(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) **1-0023387**

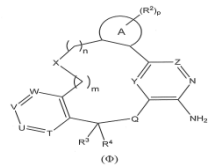
(51)[7] **C07D 491/08**; A61P 35/00; C07D 513/18; C07D 498/08; C07D 498/18; C07D 498/22; A61K 31/4353; C07D 491/18

(13) **B**

(21) 1-2014-03352
(22) 20/02/2013
(86) PCT/IB2013/051391 20/02/2013
(87) WO2013/132376 12/09/2013
(30) 61/607,485 06/03/2012 US; 61/759,307 31/01/2013 US
(45) 27/04/2020 385
(43) 25/12/2014 321A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America
(72) BAILEY, Simon (GB); BURKE, Benjamin, Joseph (US); COLLINS, Michael, Raymond (US); CUI, Jingrong, Jean (US); DEAL, Judith, Gail (US); HOFFMAN, Robert, Louis (US); HUANG, Qinhua (CN); JOHNSON, Ted, William (US); KANIA, Robert, Steven (US); KATH, John, Charles (US); LE, Phuong, Thi, Quy (US); MCTIGUE, Michele, Ann (US); PALMER, Cynthia, Louise (US); RICHARDSON, Paul, Francis (GB); SACH, Neal, William (GB)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Φ):



như được xác định ở đây và muối dược dụng của nó, dược phẩm chứa hợp chất và muối này, và việc sử dụng chúng. Hợp chất và muối theo sáng chế ức chế bạch huyết bào kinaza tự ghép (anaplastic lymphoma kinase: ALK) và/hoặc EML4-ALK và là hữu ích để điều trị hoặc cải thiện các rối loạn tăng sinh tế bào không bình thường, như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Φ) và (I) đến (XXX) và muối dược dụng của chúng và dược phẩm chứa các hợp chất và muối này. Các hợp chất và muối theo sáng chế có tác dụng ức chế kinaza u limphô thoái biến (anaplastic lymphoma kinase: ALK) và hữu dụng để điều trị hoặc cải thiện rối loạn tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza u limphô thoái biến (ALK) là một thành viên của siêu họ tyrosin kinaza thụ thể, và ở cấp độ trình tự axit amin, nó có liên quan chặt chẽ nhất với các thành viên như Ros-1, tyrosin kinaza bạch cầu, thụ thể insulin và cMet (thụ thể yếu tố sinh trưởng gan) (Kostich M et al, Genome Biology, 2002, 3 ,1-12). Giống như đối với tất cả các thành viên của họ gen này, nó có vùng gắn phối tử ngoại bào, trình tự xuyên màng, và vùng xúc tác /vùng truyền tín hiệu kinaza nội bào. Đặc điểm nhận dạng của phối tử truyền tín hiệu cho ALK vẫn chưa được làm sáng tỏ và các cơ chế khác nhau đã được đề xuất trong tài liệu chuyên ngành (Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779; Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 35990-35999; Mewng K. et al., *PNAS*, 2000, 97, 2603-2608; Perez-Pinera P. et al., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28683-28690). Việc kích thích ALK dẫn tới tầng thác truyền tín hiệu nội bào thông qua phopholipaza-C, PI3Kinaza và STAT3 (trong số các protein truyền tín hiệu khác) (Turner S.D. et al., *Cell Signal*, 2007, 19, 740-747).

ALK được biểu hiện chủ yếu trong hệ thần kinh đang phát triển (Iwahara T. et al., *Oncogene*, 1997, 14, 439-449). Độ phong phú tương đối của nó có xu hướng giảm đi ở động vật trưởng thành, mặc dù sự biểu hiện của nó được duy trì trong một số vùng nhất định của não, tủy sống và mắt (Vernersson E. et al., *Gene Expression Patterns*, 2006, 6, 448-461).

ALK có vai trò quan trọng trong ung thư học (Webb T.R. et al., *Expert Reviews in Anticancer Therapy*, 2009 9 331-355). Các đột biến điểm của enzym ALK có chiều dài đầy đủ dẫn tới việc hoạt hóa enzym này và còn làm tăng mức độ biểu hiện của

enzym có chiều dài đầy đủ này, chúng đều được chứng minh là dẫn tới u nguyên bào thần kinh. Ngoài ra, sự dung hợp ALK với các protein khác do các sự kiện chuyển đoạn gen cũng được chứng minh là dẫn tới vùng kinaza hoạt hóa liên quan đến bệnh ung thư. Nhiều sự chuyển đoạn gen ALK này dẫn tới sự dung hợp gen được phát hiện trong bệnh u limphô, sự dung hợp phổ biến nhất là sự dung hợp nucleophosmin NPM-ALK trong bệnh u limphô tế bào lớn thoái biến. Sự dung hợp ALK với EML4 dẫn tới protein dạng khảm (EML4-ALK) được cho là nguyên nhân gây ra 3-5% bệnh ung thư tuyến ở phổi tế bào không nhỏ (non small cell lung adenocarcinomas: NSCLC) (Soda M. et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

Crizotinib là một chất ức chế tyrosin kinaza kép mạnh (Tyrosine Kinase inhibitor: TKI) hướng đích c-Met và ALK, gần đây chất này đã được ứng dụng để điều trị cho các bệnh nhân NSCLC có sự dung hợp EML4-ALK (Kwak et al., *New Eng. J. of Med.*, 2010, 363, 18, 1693-1703). Crizotinib được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số 2006/021884 và patent Mỹ số 7,858,643. Tính kháng thuốc mắc phải đối với liệu pháp crizotinib đã được thông báo và được cho là do sự đột biến L1196M và C1156Y của protein dung hợp EL4-ALK (Choi Y.L. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 18, 1734-1739). Do liệu pháp crizotinib trở thành liệu pháp có thể sử dụng rộng rãi hơn cho các bệnh nhân có sự dung hợp gen EML4-ALK, các đột biến L1196M và C1156Y và các đột biến khác có thể sẽ đóng vai trò phổ biến hơn trong tính kháng thuốc mắc phải đối với liệu pháp crizotinib. Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2011/0256546 của Morris và các đồng tác giả mô tả các đột biến kháng chất ức chế ALK khác xảy ra trong vùng ALK kinaza của protein dung hợp gen NPM-ALK liên quan).

Do đó, cần có chất ức chế ALK và chất ức chế EML4-ALK có profin dược lý thích hợp, ví dụ xét về hiệu lực, tính chọn lọc, dược động học, khả năng đi qua hàng rào máu não và thời gian tác dụng. Cụ thể hơn, cần có chất ức chế ALK để ức chế protein dung hợp EML4-ALK có đột biến L1196M và/hoặc C1156Y. Ở đây, sáng chế đề cập đến chất ức chế ALK mới.

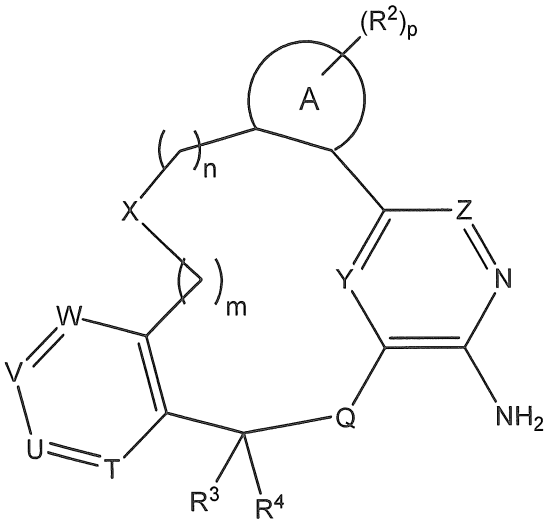
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới và muối dược dụng của nó có thể điều biến hoạt tính của ALK và/hoặc EML4-ALK, nhờ đó thực hiện các chức năng sinh học, bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ức chế sự tăng sinh tế bào và sự xâm lấn của tế bào, ức chế sự di căn, cảm ứng quá trình chết tế bào theo chương trình hoặc ức chế sự tạo mạch. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và thuốc chứa hợp chất hoặc muối theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với các chất điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh khác. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất mới, muối và dược phẩm chứa chúng.

Cần hiểu rằng mỗi phương án mô tả hợp chất theo sáng chế ở đây có thể được mô tả một mình hoặc kết hợp với phương án bất kỳ khác mô tả hợp chất theo sáng chế, miễn là các phương án này không mâu thuẫn với nhau.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (ϕ):



(ϕ)

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm -$(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$-, -$(CR^5R^6)_qN(R^1)$-$(CR^5R^6)_r$-, -$(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$- và -$(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$-; hoặc

X là nhóm C_6-C_{12} arylen hoặc heteroarylen có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0 đến 4 nhóm thế R^{12};

mỗi nhóm Y và Z độc lập là N hoặc CH, với điều kiện nếu Y là N, Z là CH và nếu Z là N, Y là CH;

T là N hoặc CR^{11a}; U là N hoặc CR^{11b}; V là N hoặc CR^{11c}; và W là N hoặc CR^{11d}; với điều kiện không nhiều hơn hai nhóm trong số các nhóm T, U. V và W là N;

Q là O hoặc CH_2;

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qC_3$-C_6 xycloalkyl, $-(CR^5R^6)_qC_6$-C_{12} aryl, $-(CR^5R^6)_q$-dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, $-(CR^5R^6)_q$ heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl này có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này có thể độc lập tùy ý

được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} và R^{11d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và C_1-C_6 alkyl;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, T là CR^{11a}; U là CR^{11b}; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T là N; U là CR^{11b}; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T là CR^{11a}; U là N; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T là CR^{11a}; U là CR^{11b}; V là N; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T là CR^{11a}; U là CR^{11b}; V là CR^{11c}; và W là N. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T và U là N; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T và V là N; U là CR^{11b}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, T và W là N; U là CR^{11b}; và V là CR^{11c}. Theo một phương án khác nữa của

khía cạnh này, U và V là N; T là CR^{11a}; và W là CR^{11d}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, U và W là N; T là CR^{11a}; và V là CR^{11c}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, V và W là N; T là CR^{11a}; và U là CR^{11b}.

Theo một số phương án, ít nhất một nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, và R^{11d} là halo, tốt hơn là flo hoặc clo. Theo các phương án khác, ít nhất hai nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, và R^{11d} là halo, tốt hơn là flo hoặc clo. Theo một số phương án, R^{11b} là halo, tốt hơn là flo. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11c}, và R^{11d} là hydro. Theo các phương án cụ thể, T là CR^{11a}; U là CR^{11b}; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}; R^{11b} là halo, cụ thể là flo; và mỗi nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11c}, và R^{11d} là hydro.

Theo một phương án khác, Y là CH và Z là CH. Theo một phương án khác, Y là CH và Z là N. Theo một phương án khác, Y là N và Z là CH.

Theo một phương án của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 1 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 1. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 2. Theo một phương án khác, m bằng 1 và n bằng 1. Theo một phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 3, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 1, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 2, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 3, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_q-N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)-(CR^5R^6)_r-$. Theo các phương án khác, X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo các phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)-(CR^5R^6)_r-$.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 1 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 3 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3 và n bằng 3. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 2. Theo các phương án khác nữa, m bằng 1 và n bằng 1,

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 2. Theo một phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 3, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 1. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 2. Theo một phương án khác nữa, m bằng 2, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

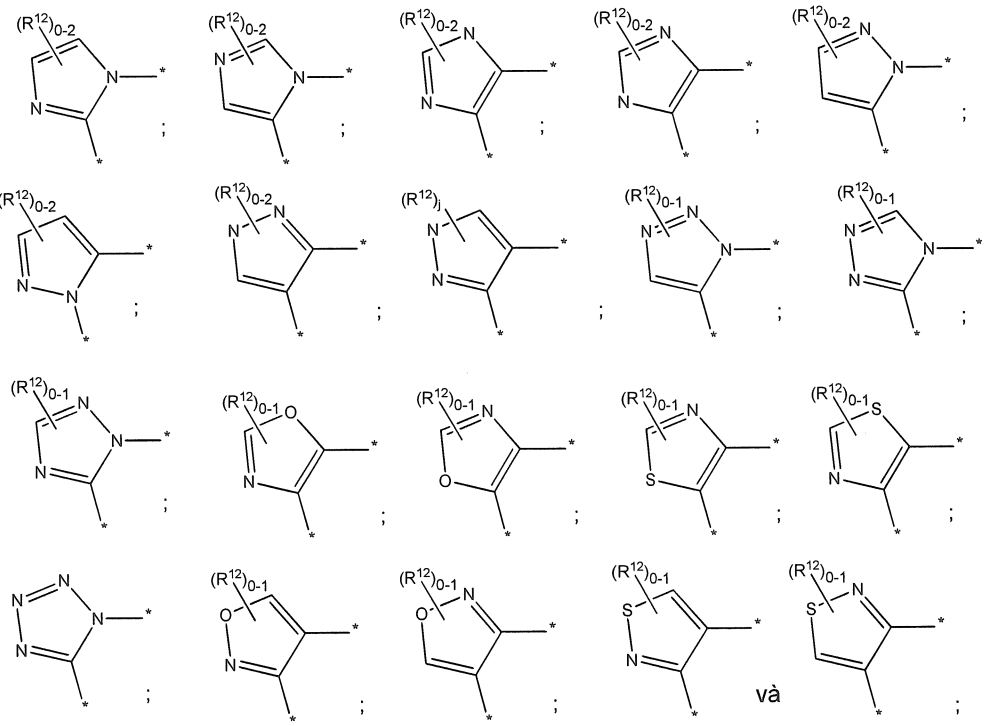
Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 0, Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 2. Theo một phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 3, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 1. Theo một phương án khác, m bằng 0, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 2. Theo một phương án khác, m bằng 2, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 1, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo một phương án khác, m bằng 2, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, m bằng 3, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là nhóm C_6-C_{12} arylen hoặc heteroarylen có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0 đến 4 nhóm thế R^{12}. Theo một số phương án, m bằng 0 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 2. Theo một phương án của khía cạnh này, X là nhóm C_6-C_{12} arylen hoặc nhóm heteroarylen có 5 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm vòng phenyl được thế hai lần ở vị trí 1,2, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol, mỗi nhóm này tùy ý

được thế bằng 0 đến 4 nhóm thế R^{12}. Theo một số phương án, m bằng 0, và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0, và n bằng 2.

Theo các phương án cụ thể, X được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, -NH_2, -$S(O)_rR^9$, -$S(O)_2NR^9R^{10}$, -$S(O)_2OR^9$, -NO_2, -CN, -OR^9, -$C(O)R^9$, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)OR^9$, -$C(=NR^9)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc -$C(O)NR^9R^{10}$.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, -$S(O)_rR^7$, -$S(O)_2NR^7R^8$, -OR^7, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$,

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

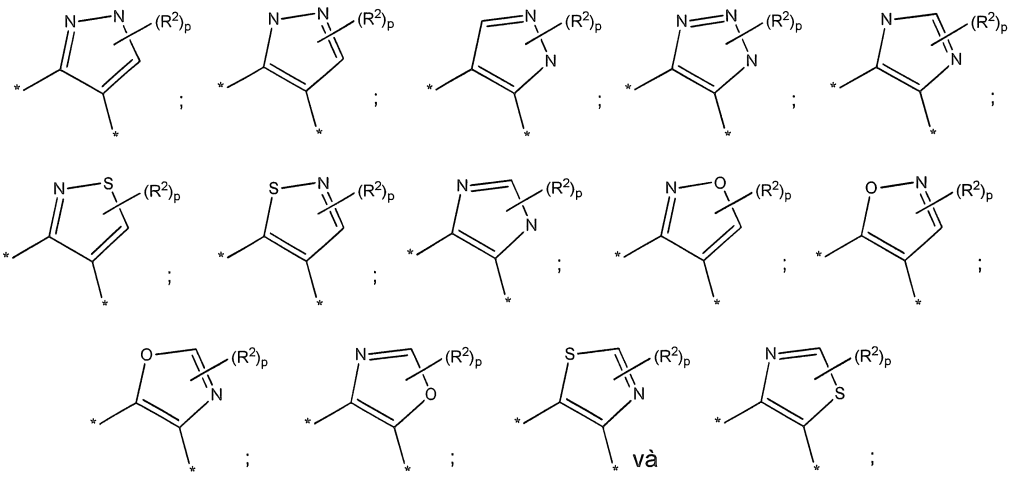
Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một số phương án của khía cạnh này, Q là O. Theo các phương án khác của khía cạnh này, Q là CH_2.

