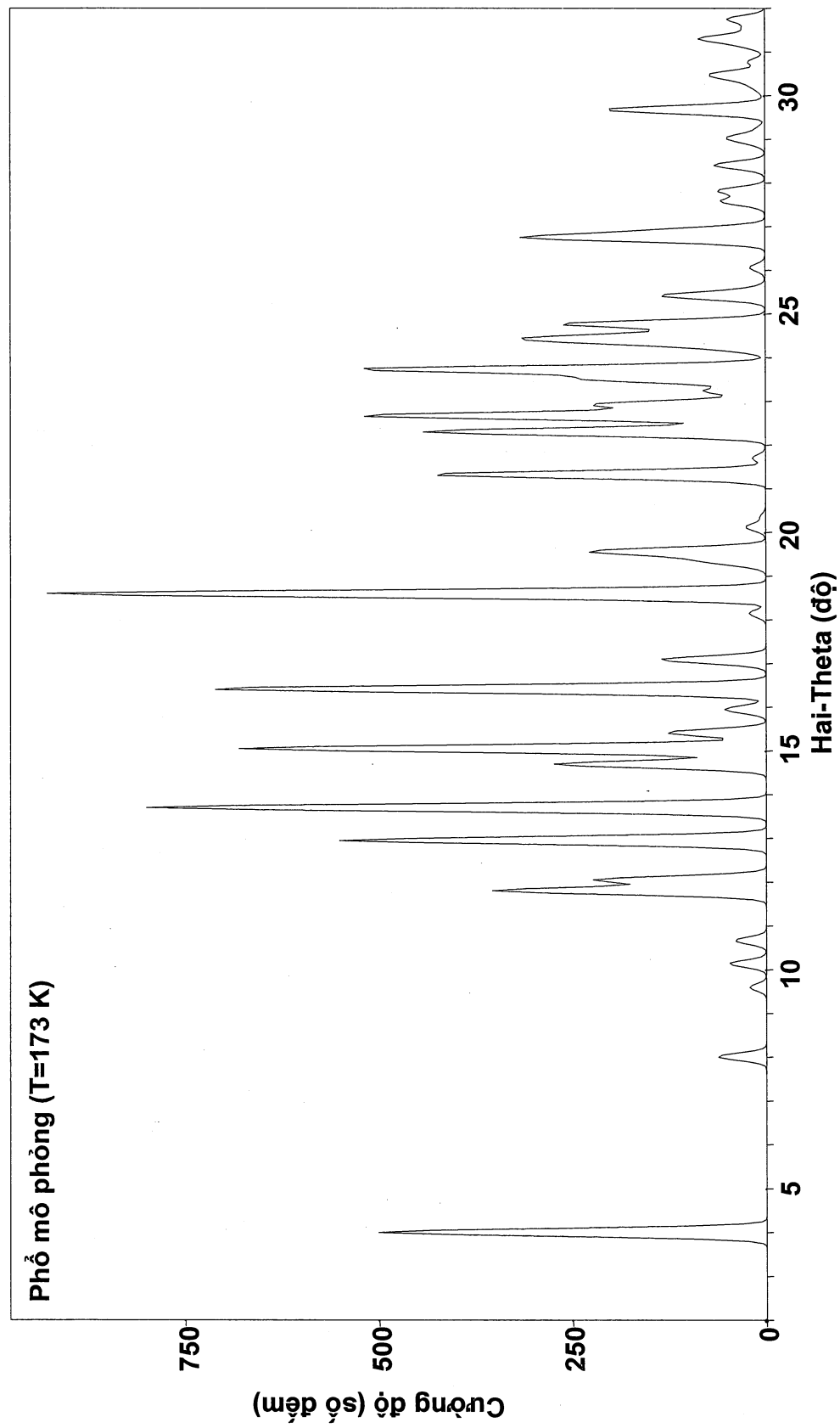
9/11

FIG. 9



10/11

FIG. 10



11/11

FIG. 11