Theo một phương án của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh. Theo các phương án của khía cạnh này, vòng A tùy ý được thế bằng 0 đến 4 nhóm thế được ký hiệu là $-(R^2)_p$, trong đó p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng số nhóm thế R^2 trên vòng A bị giới hạn bởi số vị trí hóa trị còn trống trên vòng A, trong đó hai vị trí hóa trị còn trống được sử dụng để liên kết vòng A và phần nhân vòng lớn.

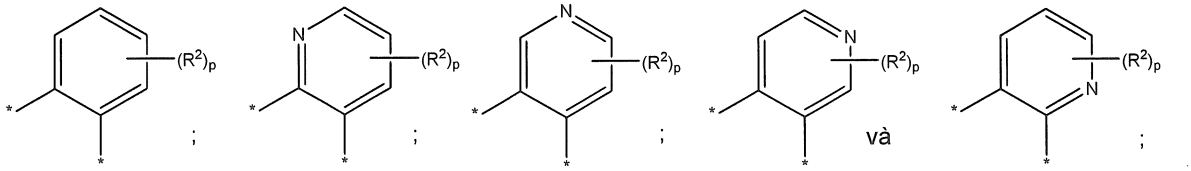
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin và triazin. Theo các phương án khác, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrazol, triazol, thiazol, isothiazol, và isoxazol. Theo các phương án cụ thể, A là vòng pyrazol. Theo các phương án khác, A là vòng triazol. Theo các phương án khác, A là vòng isothiazol. Theo các phương án khác nữa, A là vòng isoxazol. Theo các phương án khác, A là vòng phenyl hoặc pyridyl.

Theo một số phương án của khía cạnh này, A được chọn từ nhóm bao gồm:



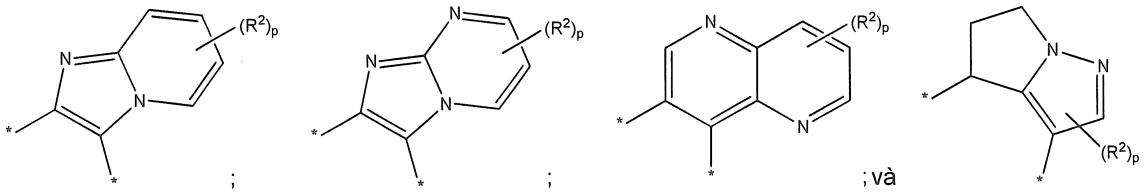
trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn. Theo một số phương án, p bằng 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

Theo các phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



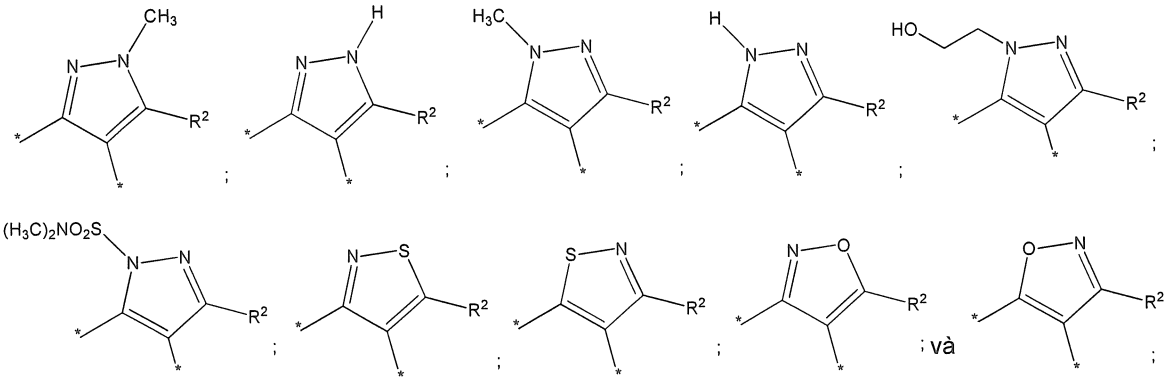
trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn. Theo một số phương án, p bằng 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

Theo các phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



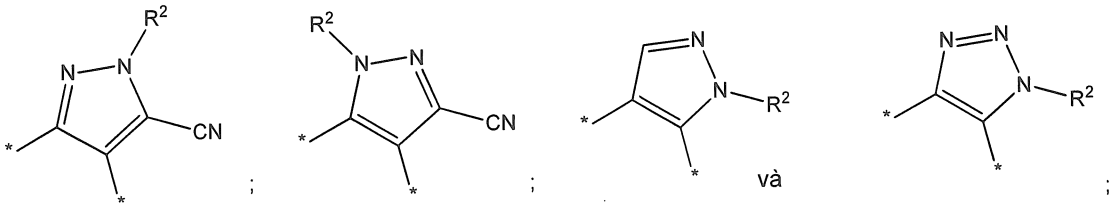
trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn. Theo một số phương án, p bằng 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

Theo các phương án cụ thể, A được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn, và trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, -OR^7, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy và -CN.

Theo các phương án cụ thể khác, A được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó các dấu hoa thị (*) là điểm gắn với nhân vòng lớn, và trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl; và trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen hoặc -OH. Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, -2-hydroxyetyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, difloetyl, trifloetyl, xyclopropyl và xyclobutyl.

Một số phương án được ưu tiên của hợp chất có công thức (ф), hoặc muối dược dụng của nó có một, hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây có thể xảy ra kết hợp miễn là chúng không mâu thuẫn với nhau:

T là CR^{11a}; U là CR^{11b}; V là CR^{11c}; và W là CR^{11d}; trong đó ít nhất một nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, và R^{11d} là halo, tốt hơn là flo hoặc clo;

R^{11b} là halo, tốt hơn là flo, và mỗi nhóm trong số các nhóm R^{11a}, R^{11c}, và R^{11d} là hydro;

X là -$(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$-, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H; m bằng 0; và n bằng 0;

X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H; m bằng 0; và n bằng 0;

X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$,trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H, m bằng 0 và n bằng 0;

q bằng 1, và r bằng 1;

q bằng 0, và r bằng 1;

mỗi nhóm Y và Z là CH;

Y là N và Z là CH;

Q là O;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl;

R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

R^1 là metyl;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, imidazol, triazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, triazol, isothiazol và isoxazol;

A là pyrazol;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và –CN;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl;

một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc metyl;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là hydro;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl có thể độc lập tùy ý được thế

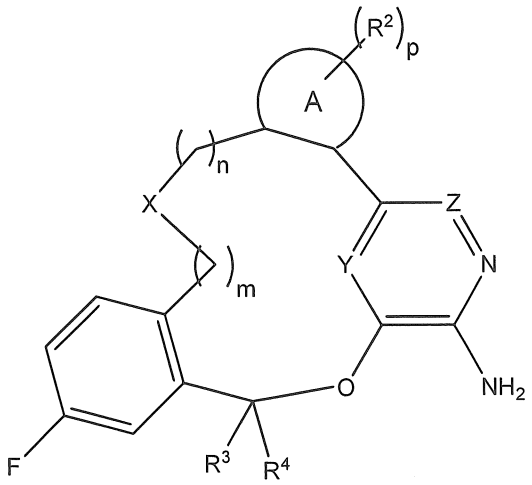
bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; và

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Các phương án được mô tả ở trên là thích hợp đối với hợp chất có công thức (ф)□, bao gồm sự kết hợp các phương án được ưu tiên, cũng là thích hợp đối với hợp chất có công thức (I) đến (XXX), miễn là chúng không mâu thuẫn với nhau, như được mô tả thêm ở đây.

Nhóm thơm và dị vòng thơm cụ thể được mô tả ở trên là thích hợp đối với vòng A trong công thức ф cũng là thích hợp đối với vòng A trong các hợp chất có công thức (I) đến (XXX), như được mô tả thêm ở đây.

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



(I)

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_qN(R^1)-C(O)(CR^5R^6)_r-$;

mỗi nhóm Y và Z độc lập là N hoặc CH, với điều kiện nếu Y là N, Z là CH và nếu Z là N, Y là CH;

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl

có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12

cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, Y là N. Theo một phương án khác của khía cạnh này, Z là N. Theo một phương án khác, Y là CH và Z là CH.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 1 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 3 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 2. Theo các phương án khác nữa, m bằng 1 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0, n bằng 3, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 1, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 2, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_q-N(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$. Theo một phương án của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là

$-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 1 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 3 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3 và n bằng 3. Theo các phương án khác, m bằng 2 và n bằng 2. Theo các phương án khác nữa, m bằng 1 và n bằng 1. Theo các phương án khác, m bằng 0, n bằng 3, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 1, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 2, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 3, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 1, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 1. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 0, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 2, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$. Theo một số phương án, nếu X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$, m bằng 0 và n bằng 2. Theo các phương án khác, m bằng 0 và n bằng 1. Theo các phương án khác nữa, m bằng 2 và n bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 0, n bằng 2, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác nữa, m bằng 0, n bằng 1, q bằng 0 và r bằng 0. Theo các phương án khác, m bằng 2, n bằng 0, q bằng 0 và r bằng 0.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc

-C(O)NR^9R^{10}. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, -$S(O)_rR^7$, -$S(O)_2NR^7R^8$, -OR^7, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, -NH_2, -$S(O)_tR^9$, -$S(O)_2NR^9R^{10}$, -$S(O)_2OR^9$, -NO_2, -OR^9, -CN, -$C(O)R^9$, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)OR^9$, -$C(=NR^9)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc -$C(O)NR^9R^{10}$.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, -$S(O)_rR^7$, -$S(O)_2NR^7R^8$, -OR^7, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, -$O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ф nêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Một số phương án được ưu tiên thích hợp của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, có một, hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây có thể xảy ra kết hợp miễn là chúng không mâu thuẫn với nhau:

X là $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H; m bằng 0; và n bằng 0;

X là $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H; m bằng 0; và n bằng 0;

X là $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$,trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là H, m bằng 0 và n bằng 0;

q bằng 1, và r bằng 1;

q bằng 0, và r bằng 1;

mỗi nhóm Y và Z là CH;

Y là N và Z là CH;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl;

R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

R^1 là metyl;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, imidazol, triazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, triazol, isothiazol và isoxazol;

A là pyrazol;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và –CN;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl;

một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

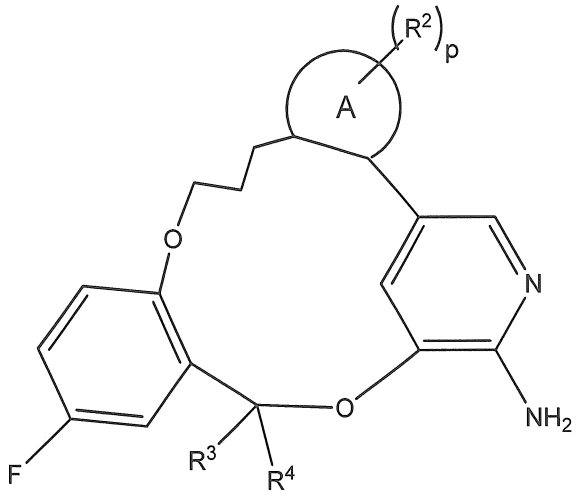
mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc metyl;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là hydro;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$,

Theo một phương án khác, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ϕ nêu trên.

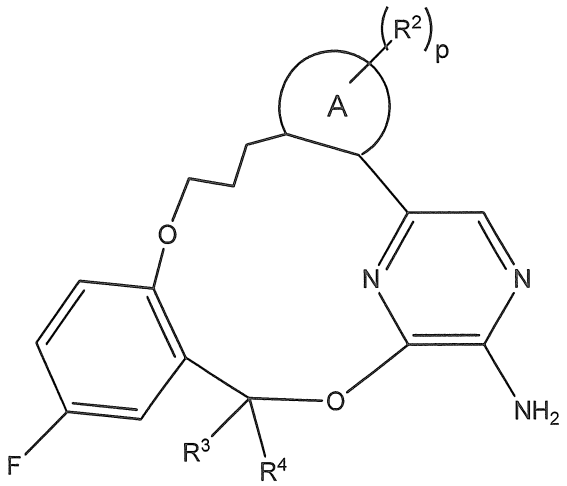
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và R^3 và R^4 are each độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6

xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$,

$-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^3 và R^4 are each độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

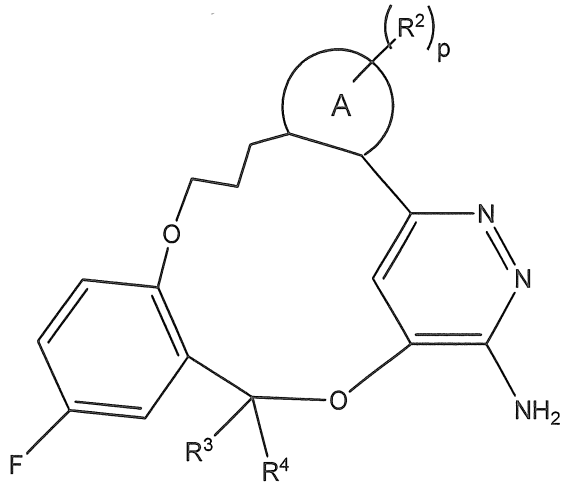
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ф nêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$,

$-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo

một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol.

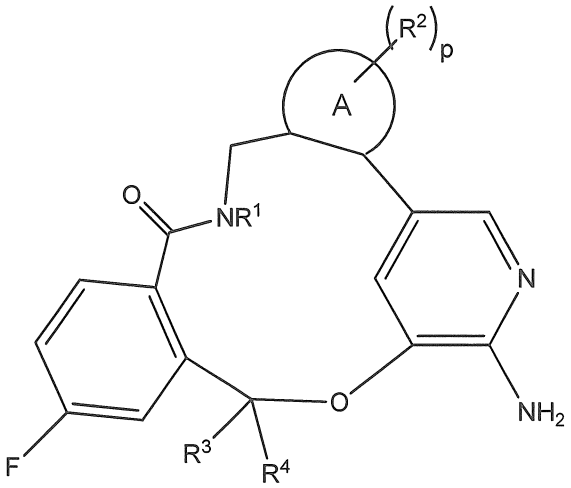
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức phnêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl

có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$,

$-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)-NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ϕ nêu trên.

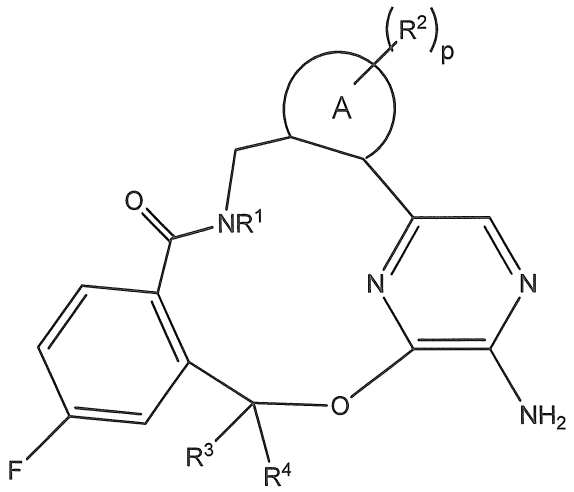
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số

phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI):



(VI)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen,

-OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo

một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

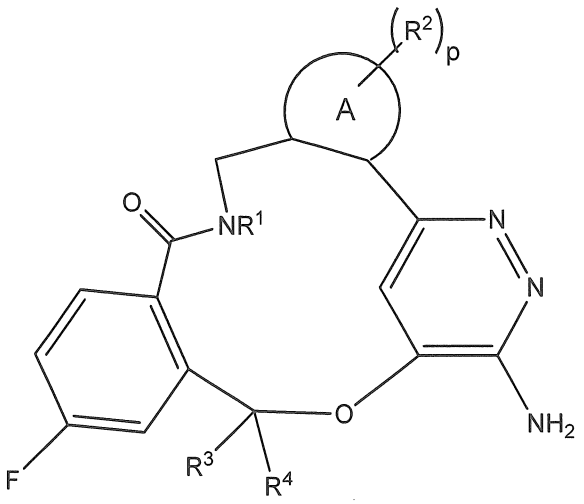
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ф nêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII):



(VII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl

có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$,

$-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)-NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của

khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ϕ nêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Một số phương án được ưu tiên của hợp chất có công thức (V), (V) và (VI), hoặc muối dược dụng của nó, có một, hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây có thể xảy ra kết hợp miễn là chúng không mâu thuẫn với nhau:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl;

R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

R^1 là metyl;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, imidazol, triazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol;

A là nhóm C_6-C_{12} aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh bao gồm phenyl, pyrazol, triazol, isothiazol và isoxazol;

A là pyrazol;

p bằng 0, 1 hoặc 2;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và –CN;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl;

một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl;

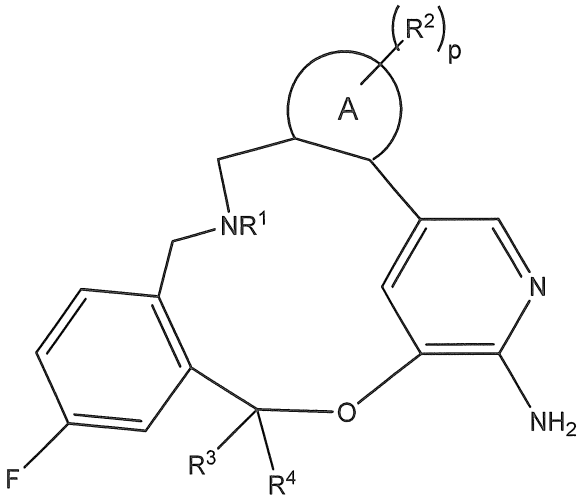
mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc metyl;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^5 và R^6 là hydro;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl

có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12

cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)-NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$,

$-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ф nêu trên.

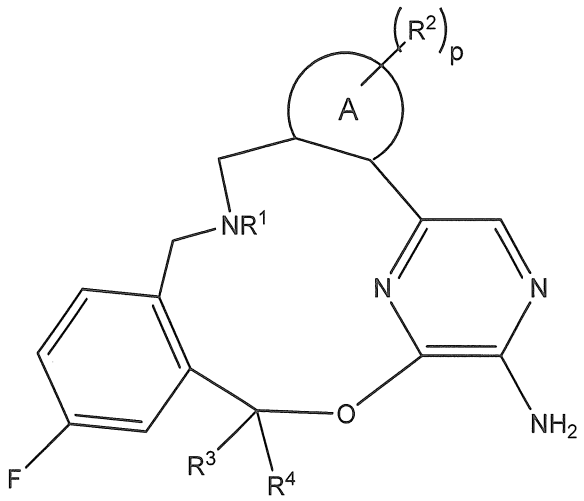
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, R^3 và R^4 are each độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$,

$-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IX):



(IX)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$,

$-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)$-NR^9R^{10}, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là hydro. Theo các phương án khác, R^1 là metyl. Theo các phương án khác, R^1 là etyl. Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10,}$ Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một

phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

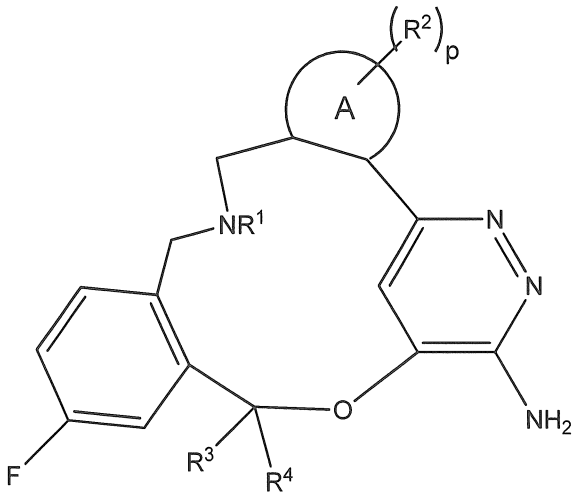
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ф nêu trên.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (X):



(X)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế

bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)$-NR^9R^{10}, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$,

$-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án thường gặp, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^3 và R^4 là hydro. Theo các phương án khác, một nhóm trong số nhóm R^3 và R^4 là hydro và nhóm còn lại là metyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo các phương án cụ thể của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm các vòng cụ thể được chỉ ra là thích hợp đối với hợp chất có công thức ϕ nêu trên.

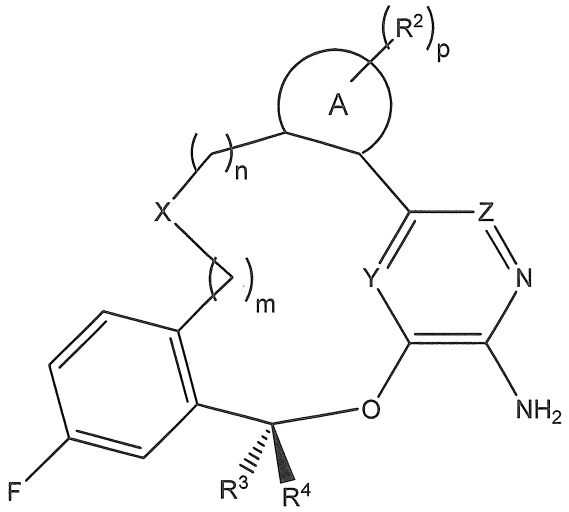
Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridin, triazin, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol; mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$,

$-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; và mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XI):



(XI)

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_qN(R^1)-C(O)(CR^5R^6)_r-$;

mỗi nhóm Y và Z độc lập là N hoặc CH, với điều kiện nếu Y là N, Z là CH và nếu Z là N, Y là CH;

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$,

$-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc - $C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

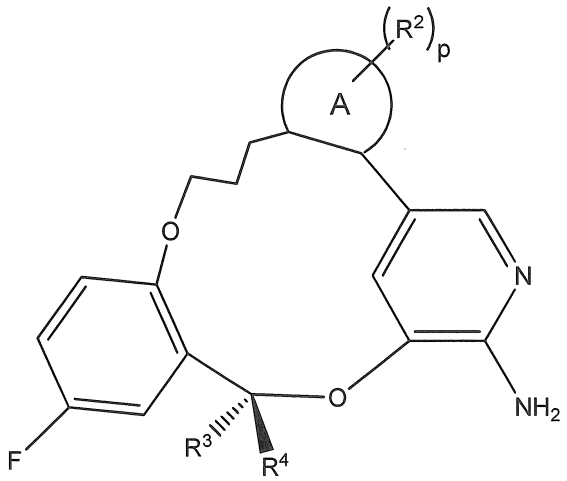
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (I) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XI).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XII):



(XII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$,

$-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

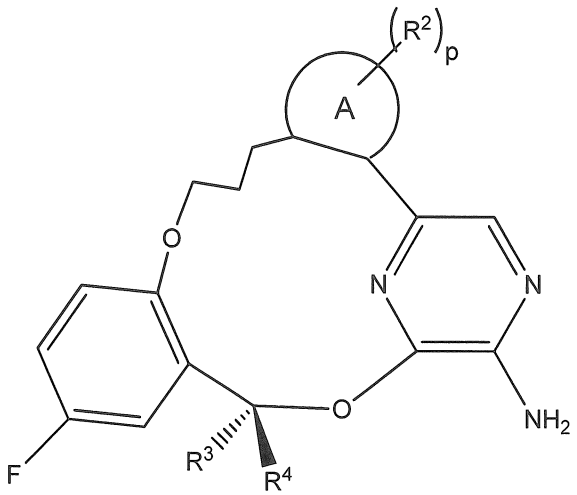
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (II) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIII):



(XIII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

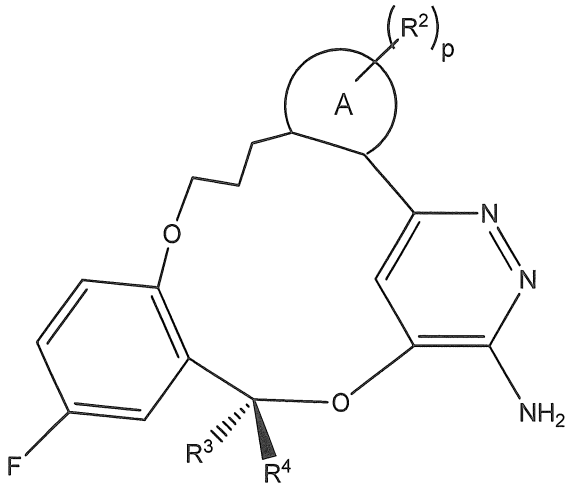
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (III) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XIII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIV):



(XIV)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$,

$-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

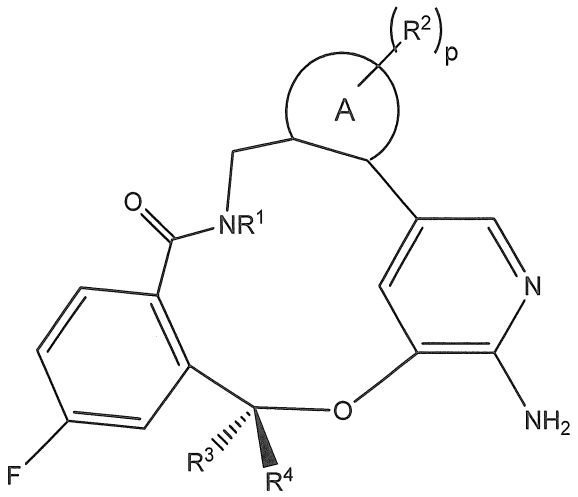
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (IV) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XIV).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XV):



(XV)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

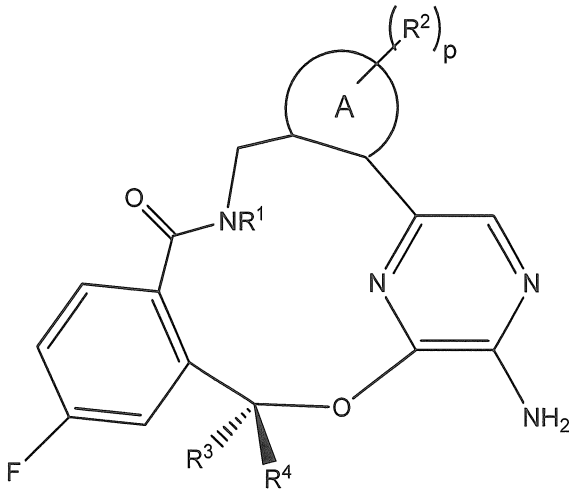
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (V) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XV).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVI):



(XVI)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)-R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

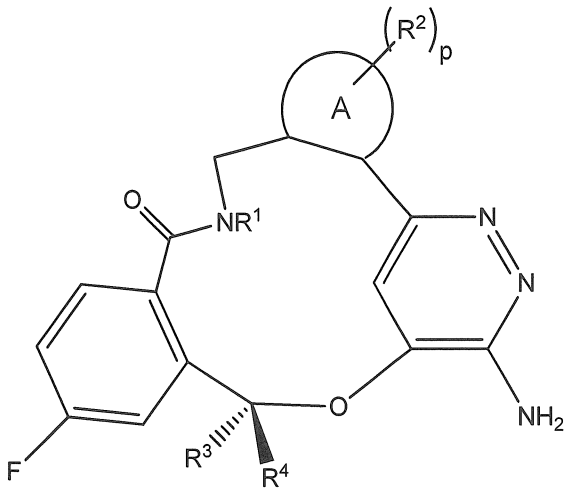
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VI) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVI).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVII):



(XVII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

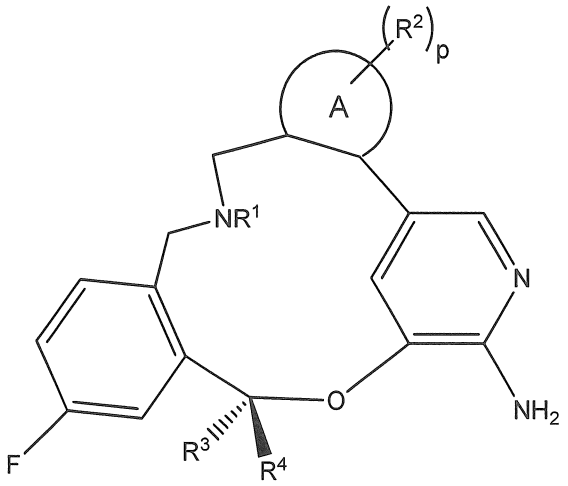
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVIII):



(XVIII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

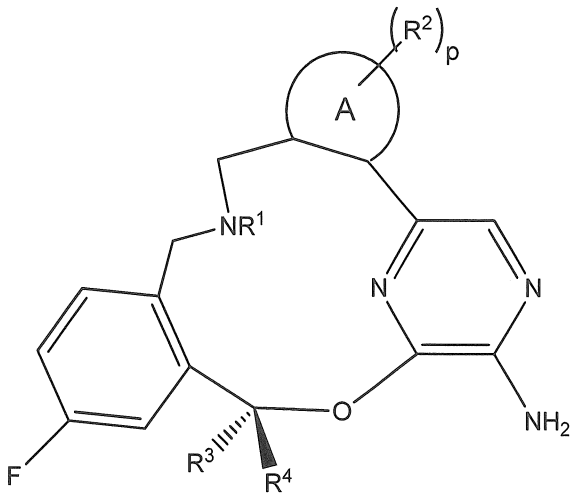
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VIII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVIII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIX):



(XIX)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

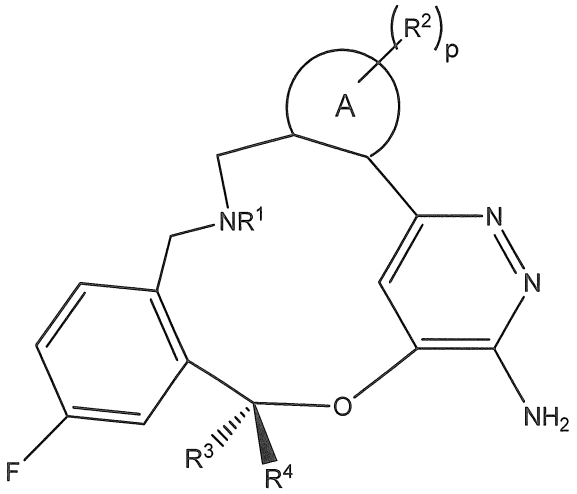
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (IX) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XIX).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XX):



(XX)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

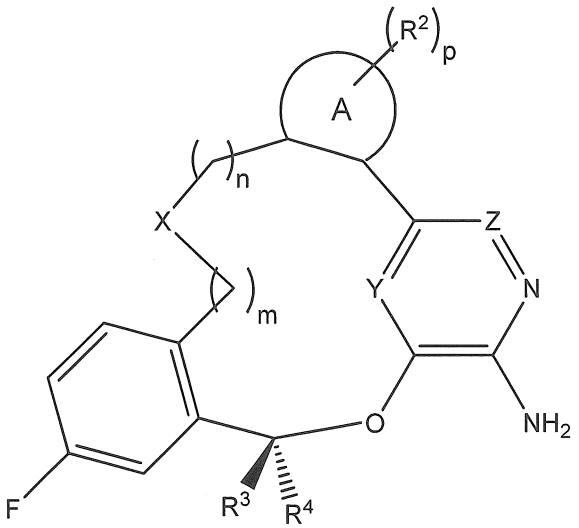
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án tương tự được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (X) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XX).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXI):



(XXI)

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_qN(R^1)-C(O)(CR^5R^6)_r-$;

mỗi nhóm Y và Z độc lập là N hoặc CH, với điều kiện nếu Y là N, Z là CH và nếu Z là N, Y là CH;

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen,

-OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

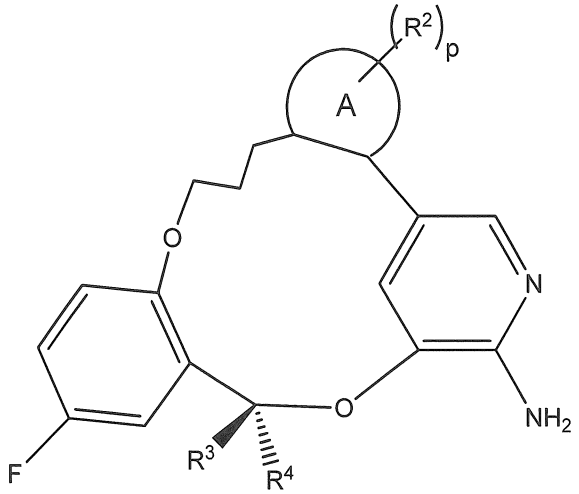
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (I) và (XI) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXI), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXI).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXII):



(XXII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

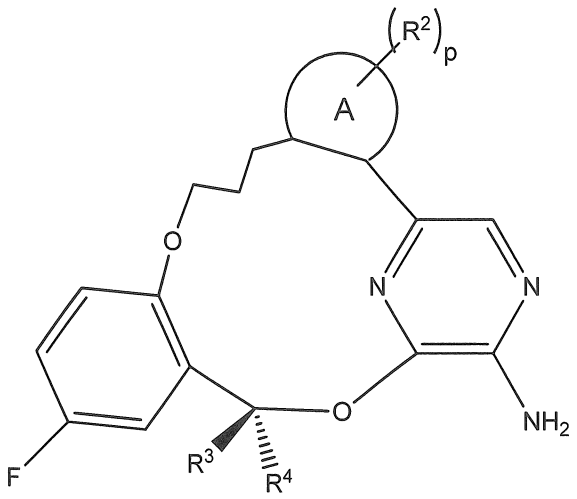
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (II) và (XII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXII), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

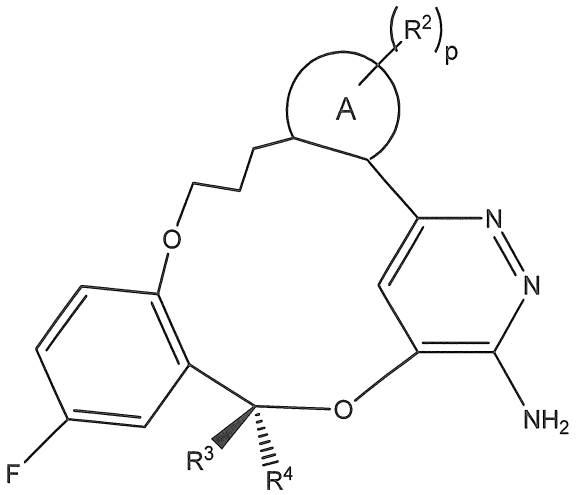
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (III) và (XIII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXIII), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXIII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIV):



(XXIV)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$,

$-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

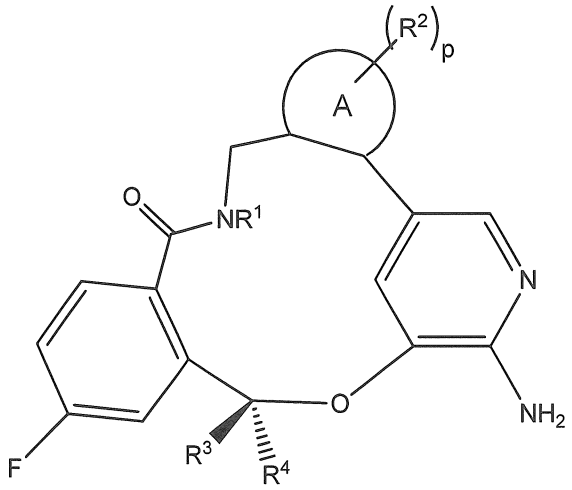
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (IV) và (XIV) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXIV), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXIV).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXV):



(XXV)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $--C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng

halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

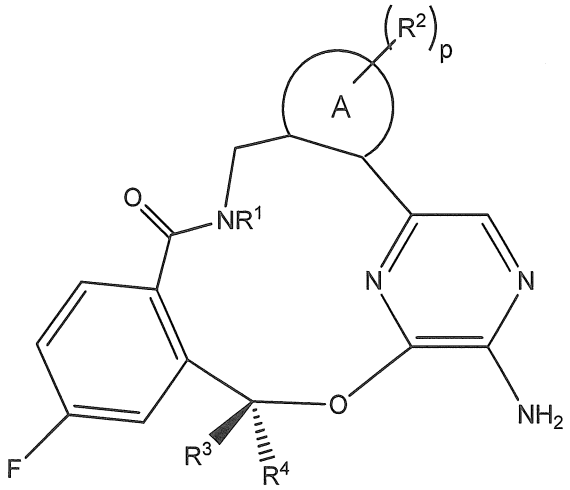
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (V) và (XV) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XV), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XV).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXVI):



(XXVI)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)-NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

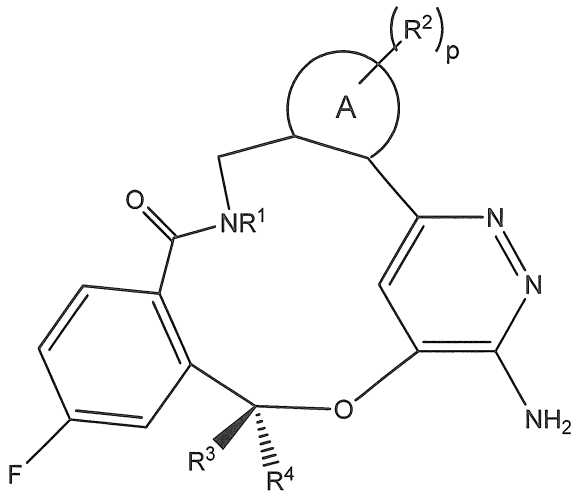
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VI) và (XVI) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVI), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XVI).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXVII):



(XXVII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$,

$-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

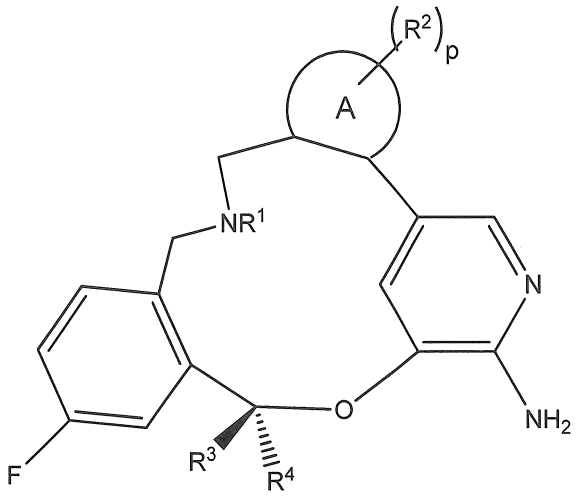
mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2; hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VII) và (XVII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVII), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XVII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXVIII):



(XXVIII)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)$-NR^7R^8, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$,

$-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

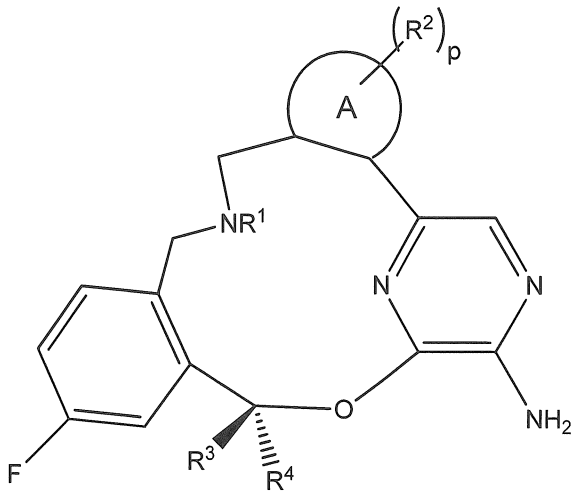
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (VIII) và (XVIII) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XVIII), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XVIII).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIX):



(XXIX)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)-(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen,

-OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

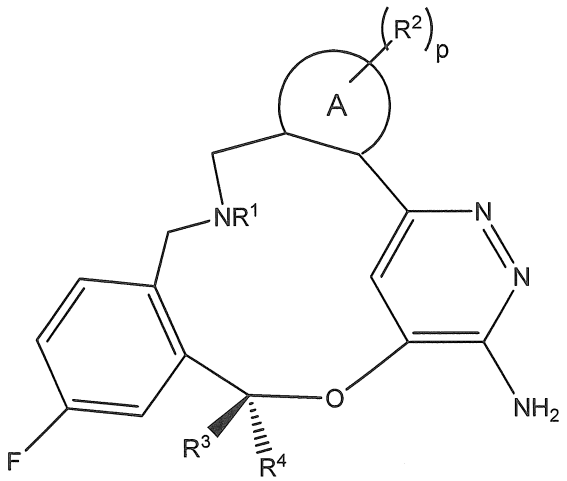
mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (IX) và (XIX) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXIX), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXIX).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXX):



(XXX)

trong đó:

A là vòng được chọn từ C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)$-$(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3

đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl và R^4 là hydro, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)$-NR^9R^{10}, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi biến số q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi biến số r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi biến số t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án được mô tả ở đây là thích hợp với hợp chất có công thức (X) và (XX) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (XXX), miễn là chúng phù hợp với định nghĩa của nhóm R^3 và R^4 trong công thức (XXX).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong Ví dụ 1 đến Ví dụ 137, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

(5*R*)-8-amino-3-flo-5,17-dimetyl-13-(metylsulfonyl)-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on;

(10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril;

(10*R*)-7-amino-12-flo-3-metoxy-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno)isothiazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-12-flo-2,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril;

8-amino-3-flo-17-metyl-13-(metylsulfonyl)-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on;

7-amino-12-flo-1,3,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

8-amino-3-flo-17-metyl-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on;

8-amino-3-flo-5,17-dimetyl-16,17-dihydro-7,11- (meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]-oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on;

7-amino-16-etyl-12-flo-1,3,10-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo [4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on;

7-amino-16-xyclopropyl-12-flo-1,3,10-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on;

7-amino-12-flo-1,3,10,16-tetrametyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-3-xyclopropyl-12-flo-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-3-xyclopropyl-12-flo-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-12-flo-3-metoxy-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-12-flo-3-metoxy-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-10-etyl-12-flo-3-metoxy-1,16-dimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-10-xyclopropyl-12-flo-3-metoxy-1,16-dimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

(10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

7-amino-12-flo-1,3,10,16-tetrametyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on;

8-amino-13-flo-4-metoxy-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(azeno)pyrido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11H)-on;

7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril;

(11*R*)-8-amino-13-flo-4-metoxy-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(meteno)pyrido[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11*H*)-on;

(5*R*)-3-flo-5,17-dimetyl-13-(metylsulfonyl)-5,16,17,18-tetrahydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-8-amin;

(10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril;

12-flo-3-metyl-3,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-7-amin;

12-flo-3-metyl-1,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-7-amin;

7-amino-12-flo-2,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-3-carbonitril;

7-amino-12-flo-16,17-dihydro-1H,10H-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-d][1,11,8]benzodioxazaxyclotetradexin-3-carbonitril; và

(10*R*)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-3-propyl-16,17-dihydro-3*H*-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa hai hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để làm thuốc. Theo một phương án, thuốc này dùng để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú. Theo các phương án thường gặp, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một phương án, thuốc này dùng để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi ALK ở động vật có vú. Theo một phương án khác, thuốc này dùng để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi protein dung hợp EML4-ALK ở động vật có vú. Theo một số phương án, protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến. Theo một phương án, đột biến này là L1196M. Theo một phương án khác, đột biến này là C1156Y.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú. Theo các phương án thường gặp, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một phương án, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi ALK. Theo một phương án khác, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi protein dung hợp EML4-ALK. Theo một số phương án, protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến. Theo một phương án, đột biến này là L1196M. Theo một phương án khác, đột biến này là C1156Y.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị và việc sử dụng bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, một mình hoặc kết hợp với chất khác để điều trị bệnh hoặc làm thuyên giảm bệnh. Theo một phương án được ưu tiên, động vật có vú là người. Theo các phương án khác, động vật có vú là chó hoặc mèo.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng chất kháng u, các lượng này kết hợp với nhau là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chiếu xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án thường gặp, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một phương án, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi ALK. Theo một phương án khác, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường trung gian bởi protein dung hợp EML4-ALK. Theo một số phương án, protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến. Theo một phương án, đột biến này là L1196M. Theo một phương án khác, đột biến này là C1156Y.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi ALK ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn này.

Hợp chất và muối theo sáng chế có tác dụng ức chế ALK kiểu dại và/hoặc một số dạng đột biến nhất định của ALK, bao gồm protein dung hợp EML4-ALK, kể cả protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến. Theo một phương án, đột biến này là L1196M. Theo một phương án, đột biến này là C1156Y.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một phương án, bệnh ung thư được

trung gian bởi ALK. Theo một phương án khác, bệnh ung thư được trung gian bởi protein dung hợp EML4-ALK. Theo các phương án khác nữa, protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến. Theo một phương án, đột biến này là L1196M. Theo một phương án khác, đột biến này là C1156Y.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc để điều trị tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường.

Theo các trường hợp thường gặp của phương pháp và việc sử dụng được mô tả ở đây, tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, bệnh u melanin ở da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh caxinom vòi trứng, bệnh caxinom màng trong tử cung, bệnh caxinom cổ tử cung, bệnh caxinom âm đạo, bệnh caxinom âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính, bệnh u limphô tế bào limphô, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, bệnh caxinom tế bào thận, bệnh caxinom bể thận, khối u ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS), bệnh u limphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, khối u ở tủy sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, và sự kết hợp của chúng.

Theo một trường hợp khác, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cencer: NSCLC), bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt không chữa được bằng liệu pháp hormon, bệnh caxinom tế bào thận thể nhú, bệnh ung thư tuyến đại-trực tràng, u nguyên bào thần

kinh, u limphô tế bào lớn thoái biến (anaplastic large cell lymphoma: ALCL) và bệnh ung thư dạ dày.

Theo một số trường hợp, phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng một lượng chất điều trị bệnh ung thư hoặc chất làm thuyên giảm nhẹ bệnh, các lượng này kết hợp với nhau là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị bệnh ung thư được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh, các lượng này kết hợp với nhau là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường.

Theo các trường hợp khác, việc sử dụng được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Theo một số phương án, thuốc được mô tả ở đây được làm thích ứng để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Mỗi phương án của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây không mâu thuẫn với (các) phương án mà nó được kết hợp với. Ngoài ra, mỗi phương án mô tả sáng chế đều bao gồm muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế trong phạm vi của nó. Do đó, thuật ngữ "hoặc muối dược dụng của nó" được ngầm hiểu trong phần mô tả của tất cả các hợp chất được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện ảnh chụp tinh thể tia X của hợp chất nêu trong Ví dụ 1 cho thấy hóa lập thể tuyệt đối của cấu hình (R) của hợp chất nêu trong Ví dụ 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn dựa vào phần mô tả chi tiết các phương án ưu tiên của sáng chế sau đây và các Ví dụ thực hiện sáng chế ở đây. Cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự định làm giới hạn sáng chế. Cũng cần hiểu rằng nếu không được định

nghĩa cụ thể, thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa thông thường của nó như đã biết trong lĩnh vực tương ứng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ở dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Ví dụ, ”nhóm thế” bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế.

"Alkyl" để chỉ gốc hydrocacbon béo, no, hóa trị một bao gồm nhóm mạch thẳng và mạch nhánh có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra. Nhóm thế alkyl thường chứa 1 đến 20 nguyên tử cacbon (“C_1-C_{20} alkyl”), tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon (“C_1-C_{12} alkyl”), tốt hơn nữa là 1 đến 8 nguyên tử cacbon (“C_1-C_8 alkyl”), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (“C_1-C_6 alkyl”), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (“C_1-C_4 alkyl”). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và gốc tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Cụ thể, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, tối đa là bằng tổng số nguyên tử hydro có mặt trên gốc alkyl. Do đó, C_1-C_4 alkyl bao gồm nhóm alkyl halogen hóa, ví dụ, triflometyl hoặc difloetyl (tức là CF_3 và $-CH_2CHF_2$).

Như được sử dụng ở đây, “C_1-C_6 alkyl” để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Điều này cũng áp dụng nếu chúng mang nhóm thế hoặc xuất hiện dưới dạng nhóm thế của các gốc khác, ví dụ trong gốc O-(C_1-C_6)alkyl. Ví dụ về gốc C_1-C_6 alkyl thích hợp là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-buty, n-pentyl, *sec*-pentyl, neopentyl, n-hexyl, *sec*-hexyl, và gốc tương tự. Ví dụ về gốc O-(C_1-C_6)alkyl thích hợp là metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butyloxy, *iso*-butyloxy, *sec*-butyloxy và *tert*-butyloxy, n-pentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, và gốc tương tự.

Nhóm alkyl được mô tả ở đây là tùy ý được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn độc lập nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Tổng số nhóm thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên gốc alkyl, nếu việc thế này có nghĩa về mặt hóa học. Nhóm alkyl được thế tùy ý thường chứa từ 1 đến 6 nhóm thế tùy ý, đôi khi là từ 1 đến 5 nhóm thế tùy ý, tốt hơn là từ 1 đến 4 nhóm thế tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nhóm thế tùy ý.

Nhóm thế tùy ý thích hợp đối với nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5

đến 12 cạnh, halo, =O (oxo), =S (thiono), =N-CN, =N-OR^X, =NR^X, -CN, -C(O)R^x, -CO_2R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO_2R^x, -$SO_2NR^xR^y$, -NO_2, -NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, -$NR^xC(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)OR^x$, -$NR^xSO_2R^y$, -$NR^xSO_2NR^xR^y$, -OR^x, -$OC(O)R^x$ và -$OC(O)NR^xR^y$; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; mỗi nhóm R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO_2R', -C(O)NR'_2, -SR', -SOR', -SO_2R', -$SO_2NR'_2$, -NO_2, -NR'_2, -NR'C(O)R', -$NR'C(O)NR'_2$, -NR'C(O)OR', -$NR'SO_2R'$, -$NR'SO_2NR'_2$, -OR', -OC(O)R' và -$OC(O)NR'_2$, trong đó mỗi nhóm R' độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc C_5-C_{12} heteroaryl; và trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh nêu trên tùy ý được thế như được xác định thêm ở đây.

Nhóm thế thông thường trên alkyl bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -O-C_6-C_{12} aryl, -CN, =O, -$COOR^x$, -$OC(O)R^x$, -C(O)NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, -NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl), và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Theo một số phương án, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng 1 đến 3 nhóm thế, các nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -O-C_6-C_{12} aryl, -CN, =O, -$COOR^x$, -$OC(O)R^x$, -C(O)NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, –NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và

heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án khác, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^xR^y$, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; và trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$,

Trong một số trường hợp, nhóm alkyl được thế có thể được gọi tên cụ thể dựa vào nhóm thế. Ví dụ, "haloalkyl" để chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế halo, và thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halogen (tức là "C_1-C_6 haloalkyl"). Do đó, nhóm C_1-C_6 haloalkyl bao gồm triflometyl ($-CF_3$) và diflometyl ($-CF_2H$).

Tương tự, "hydroxyalkyl" để chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy, và thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nhóm hydroxy (tức là "C_1-C_6 hydroxyalkyl"). Do đó, C_1-C_6 hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl ($-CH_2OH$) và 2-hydroxyetyl ($-CH_2CH_2OH$).

"Alkoxyalkyl" để chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkoxy. Nhóm alkoxyalkyl thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế C_1-C_4 alkyoxy. Đôi khi các nhóm này được mô tả ở đây là nhóm C_1-C_4 alkyoxy-C_1-C_6 alkyl.

"Aminoalkyl" để chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino được thế hoặc không được thế, khi các nhóm này được xác định rõ hơn ở đây. Nhóm aminoalkyl thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế amino. Do đó, nhóm C_1-C_6 aminoalkyl bao gồm, ví dụ, aminometyl (-CH_2NH_2), *N,N*-dimetylamino-etyl (-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3-(*N*-xyclopropyl-amino)propyl (-$CH_2CH_2CH_2NH$-^cPr) và *N*-pyrolidinyletyl (-CH_2CH_2-N-pyrolidinyl).

"Alkenyl" để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở đây, bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thông thường, nhóm alkenyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{20} alkenyl"), tốt hơn là 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{12} alkenyl"), tốt hơn nữa là 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkenyl"), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkenyl"), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkenyl"). Ví dụ đại diện về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2-, hoặc 3-butenyl, và nhóm tương tự. "C_2-C_6 alkenyl" để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi giữa hai nguyên tử cacbon có mức lai hóa sp^2. Điều này cũng áp dụng nếu chúng mang nhóm thế hoặc xuất hiện dưới dạng nhóm thế của các gốc khác, ví dụ trong gốc O-(C_1-C_6)alkenyl. Ví dụ về gốc C_1-C_6 alkyl thích hợp là *n*-propenyl, *iso*-propenyl, *n*-butenyl, *iso*-butenyl, n-pentenyl, *sec*-pentenyl, n-hexenyl, *sec*-hexenyl, và gốc tương tự. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl.

"Alkynyl" để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở đây, bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{20} alkynyl"), tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{12} alkynyl"), tốt hơn nữa là có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkynyl"), hoặc có 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkynyl"), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkynyl"). Ví dụ đại diện về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và nhóm tương tự. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl. "C_2-C_6 alkynyl" để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba giữa hai nguyên tử cacbon có mức lai hóa sp. Điều này cũng áp dụng nếu chúng mang nhóm thế hoặc xuất hiện dưới

dạng nhóm thế của các gốc khác, ví dụ trong gốc O-(C_1-C_6)alkynyl. Ví dụ về gốc C_1-C_6 alkynyl thích hợp là propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và gốc tương tự.

"Alkylen" như được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hydrocarbyl hóa trị hai có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra có thể liên kết hai nhóm khác với nhau. Đôi khi thuật ngữ này để chỉ nhóm –$(CH_2)_n$– trong đó n nằm trong khoảng từ 1 đến 8, và tốt hơn nếu n nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Nếu được chỉ rõ, nhóm alkylen cũng có thể được thế bằng các nhóm khác và có thể bao gồm một hoặc nhiều liên kết không no (tức là gốc alkenylen hoặc alkynlen) hoặc vòng. Các hóa trị trống của alkylen phải không nằm ở các đầu đối nhau của mạch. Do đó, –CH(Me) – và –$C(Me)_2$– cũng thuộc phạm vi của thuật ngữ `alkylen`, như là nhóm vòng như xyclopropan-1,1-diyl và các nhóm không no như etylen (-CH=CH-) hoặc propylen (-CH_2-CH=CH-). Nếu nhóm alkylen được mô tả là tùy ý được thế, nhóm thế bao gồm các nhóm thường có mặt trên nhóm alkyl như được mô tả ở đây.

"Heteroalkylen" để chỉ nhóm alkylen như được mô tả ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liền kề nhau của mạch alkylen được thay bằng -N(R)-, -O- hoặc -$S(O)_q$-, trong đó R là H hoặc C_1-C_4 alkyl và q nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Ví dụ, nhóm –O-$(CH_2)_{1-4}$- là nhóm 'C_2-C_5'-heteroalkylen, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon của nhóm alkylen tương ứng được thay bằng O.

"Alkoxy" để chỉ nhóm–O-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ rõ. Nhóm alkoxy thường chứa 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_1-C_8 alkoxy"), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6 alkoxy"), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4 alkoxy"). Ví dụ, C_1-C_4 alkoxy bao gồm –OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, và nhóm tương tự. Các nhóm này cũng có thể được gọi ở đây là metoxy, etoxy, isopropoxy, *tert*-butyloxy, v.v.. Nhóm alkoxy có thể không được thế hoặc được thế trên phần alkyl bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl. Cụ thể, nhóm alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, tối đa là bằng tổng số nguyên tử hydro có mặt trên phần alkyl. Do đó, C_1-C_4 alkoxy bao gồm nhóm alkoxy halogen hóa, ví dụ, triflometoxy và 2,2-difloetoxy (tức là -OCF_3 và -OCH_2CHF_2).

Tương tự, "thioalkoxy" để chỉ nhóm –S-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ rõ, và có thể tùy ý được thế trên phần alkyl bằng các

nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl. Ví dụ, C_1-C_4 thioalkoxy bao gồm $–SCH_3$ và $-SCH_2CH_3$.

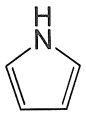
“Halogen” hoặc “halo” để chỉ flo, clo, bromo và iodo (F, Cl, Br, I). Tốt hơn nếu halo để chỉ flo hoặc clo (F hoặc Cl).

"Heteroaryl" hoặc “dị vòng thơm” để chỉ hệ vòng có một vòng hoặc có hai vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ có các đặc trưng đã biết về tính thơm chứa số nguyên tử trong vòng đã chỉ ra và bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành viên của vòng trong vòng thơm. Việc đưa nguyên tử khác loại vào vòng có 5 cạnh cũng như vòng có 6 cạnh cho phép tạo ra tính thơm. Thông thường, nhóm heteroaryl chứa 5 đến 20 nguyên tử trong vòng (“heteroaryl có 5 đến 20 cạnh”), tốt hơn là 5 đến 14 nguyên tử trong vòng (“heteroaryl có 5 đến 14 cạnh”), và tốt hơn nữa là 5 đến 12 nguyên tử trong vòng (“heteroaryl có 5 đến 12 cạnh”) hoặc 5 đến 6 nguyên tử trong vòng (“heteroaryl có 5 đến 6 cạnh”). Vòng heteroaryl được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử của vòng của nhân dị vòng thơm sao cho tính thơm được duy trì. Do đó, vòng heteroaryl có 6 cạnh có thể được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon của vòng, trong khi vòng heteroaryl có 5 cạnh có thể được gắn với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ của vòng. Nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế như được mô tả thêm ở đây. Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" để chỉ nhóm có một vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O, và S, nguyên tử trong vòng còn lại là C, và ngoài ra, có hệ electron pi hoàn toàn liên hợp. Nhóm thế trên nguyên tử trong vòng liền kề của heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có thể kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, như oxo, C_1-C_6 alkyl, hydroxyl, amino và halogen, hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và $S(O)_p$ (trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, như oxo, C_1-C_6 alkyl, hydroxyl, amino và halogen. Heteroaryl dược dụng là nhóm đủ ổn định để gắn với hợp chất theo sáng chế để được bào chế thành dược phẩm và sau đó được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị.

Ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S, bao gồm pyrolyl, thienyl, furanyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl và

thiadiazolyl. Vòng heteroaryl có 6 cạnh được ưu tiên chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ. Ví dụ về heteroaryl có 6 cạnh là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Ví dụ về vòng heteroaryl ngưng tụ bao gồm benzofuran, benzothiophen, indol, benzimidazol, indazol, quinolin, isoquinolin, purin, triazin, naphtyridin và carbazol.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có một vòng thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau:



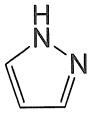
pyrol
(pyrolyl)



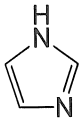
furan
(furanyl)



thiophen
thiophenyl



pyrazol
(pyrazolyl)



imidazol
(imidazolyl)



isoxazol
(isoxazolyl)



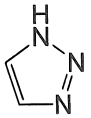
oxazol
(oxazolyl)



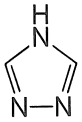
isothiazol
(isothiazolyl)



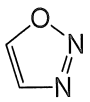
thiazolyl
(thiazolyl)



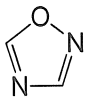
1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolyl)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolyl)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolyl)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolyl)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolyl)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolyl)



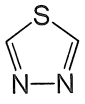
1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolyl)



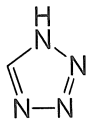
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolyl)



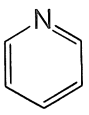
1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolyl)



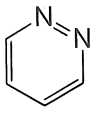
1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolyl)



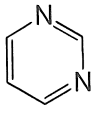
tetrazol
(tetrazolyl)



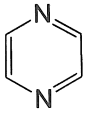
pyridin
(pyridinyl)



pyridazin
(pyridazinyl)

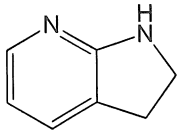


pyrimidin
(pyrimidinyl)

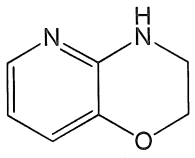


pyrazin
(pyrazinyl)

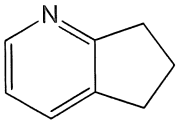
Ví dụ về nhóm heteroaryl có 6 cạnh có nguyên tử liền kề trong vòng tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ hoặc nhân vòng cacbon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau:



2,3-dihydro-1H-pyrolo [2,3-b]pyridinyl

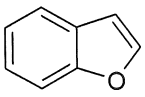


3,4-dihydro-2*H*-pyrido [3,2-*b*][1,4]oxazinyl

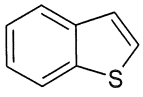


6,7-dihydro-5H-xyclopenta [b]pyridinyl

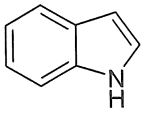
Ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl vòng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau:



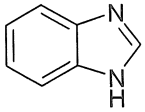
benzofuran (benzofuranyl)



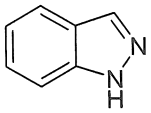
benzothiophen (benzothiophenyl)



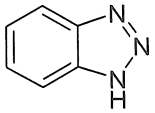
indol (indolyl)



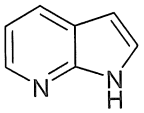
benzimidazol (benzimidazolyl)



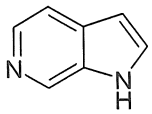
indazol (indazolyl)



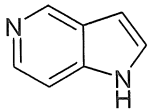
benzotriazol (benzotriazolyl)



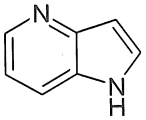
pyrolo[2,3-b]pyridin (pyrolo[2,3-b]pyridinyl)



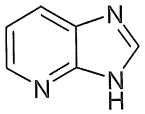
pyrolo[2,3-c]pyridin (pyrolo[2,3-c]pyridinyl)



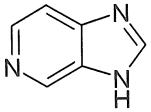
pyrolo[3,2-c]pyridin (pyrolo[3,2-c]pyridinyl)



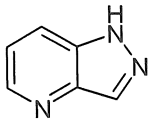
pyrolo[3,2-b]pyridin (pyrolo[3,2-b]pyridinyl)



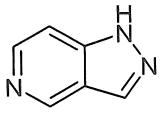
imidazo[4,5-b]pyridin (imidazo[4,5-b]pyridinyl)



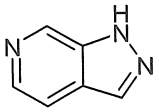
imidazo[4,5-c]pyridin (imidazo[4,5-c]pyridinyl)



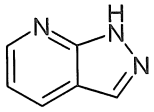
pyrazolo[4,3-d]pyridin (pyrazolo[4,3-d]pyridinyl))



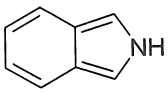
pyrazolo[4,3-c]pyridin (pyrazolo[4,3-c]pyridinyl)



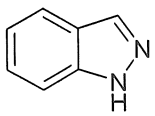
pyrazolo[3,4-c]pyridin (pyrazolo[3,4-c]pyridinyl)



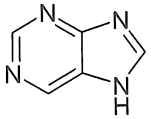
pyrazolo[3,4-b]pyridin (pyrazolo[3,4-b]pyridinyl)



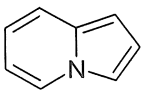
isoindol (isoindolyl)



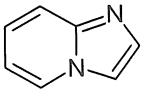
indazol (indazolyl)



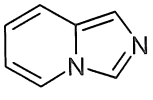
purin (purinyl)



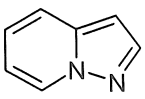
indolizin (indolizinyl)



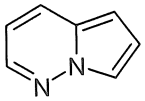
imidazo[1,2-a]pyridin (imidazo[1,2-a]pyridinyl)



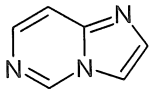
imidazo[1,5-a]pyridin (imidazo[1,5-a]pyridinyl)



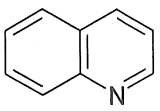
pyrazolo[1,5-a]pyridin (pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)



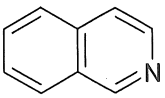
pyrolo[1,2-b]pyridazin (pyrolo[1,2-b]pyridazinyl)



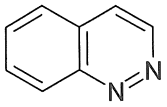
imidazo[1,2-c]pyrimidin (imidazo[1,2-c]pyrimidinyl)



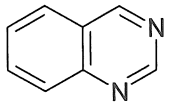
quinolin
(quinolinyl)



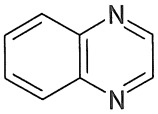
isoquinolin
(isoquinolinyl)



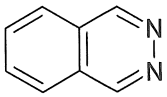
xinolin
(xinolinyl)



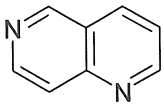
quinazolin
(azaquinazolin)



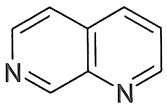
quinoxalin
(quinoxalinyl)



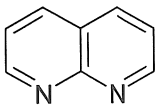
phtalazin
(phtalazinyl)



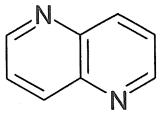
1,6-naphtyridin
(1,6-naphtyridinyl)



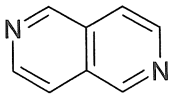
1,7-naphtyridin
(1,7-naphtyridinyl)



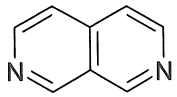
1,8-naphtyridin
(1,8-naphtyridinyl)



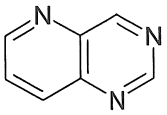
1,5-naphtyridin
(1,5-naphtyridinyl)



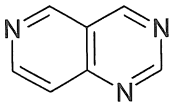
2,6-naphtyridin
(2,6-naphtyridinyl)



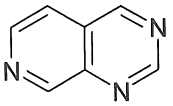
2,7-naphtyridin
(2,7-naphtyridinyl)



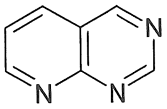
pyrido[3,2-d]pyrimidin
(pyrido[3,2-d]pyrimidinyl)



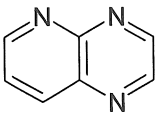
pyrido[4,3-d]pyrimidin
(pyrido[4,3-d]pyrimidinyl)



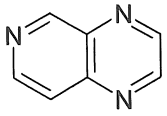
pyrido[3,4-d]pyrimidin
(pyrido[3,4-d]pyrimidinyl)



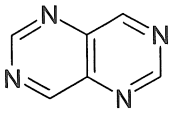
pyrido[2,3-d]pyrimidin
(pyrido[2,3-d]pyrimidinyl)



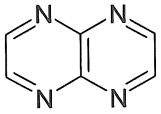
pyrido[2,3-b]pyrazin
(pyrido[2,3-b]pyrazinyl)



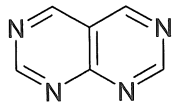
pyrido[3,4-b]pyrazin
(pyrido[3,4-b]pyrazinyl)



pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl)



pyrazino[2,3 -b]pyrazin
(pyrazino[2,3 -b]pyrazinyl)

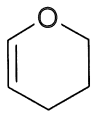


pyrimido[4,5 -d]pyrimidin
(pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl)

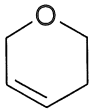
Thuật ngữ “dị vòng béo”, "heteroxyclyl", hoặc "dị vòng" có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau ở đây để chỉ hệ vòng không thơm, no hoặc không no một phần chứa số nguyên tử trong vòng đã chỉ ra, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành viên của vòng, trong đó nhân dị vòng được nối với phân tử gốc qua nguyên tử của vòng, nguyên tử này có thể là C hoặc N. Nhân dị vòng béo có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhân dị vòng béo hoặc vòng cacbon khác, các vòng ngưng tụ này có thể là no, không no một phần hoặc thơm. Tốt hơn nếu nhân dị vòng béo chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S làm thành viên của vòng, và tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, miễn là nhân dị vòng béo này không chứa hai nguyên tử cacbon liền kề. Nhóm dị vòng béo có thể không

được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl, aryl hoặc heteroaryl. Ngoài ra, các nguyên tử N của vòng có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với amin, ví dụ, nhóm thế alkyl, axyl, carbamoyl, sulfonyl, v.v.., và các nguyên tử S của vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (tức là $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nhóm dị vòng béo được ưu tiên bao gồm nhóm dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh theo định nghĩa ở đây. Như được sử dụng ở đây, "dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh" để chỉ nhóm có một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 nguyên tử trong vòng, trong đó một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và $S(O)_p$ (trong đó p bằng 0, 1, 2), nguyên tử trong vòng còn lại là C. Vòng này cũng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi. Tuy nhiên, vòng này không có hệ electron pi hoàn toàn liên hợp. Nhóm thế trên hai nguyên tử cacbon của vòng có thể kết hợp để tạo ra vòng có liên kết cầu có 5 hoặc 6 cạnh là vòng cacbon hoặc dị vòng béo chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và $S(O)_p$ (trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng oxo, hydroxyl, amino, C_1-C_6-alkyl và gốc tương tự.

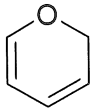
Ví dụ về nhóm dị vòng béo không no một phần thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



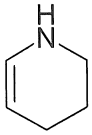
3,4-dihydro-2H-pyran
(3,4-dihydro-2H-pyranyl)



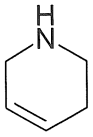
5,6-dihydro-2H-pyran
(5,6-dihydro-2H-pyranyl)



2H-pyran
(2H-pyranyl)

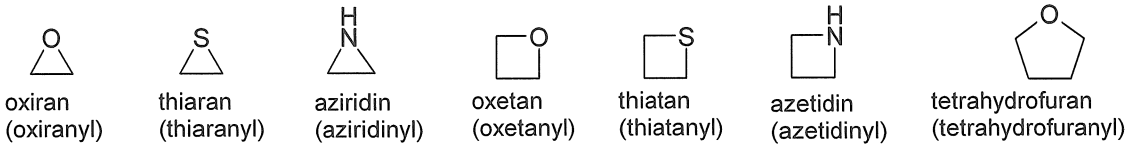


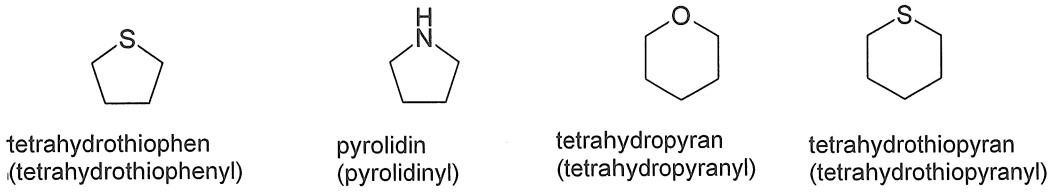
1,2,3,4-tetrahydropyridin
((1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)

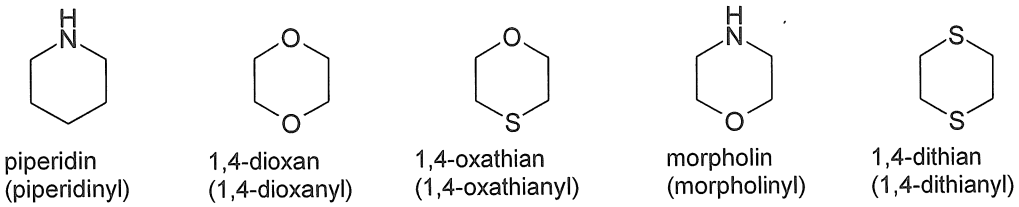


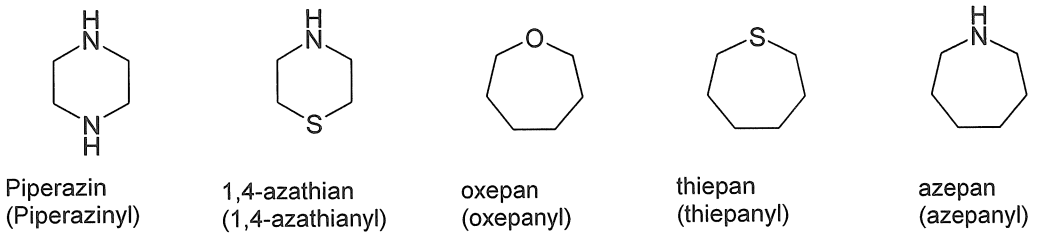
1,2,5,6-tetrahydropyridin
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

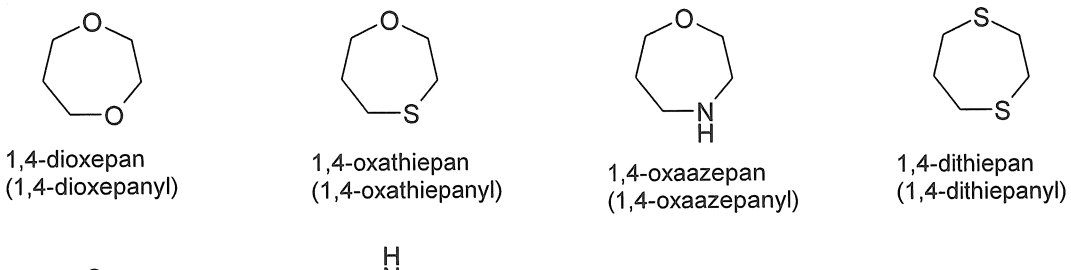
Ví dụ về nhóm dị vòng béo no thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

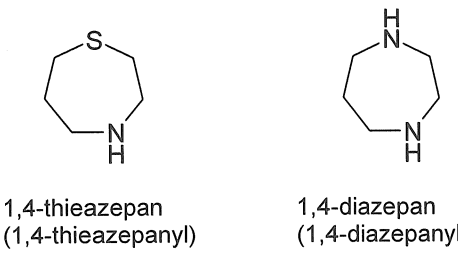










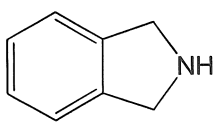


Theo các phương án thường gặp, nhóm dị vòng béo chứa 3 đến 12 nguyên tử trong vòng, bao gồm cả nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại không phải cacbon, và tốt hơn là 4 đến 6 nguyên tử trong vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm thế là nhóm dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh được chọn từ vòng azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế nếu việc thế này có nghĩa về mặt hóa học.

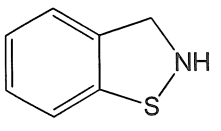
Cần hiểu rằng thông thường không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S được liên kết liên tiếp, trừ khi nhóm oxo được gắn với N hoặc S để tạo ra nhóm nitro hoặc sulfonyl, hoặc trong trường hợp một số nhân dị vòng thơm, như triazin, triazol, tetrazol, oxadiazol, thiadiazol, và gốc tương tự.

Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" có thể được sử dụng để mô tả nhóm dị vòng có kích thước đã chỉ ra được nối với phân tử gốc qua nhóm liên kết alkylen có chiều dài đã chỉ ra. Thông thường, các nhóm này là nhóm dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế được gắn với phân tử gốc qua nhóm liên kết C_1-C_4 alkylen. Nếu được chỉ rõ như vậy, các nhóm này có thể tùy ý được thế trên phần alkylen bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm nhóm alkyl và trên phần dị vòng bằng các nhóm được mô tả là thích hợp đối với các nhân dị vòng.

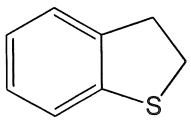
Như được sử dụng ở đây, "C_6-C_{12} aryl" để chỉ nhóm đa vòng ngưng tụ vòng hoặc nhóm có một vòng gồm toàn nguyên tử cacbon có 6 đến 12 nguyên tử cacbon có hệ electron pi hoàn toàn liên hợp. Ví dụ về nhóm aryl là phenyl và naphtalenyl. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm thế trên nguyên tử cacbon liền kề của vòng C_6-C_{12} aryl có thể kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, như oxo, C_1-C_6 alkyl, hydroxyl, amino và halogen, hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và $S(O)_p$ (trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, như oxo, C_1-C_6 alkyl, hydroxyl, amino và halogen. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về nhóm aryl bao gồm phenyl, biphenyl, naphtyl, antraxenyl, phenantrenyl, indanyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế như được mô tả thêm ở đây. Ví dụ bổ sung về C_6-C_{10} aryl có hai nguyên tử cacbon của vòng tạo thành nhân dị vòng hoặc vòng cacbon ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



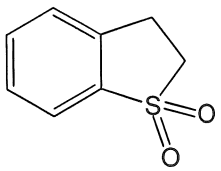
isoindolinyl



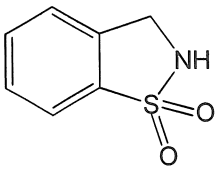
2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazolyl



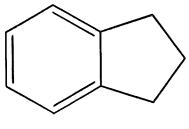
2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophenyl



2,3-dihydrobenzo [b]thiophen 1,1-dioxit



2,3-dihydrobenzo [d]isothiazol 1,1-dioxit


2,3-dihydro-1*H*-indenyl

Gốc aryl, heteroaryl và dị vòng béo được mô tả ở đây là tùy ý được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, được chọn độc lập nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Tổng số nhóm thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên gốc aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, nếu việc thế này có nghĩa về mặt hóa học và tính thơm được duy trì trong trường hợp vòng aryl và heteroaryl. Nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế thường chứa từ 1 đến 5 nhóm thế tùy ý, đôi khi là từ 1 đến 4 nhóm thế tùy ý, tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thế tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 nhóm thế tùy ý.

Thuật ngữ "arylen" như được sử dụng ở đây để chỉ gốc hóa trị hai thu được từ hydrocacbon thơm bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi mỗi nguyên tử trong số hai nguyên tử cacbon của nhân. Theo các phương án thường gặp, vòng arylen là arylen được thế hai lần ở vị trí 1,2 hoặc được thế hai lần ở vị trí 1,3. Vòng aryl của gốc arylen có thể tùy ý được thế trên các vị trí hóa trị trống bằng nhóm thích hợp đối với vòng aryl, nếu việc thế này được chỉ ra. Tốt hơn nếu vòng arylen là nhóm C_6-C_{12} arylen, ví dụ gốc 1,2-phenylen hoặc 1,3-phenylen.

Tương tự, thuật ngữ "heteroarylen" như được sử dụng ở đây để chỉ gốc hóa trị hai thu được từ nhân dị vòng thơm bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi mỗi nguyên tử trong số hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ của nhân. Theo các phương án thường gặp, vòng heteroarylen là heteroarylen được thế hai lần ở vị trí 1,2 hoặc được thế hai lần ở vị trí 1,3. Vòng heteroaryl của gốc heteroarylen tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với vòng heteroaryl, nếu việc thế này được chỉ ra. Tốt hơn nếu vòng heteroarylen là vòng heteroarylen có 5 đến 12 cạnh, tốt hơn nữa là vòng heteroarylen có 5 đến 6 cạnh, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế.

Nhóm thế tùy ý thích hợp đối với nhóm aryl, heteroaryl và nhân dị vòng béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và halo, =O, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$ và $-OC(O)NR^xR^y$; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn

vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; mỗi nhóm R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO_2R', -C(O)NR'_2, -SR', -SOR', -SO_2R', -$SO_2NR'_2$, -NO_2, -NR'_2, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'_2, -NR'C(O)OR', -NR'SO_2R', -NR'$SO_2NR'_2$, -OR', -OC(O)R' và -OC(O)NR'_2, trong đó mỗi nhóm R' độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh này tùy ý được thế như được xác định thêm ở đây.

Theo các phương án thông thường, việc thế tùy ý trên aryl, heteroaryl và nhân dị vòng béo bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thế, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -OH, C_1-C_8 alkoxy, -CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO_2R^x, -$SO_2NR^xR^y$, -NO_2, –NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y – $NR^xSO_2R^y$, -$NR^xSO_2NR^xR^y$, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -O-(C_3-C_8 xycloalkyl),-O-(heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh), -O-(C_6-C_{12} aryl) và –O-(heteroaryl có 5 đến 12 cạnh); trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ O, N và S; và trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -O-(C_3-C_8 xycloalkyl),-O-(heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh), -O-(C_6-C_{12} aryl) và –O-(heteroaryl có 5 đến 12 cạnh) này được mô tả là nhóm thế tùy ý hoặc là một phần của nhóm R^x hoặc R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$ và N-pyrolidinyl.

"Xycloalkyl" để chỉ hệ vòng cacbon không thơm, no hoặc không no một phần chứa số nguyên tử cacbon đã chỉ ra, đây có thể là hệ vòng có một vòng, có hai vòng

ngưng tụ hoặc có liên kết cầu hoặc đa vòng được nối với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon của vòng xycloalkyl. Thông thường, nhóm xycloalkyl theo sáng chế chứa 3 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_3-C_{12} xycloalkyl"), tốt hơn là 3 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_3-C_8 xycloalkyl"). Ví dụ đại diện về chúng bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xyclohexadien, xycloheptan, xycloheptatrien, adamantan, và gốc tương tự. Nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống như được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl. Như được sử dụng ở đây, "C_3-C_6 xycloalkyl" để chỉ nhóm có một vòng hoặc đa vòng ngưng tụ gồm toàn nguyên tử cacbon có 3 đến 6 nguyên tử cacbon.

"Xycloalkylalkyl" có thể được sử dụng để mô tả vòng xycloalkyl, thường là C_3-C_8 xycloalkyl, được nối với phân tử gốc qua nhóm liên kết alkylen, thường là C_1-C_4 alkylen. Nhóm xycloalkylalkyl được mô tả bằng tổng số nguyên tử cacbon trong vòng cacbon và nhóm liên kết, và thường chứa từ 4 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_4-C_{12} xycloalkylalkyl"). Do đó, nhóm xyclopropylmetyl là nhóm xycloalkylalkyl có 4 nguyên tử cacbon và nhóm xyclohexyletyl là nhóm xycloalkylalkyl có 8 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl alkyl có thể không được thế hoặc được thế trên phần xycloalkyl và/hoặc alkylen bằng các nhóm giống như được mô tả ở đây là thích hợp đối với nhóm alkyl.

Nhóm "arylalkyl" để chỉ nhóm aryl như được mô tả ở đây được liên kết với phân tử gốc qua nhóm alkylen hoặc nhóm liên kết tương tự. Nhóm arylalkyl được mô tả bằng tổng số nguyên tử cacbon trong vòng và nhóm liên kết. Do đó, nhóm benzyl là nhóm arylalkyl có 7 nguyên tử cacbon và nhóm phenyletyl là nhóm arylalkyl có 8 nguyên tử cacbon. Thông thường, nhóm arylalkyl chứa 7 đến 16 nguyên tử cacbon ("C_7-C_{16} arylalkyl"), trong đó phần aryl chứa 6 đến 12 nguyên tử cacbon và phần alkylen chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm này cũng có thể được ký hiệu là -C_1-C_4 alkylen-C_6-C_{12} aryl.

"Heteroarylalkyl" để chỉ nhóm heteroaryl như được mô tả ở trên được gắn với phân tử gốc qua nhóm liên kết alkylen, và khác với nhóm "arylalkyl" ở chỗ ít nhất một nguyên tử trong vòng của gốc thơm là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Đôi khi, nhóm heteroarylalkyl được mô tả ở đây theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và nhóm liên kết kết hợp, trừ nhóm thế. Do đó, pyridinylmetyl có thể được gọi là nhóm heteroarylalkyl có 7 nguyên tử

cacbon. Thông thường, nhóm heteroarylalkyl không được thế chứa 6 đến 20 nguyên tử không phải hydro (bao gồm nguyên tử C, N, S và O), trong đó phần heteroaryl thường chứa 5 đến 12 nguyên tử và phần alkylen thường chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm này cũng có thể được ký hiệu là -C_1-C_4 alkylen-heteroaryl có 5 đến 12 cạnh.

Tương tự, "arylalkoxy" và "heteroarylalkoxy" để chỉ nhóm aryl và heteroaryl được gắn với phân tử gốc qua nhóm liên kết heteroalkylen (tức là -O-alkylen-), trong đó các nhóm này được mô tả theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và nhóm liên kết kết hợp. Do đó, nhóm -O-CH_2-phenyl và –O-CH_2-pyridinyl sẽ được gọi là nhóm arylalkoxy có 8 nguyên tử cacbon và nhóm heteroarylalkoxy có 8 nguyên tử cacbon tương ứng.

Nếu nhóm arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl hoặc heteroarylalkoxy được mô tả là tùy ý được thế, nhóm thế có thể nằm trên phần nhóm liên kết có hóa trị hai hoặc trên phần aryl hoặc heteroaryl của nhóm này. Nhóm thế tùy ý có mặt trên phần alkylen hoặc heteroalkylen là giống như được mô tả ở trên đối với nhóm alkyl hoặc alkoxy nói chung, trong khi nhóm thế tùy ý có mặt trên phần aryl hoặc heteroaryl là giống như được mô tả ở trên đối với nhóm aryl hoặc heteroaryl nói chung.

"Hydroxy" để chỉ nhóm -OH.

"Axyloxy" để chỉ nhóm hóa trị một –OC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ rõ (thường là C_1-C_8, tốt hơn là C_1-C_6 hoặc C_1-C_4) và có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với alkyl. Do đó, C_1-C_4 axyloxy bao gồm nhóm thế –OC(O)C_1-C_4 alkyl, ví dụ, -OC(O)CH_3.

"Axylamino" để chỉ nhóm hóa trị một -NHC(O)alkyl hoặc -NRC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon đã chỉ rõ (thường là C_1-C_8, tốt hơn là C_1-C_6 hoặc C_1-C_4) và có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với alkyl. Do đó, C_1-C_4 axylamino bao gồm nhóm thế –NHC(O)C_1-C_4 alkyl, ví dụ, -NHC(O)CH_3.

"Aryloxy" hoặc "heteroaryloxy" để chỉ nhóm–O-aryl hoặc –O-heteroaryl tùy ý được thế, trong mỗi trường hợp trong đó gốc aryl và heteroaryl là như được xác định thêm ở đây.

"Arylamino" hoặc "heteroarylamino" để chỉ–NH-aryl, -NR-aryl, –NH-heteroaryl hoặc –NR-heteroaryl tùy ý được thế, trong mỗi trường hợp trong đó gốc aryl và heteroaryl là như được xác định thêm ở đây và R là nhóm thế thích hợp đối với amin, ví dụ, nhóm alkyl, axyl, carbamoyl hoặc sulfonyl, hoặc nhóm tương tự.

"Xyano" để chỉ nhóm -C≡N.

"Amino không được thế" để chỉ nhóm $–NH_2$. Nếu nhóm amino được mô tả là được thế hoặc tùy ý được thế, thuật ngữ này bao gồm nhóm có dạng $-NR^xR^y$, trong đó mỗi nhóm hoặc nhóm R^x và R^y độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, axyl, thioaxyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, trong mỗi trường hợp có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra và tùy ý được thế như được mô tả ở đây. Ví dụ, "alkylamino" để chỉ nhóm $–NR^xR^y$, trong đó một nhóm trong số các nhóm R^x và R^y là gốc alkyl và nhóm còn lại là H, và "dialkylamino" để chỉ $–NR^xR^y$ trong đó cả hai nhóm R^x và R^y đều là gốc alkyl, trong đó các gốc alkyl này có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra (ví dụ, $–NH-C_1-C_4$ alkyl hoặc $–N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$). Thông thường, nhóm thế alkyl trên amin chứa 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này còn bao gồm các dạng trong đó R^x và R^y cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, chính mỗi vòng này có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây đối với vòng heteroxyclyl hoặc heteroaryl, và có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S làm thành viên của vòng, miễn là các vòng này không chứa hai nguyên tử oxy liền kề.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "theo cách tùy ý" để chỉ sự việc hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra nhưng không cần xảy ra, và bao gồm các trường hợp trong đó sự việc hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp trong đó sự việc hoặc tình huống này không xảy ra.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" và "được thế hoặc không được thế" có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau để chỉ rằng nhóm cụ thể được mô tả có thể không có nhóm thế không là hydro (tức là không được thế), hoặc nhóm có thể có một hoặc nhiều nhóm thế không là hydro (tức là được thế). Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, tổng số nhóm thế có thể có mặt bằng số nguyên tử H có mặt trên dạng không được thế của nhóm được mô tả này, miễn là việc thế này có nghĩa về mặt hóa học. Nếu nhóm thế tùy ý được gắn qua liên kết đôi, như nhóm thế oxo (=O), nhóm này chiếm hai hóa trị có sẵn, nên tổng số nhóm thế khác có thể đưa vào được giảm xuống còn hai nhóm. Trong trường hợp nhóm thế tùy ý được chọn độc lập từ danh mục các lựa chọn, các nhóm được chọn có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

"Dược phẩm" để chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối, solvat, hydrat hoặc tiền dược chất dược dụng của nó để làm hoạt chất, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng. Mục đích của dược phẩm là tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất cho động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa hai hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất điều trị bệnh ung thư hoặc chất làm giảm nhẹ bệnh bổ sung. Theo một số phương án, ít nhất một thuốc hoặc dược chất bổ sung là chất trị bệnh ung thư như được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, việc kết hợp thuốc này tạo ra tác dụng điều trị bệnh ung thư lớn hơn tác dụng cộng tính, hoặc tạo ra tác dụng hiệp đồng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị bệnh ung thư bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng chất kháng u, các lượng này kết hợp với nhau là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chiếu xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Theo các trường hợp thường gặp của phương pháp được mô tả ở đây, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một số trường hợp, phương pháp được mô tả tạo ra một hoặc nhiều tác dụng sau đây: (1) ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư; (2) ức chế sự xâm lấn của tế bào ung thư; (3) cảm ứng sự chết tế bào theo chương

trình của tế bào ung thư; (4) ức chế sự di căn của tế bào ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Trong trường hợp khác, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn trung gian bởi ALK hoặc bởi protein dung hợp EML4-ALK ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn này. Theo một số phương án, protein dung hợp EML4-ALK có ít nhất một đột biến.

Thuật ngữ "động vật có vú" như được sử dụng ở đây để chỉ người hoặc động vật không phải người được xếp vào loại động vật có vú. Cụ thể hơn, thuật ngữ động vật có vú bao gồm người, động vật nuôi và động vật nuôi trong trang trại, và động vật nghiên cứu, động vật nuôi trong vườn bách thú, động vật tham gia thi đấu thể thao và động vật nuôi trong gia đình như động vật cảnh và các động vật được thuần hóa khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gia súc, cừu, chồn sương, lợn, ngựa, thỏ, dê, chó, mèo, và động vật tương tự. Theo các phương án thường gặp, động vật có vú là người. Theo một số phương án, thuật ngữ "đối tượng" có thể được sử dụng để chỉ người. Theo một số phương án khác, động vật có vú là chó hoặc mèo.

Protein dung hợp ALK được quan tâm đặc biệt theo sáng chế là các dạng đột biến của EML4-ALK. Hợp chất được quan tâm đặc biệt là hợp chất có thể ức chế protein dung hợp EML4-ALK là thể đột biến L1196M và protein dung hợp EML4-ALK là thể đột biến C1156Y.

Hợp chất, dược phẩm và phương pháp được mô tả ở đây có thể dùng để điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư ở hệ tuần hoàn, đường hô hấp, hệ dạ dày-ruột, đường niệu-sinh dục, gan, xương, hệ thần kinh, hệ sinh sản, hệ huyết học, khoang miệng, da, tuyến thượng thận, và các mô khác bao gồm mô mềm và mô liên kết, sau màng bụng và màng bụng, mắt, u melanin trong mắt, và phần phụ, vú, đầu và/hoặc cổ, vùng hậu môn, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận và các tuyến nội tiết khác và các cấu trúc liên quan, khối u ác tính thứ phát và không xác định của hạch bạch huyết, khối u ác tính thứ phát ở hệ thống hô hấp và tiêu hóa và khối u ác tính thứ phát ở các vị trí khác.

Cụ thể hơn, ví dụ về bệnh ung thư khi được sử dụng ở đây liên quan đến sáng chế bao gồm bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi, tốt hơn là bệnh caxinom phổi tế bào không nhỏ (non small cell lung carcinoma: NSCLC), u limphô, tốt hơn là u

limphô tế bào lớn thoái biến, u nguyên bào thần kinh hoặc bệnh ung thư mô mềm như khối u nguyên bào sợi cơ dạng viêm.

Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, ở đây mỗi khi nói tới hợp chất theo sáng chế bao gồm việc nói tới muối, solvat, hydrat và phức chất của chúng, và solvat, hydrat và phức chất của muối của nó, bao gồm chất đa hình, chất đồng phân lập thể, và các dạng được đánh dấu đồng vị của nó.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối dược dụng, ví dụ, muối cộng axit và muối cộng bazơ của hợp chất có một trong số các công thức được đưa ra ở đây. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" để chỉ các muối giữ được hiệu quả sinh học và đặc tính của hợp chất gốc. Thuật ngữ "muối dược dụng", như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, bao gồm muối của nhóm axit hoặc bazơ có thể có mặt trong hợp chất có các công thức được bộc lộ ở đây.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tính chất bazơ có thể tạo các muối khác nhau với các axit vô cơ và hữu cơ khác nhau. Mặc dù các muối này phải là dược dụng để sử dụng cho động vật có vú, trong thực tế, đầu tiên thường cần tách hợp chất theo sáng chế ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới dạng muối không dược dụng và sau đó chuyển hóa đơn giản muối không dược dụng này thành hợp chất bazơ tự do bằng cách xử lý bằng chất phản ứng kiềm và sau đó chuyển hóa bazơ tự do này thành muối cộng axit dược dụng. Muối cộng axit của hợp chất bazơ theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất bazơ bằng lượng gần như đương lượng của axit hữu cơ hoặc vô cơ đã chọn trong môi trường dung môi nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp, như metanol hoặc etanol. Khi làm bay hơi dung môi, sẽ thu được muối dạng rắn mong muốn. Muối axit mong muốn cũng có thể được kết tủa ra khỏi dung dịch chứa bazơ tự do trong dung môi hữu cơ bằng cách bổ sung axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp vào dung dịch.

Axit có thể được sử dụng để điều chế muối cộng axit dược dụng của hợp chất bazơ tạo muối cộng axit không độc, tức là muối chứa anion dược dụng, như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, phosphat axit, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, xitrat axit, tartrat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, sucxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và pamoat [tức là 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphtoat)].

Ví dụ về muối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, acrylat, benzensulfonat, benzoat (như clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, và metoxybenzoat), bicarbonat, bisulfat, bisulfit, bitartrat, borat, bromua, butyn-1,4-dioat, canxi edetat, camsylat, carbonat, clorua, caproat, caprylat, clavulanat, xitrat, decanoat, dihydroclorua, dihydrophosphat, edetat, edislyat, estolat, esylat, etylsucxinat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsanilat, heptanoat, hexyn-1,6-dioat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, γ-hydroxybutyrat, iodua, isobutyrat, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metaphosphat, metan-sulfonat, metylsulfat, monohydrophosphat, mucat, napsylat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phenylaxetat, phenylbutyrat, phenylpropionat, phtalat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pyrophosphat, pyrosulfat, salixylat, stearat, subaxetat, suberat, sucxinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tanat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodode, và valerat.

Ví dụ minh họa về muối thích hợp bao gồm muối hữu cơ thu được từ axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, amin bậc nhất, bậc hai và bậc ba, và amin vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và muối vô cơ thu được từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Các hợp chất theo sáng chế chứa gốc bazơ, như nhóm amino, có thể tạo muối dược dụng với các axit amin khác nhau, ngoài axit nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có tính axit có thể tạo muối bazơ với các cation dược dụng khác nhau. Ví dụ về muối này bao gồm muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ và cụ thể là muối natri và kali. Các muối này đều được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường. Các bazơ được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế muối bazơ dược dụng theo sáng chế là bazơ tạo muối bazơ không độc với hợp chất axit ở đây. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin có công thức (bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc bazơ tương tự. Các muối này cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất axit tương ứng bằng dung dịch nước chứa cation dược dụng mong muốn, và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo ra cho tới khi khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Theo cách khác, các

muối này cũng có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất axit trong alkanon thấp và alkoxit kim loại kiềm mong muốn với nhau, và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo ra cho tới khi khô theo cách giống như trên. Trong mỗi trường hợp, tốt hơn nếu lượng theo hệ số tỷ lượng của các chất phản ứng được sử dụng để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn và thu được hiệu suất cao nhất của sản phẩm mong muốn.

Các bazơ có thể được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế muối bazơ dược dụng của các hợp chất theo sáng chế có tính axit là bazơ tạo muối bazơ không độc với hợp chất này. Muối bazơ không độc này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối thu được từ các cation dược dụng như cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri) và cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magie), muối amoni hoặc muối cộng amin tan trong nước như N-metylglucamin-(meglumin), và muối alkanolamoni thấp và muối bazơ khác của amin hữu cơ dược dụng.

Các muối nửa của axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối nửa sulphat và nửa canxi.

Xem phần nói về các muối thích hợp trong tài liệu: "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Đức, 2002).

Muối theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng bằng cách trộn các dung dịch chứa hợp chất và muối hoặc bazơ cần thiết với nhau, nếu thích hợp. Muối này có thể kết tủa ra khỏi dung dịch và được thu hồi bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa của muối có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế ở dạng bazơ tự do có nhóm chức bazơ có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit bằng cách xử lý bằng lượng dư so với lượng theo hệ số tỷ lượng của axit thích hợp. Muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa lại thành bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng lượng dư so với lượng theo hệ số tỷ lượng của bazơ thích hợp, như kali carbonat hoặc natri hydroxit, thường là với sự có mặt của dung môi hệ nước, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Bazơ tự do có thể được tách bằng cách thông thường, như chiết bằng dung môi hữu cơ. Ngoài ra, muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế có thể được trao đổi bằng cách lợi dụng tính tan

khác nhau của các muối, tinh dễ bay hơi hoặc tính axit của các axit, hoặc bằng cách xử lý bằng nhựa trao đổi ion thích hợp. Ví dụ, sự trao đổi có thể được thực hiện bằng cách cho muối của các hợp chất theo sáng chế phản ứng với lượng hơi dư so với hệ số tỷ lượng của axit có pK thấp hơn thành phần axit của muối ban đầu. Quá trình chuyển hóa này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng làm môi trường của quá trình. Có thể thực hiện sự trao đổi tương tự với muối cộng bazơ, thường là trung gian bởi dạng bazơ tự do.

Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng một hoặc nhiều phương pháp sau đây:

(i) cho hợp chất theo sáng chế phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn;

(ii) loại bỏ nhóm bảo vệ không bền axit hoặc bazơ ra khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất theo sáng chế hoặc bằng cách mở vòng tiền chất dạng vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc

(iii) chuyển hóa một muối của hợp chất theo sáng chế thành một muối khác bằng cách phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp.

Cả ba phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối tạo ra có thể kết tủa và được thu hồi bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa của muối tạo ra có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở cả dạng không solvat và dạng solvat. Nếu dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, phức chất sẽ có hệ số tỷ lượng xác định không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, nếu dung môi hoặc nước được liên kết yếu, như trong solvat dạng kênh và hợp chất dễ hút ẩm, hàm lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện sấy. Trong các trường hợp này thường là không theo hệ số tỷ lượng. Thuật ngữ 'solvat' được sử dụng ở đây để mô tả phức chất phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được sử dụng khi dung môi là nước. Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm hydrat và solvat trong đó dung môi kết tinh có thể được thế bằng chất đồng vị, ví dụ, D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Sáng chế cũng bao gồm phức chất như clathrat, phức chất thành phần lồng nhau dược chất- thành phần chủ, trong đó khác với solvat nêu trên, dược chất và thành phần

chủ có mặt với lượng theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng. Sáng chế cũng bao gồm phức chất của dược chất chứa hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ, lượng của các thành phần này có thể theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng. Phức chất tạo ra có thể được ion hóa, ion hóa một phần, hoặc không ion hóa. Xem phần nói về các phức chất này trong tài liệu: Haleblian, *J. Pharm. Sci.*,1975, 64 (8):1269-1288, được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Sau đây, khi nói tới các hợp chất theo sáng chế sẽ bao gồm việc nói tới muối, solvat và phức chất của nó và solvat và phức chất của muối của nó.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất theo sáng chế như được xác định ở trên, bao gồm tất cả các chất đa hình và các dạng tinh thể của chúng, tiền dược chất và chất đồng phân của chúng (bao gồm chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân dị hình và chất đồng phân tautome) như được xác định ở đây và hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị.

Sáng chế cũng đề xuất tiền dược chất của hợp chất có các công thức được đưa ra ở đây. Do đó, một số dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế mà chính chúng có thể có hoạt tính dược lý thấp hoặc không có hoạt tính dược lý, nhưng khi được sử dụng cho bệnh nhân thì có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế, ví dụ, bằng cách phân giải thủy phân. Các dẫn xuất này được gọi là 'tiền dược chất'. Thông tin thêm về việc sử dụng tiền dược chất có thể được tìm thấy trong tài liệu: 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi và W. Stella) và 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), các tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Tiền dược chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thay nhóm chức thích hợp có mặt trong hợp chất theo sáng chế bằng các gốc nhất định mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết là 'tiền gốc' như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: "Design of Prodrugs", H Bundgaard (Elsevier, 1985), tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Một số ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về tiền dược chất theo sáng chế bao gồm:

(i) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic (-COOH), este của nó, tiền dược chất bao gồm việc thay nguyên tử hydro bằng nhóm $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

(ii) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu (-OH), ete của nó, tiền dược chất bao gồm việc thay nguyên tử hydro bằng nhóm (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl; và

(iii) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức amino bậc nhất hoặc bậc hai (-NH_2 hoặc -NHR trong đó R ≠ H), amit của nó, tiền dược chất bao gồm việc thay một hoặc cả hai nguyên tử hydro bằng nhóm không bền chuyển hóa thích hợp, như amit, carbamat, ure, phosphonat, sulfonat, v.v..

Ví dụ khác về nhóm thế theo các ví dụ nêu trên và ví dụ về các loại tiền dược chất khác có thể được tìm thấy trong các tài liệu viện dẫn nêu trên.

Cuối cùng, chính một số hợp chất theo sáng chế có thể tác dụng như tiền dược chất của các hợp chất khác theo sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm sản phẩm chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế, tức là, hợp chất được tạo ra *in vivo* khi sử dụng thuốc. Một số ví dụ về sản phẩm chuyển hóa theo sáng chế bao gồm

(i) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm metyl, sản phẩm chuyển hóa là dẫn xuất hydroxymetyl của nó (-CH_3 → -CH_2OH):

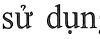
(ii) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm alkoxy, sản phẩm chuyển hóa là dẫn xuất hydroxy của nó (-OR → -OH);

(iii) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm amino bậc ba, sản phẩm chuyển hóa là dẫn xuất amino bậc hai của nó (-NR^1R^2 → -NHR^1 hoặc -NHR^2);

(iv) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm amino bậc hai, dẫn xuất bậc nhất của nó (-NHR^1 → -NH_2);

(v) nếu hợp chất theo sáng chế chứa gốc phenyl, sản phẩm chuyển hóa là dẫn xuất phenol của nó (-Ph → -PhOH); và

(vi) nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm amit, sản phẩm chuyển hóa là dẫn xuất axit carboxylic của nó (-$CONH_2$ → COOH).

Hợp chất có các công thức được nêu ở đây có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng. Liên kết cacbon-cacbon của các hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả ở đây bằng cách sử dụng đường đậm nét (——), hình nêm đậm (), hoặc hình nêm đứt nét (). Việc sử dụng đường đậm nét để thể hiện các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng để chỉ tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có ở nguyên tử cacbon này (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh cụ thể, hỗn hợp raxemic, v.v..) được nói

tới. Việc sử dụng hình nêm đậm hoặc hình nêm đứt nét để mô tả các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng để cho biết chỉ có chất đồng phân lập thể đã thể hiện được nói tới. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất này, việc sử dụng đường đậm nét để thể hiện các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng để chỉ rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có cần được nói tới. Ví dụ, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, dự định rằng các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng raxemat và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng đường đậm nét để thể hiện các liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất theo sáng chế và việc sử dụng hình nêm đậm hoặc hình nêm đứt nét để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng một hợp chất để chỉ rằng có mặt hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang.

Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể, như raxemat, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức ở đây có thể bao gồm chất đồng phân cis và trans, chất đồng phân dị cấu quang học như chất đồng phân đối ảnh (R) và (S), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân dị hình, chất đồng phân quay, chất đồng phân atrop, chất đồng phân cấu dạng, và tautome của hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất có nhiều hơn một kiểu đồng phân hóa; và hỗn hợp của chúng (như raxemat và cặp đồng phân không đối quang). Sáng chế cũng bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ trong đó ion đối có tính quay quang, ví dụ, d-lactat hoặc l-lysin, hoặc raxemic, ví dụ, dl-tartrat hoặc dl-arginin.

Nếu raxemat bất kỳ kết tinh, có thể có tinh thể thuộc hai dạng khác nhau. Dạng thứ nhất là hợp chất raxemic (raxemat thực) nêu trên trong đó một dạng tinh thể đồng nhất được tạo ra chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh với lượng mol bằng nhau. Dạng thứ hai là hỗn hợp hoặc khối kết tụ raxemic trong đó hai dạng tinh thể được tạo ra với lượng mol bằng nhau, mỗi dạng này là một chất đồng phân đối ảnh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hiện tượng tautome hóa và đồng phân hóa cấu trúc. Ví dụ, hợp chất có thể tồn tại ở một số dạng tautome, bao gồm dạng enol và imin, và dạng keto và enamin và chất đồng phân dị hình và hỗn hợp của chúng. Tất cả

các dạng tautome này đều thuộc phạm vi hợp chất theo sáng chế. Tautome tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các tautome trong dung dịch. Ở dạng rắn, thông thường một tautome chiếm ưu thế. Ngay cả khi một tautome có thể được mô tả, sáng chế bao gồm tất cả các tautome của hợp chất có các công thức được nêu ở đây.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế). Chất đồng phân atrop là chất đồng phân lập thể cấu hình riêng xuất hiện khi sự quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn cản, hoặc làm chậm đáng kể do các tương tác không gian với các phần khác của phân tử và nhóm thế ở cả hai đầu của liên kết đơn này là không đối xứng. Sự chuyển hóa lẫn nhau của chất đồng phân atrop là đủ chậm để cho phép tách và phân lập trong điều kiện định trước. Hàng rào năng lượng đối với sự raxemic hóa do nhiệt có thể được xác định bằng mức độ cản trở không gian đối với sự quay tự do của một hoặc nhiều liên kết tạo thành trục không đối xứng.

Nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen, chất đồng phân dị hình *cis/trans* (hoặc Z/E) có thể có mặt. Chất đồng phân cis/trans có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc tách raxemat (hoặc raxemat của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (high pressure liquid chromatography: HPLC) không đối xứng chẳng hạn chiral.

Theo cách khác, raxemat (hoặc tiền chất raxemic) có thể được cho phản ứng với hợp chất quay quang thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc axit hoặc bazơ trong trường hợp hợp chất chứa gốc axit hoặc bazơ, như axit tartaric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp đồng phân không đối quang tạo ra có thể được tách bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang được chuyển hóa thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng cách mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Các hợp chất không đối xứng theo sáng chế (và tiền chất không đối xứng của nó) có thể thu được ở dạng được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh bằng cách sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa không đối xứng với pha động bao gồm hydrocacbon,

thường là heptan hoặc hexan, chứa từ 0 đến 50% isopropanol, thường là từ 2 đến 20%, và từ 0 đến 5% alkylamin, thường là 0,1% dietylamin. Cô nước rửa giải để thu được hỗn hợp được làm giàu.

Các khối kết đồng phân lập thể có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết; ví dụ, xem tài liệu: "Stereochemistry of Organic Compounds", E L Eliel (Wiley, New York, 1994), tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh" như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất và hợp chất này được mô tả bằng lượng dư chất đồng phân đối ảnh (enantiomeric excess: ee). Tốt hơn nếu trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân đôi ảnh, chất đồng phân đối ảnh này có mặt ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 80%, tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 90%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 95%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 98%, tốt nhất nếu ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 99%. Tương tự, "tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang" như được sử dụng ở đây, để chỉ hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang và hợp chất này được mô tả bằng lượng dư chất đồng phân không đối quang (diasteriomeric excess: d.e.). Tốt hơn nếu trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang này có mặt ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 80%, tốt hơn nữa nếu ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 90%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 95%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 98%, tốt nhất là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 99%.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị, là hợp chất giống với hợp chất nêu trong một trong các công thức được đưa ra ở đây, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có an khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên.

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã

biết hoặc bằng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả ở đây, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu thường dùng.

Ví dụ về chất đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl. Một số hợp chất nhất định được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất chứa chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C là hữu dụng trong các thử nghiệm phân bố dược chất và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị triti, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thay thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là ^{2}H, có thể tạo ra một số ưu điểm nhất định trong điều trị do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trên các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ và Ví dụ điều chế sau đây, bằng cách dùng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu bằng chất đồng vị. Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi kết tinh có thể được thế bằng chất đồng vị, *ví dụ,* D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, chúng có thể được điều chế dưới dạng nút rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, sấy khô nhiệt độ thấp, sấy phun, hoặc sấy khô bay hơi. Phương pháp sấy khô bằng lò vi sóng hoặc sấy khô ở tần số radio có thể được sử dụng cho mục đích này.

Phương pháp điều trị và sử dụng

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị và việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, một mình hoặc kết hợp với các chất khác để điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng chất kháng u, các lượng này kết hợp với nhau là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chiếu xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, bao gồm công thức (ф) và các công thức từ (I) đến (XXX), hoặc muối dược dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, hữu hiệu để điều trị tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để ức chế sự tăng sinh tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự xâm lấn của tế bào ung thư ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để ức chế sự xâm lấn của tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình ở tế bào ung thư của động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình ở động vật có vú, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có một trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương pháp được mô tả ở đây, tình trạng tăng sinh tế bào bất thường là bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư

tế bào đáy, bệnh ung thư u nguyên tủy bào, bệnh ung thư gan, bệnh sacôm cơ vân, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, bệnh u melanin ở da hoặc trong mắt, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, bệnh caxinom vòi trứng, bệnh caxinom màng trong tử cung, bệnh caxinom cổ tử cung, bệnh caxinom âm đạo, bệnh caxinom âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính, bệnh u limphô tế bào limphô, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, bệnh caxinom tế bào thận, bệnh caxinom bể thận, khối u ở hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh u limphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, khối u ở tủy sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, hoặc sự kết hợp một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng và/hoặc dẫn xuất của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, là các hợp chất có hoạt tính dược quý giá, thích hợp để điều trị nhiều rối loạn trong đó thụ thể ALK và/hoặc protein dung hợp của ALK, ví dụ, EML4-ALK, có liên quan hoặc trong đó việc ức chế hoạt tính của ALK có thể có lợi, cụ thể là bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, dùng để làm thuốc, và cụ thể là dùng để điều trị các bệnh trong đó việc ức chế hoạt tính của ALK và/hoặc protein dung hợp của ALK, ví dụ, EML4-ALK, có thể có lợi, như bệnh ung thư.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, để sản xuất thuốc có hoạt tính ức chế ALK để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng trung gian bởi ALK, cụ thể là bệnh và/hoặc tình trạng nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, để sản xuất thuốc có hoạt tính ức chế EML4-ALK để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng trung gian bởi EML4-ALK, cụ thể là bệnh và/hoặc tình trạng nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của chúng và/hoặc dạng dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, là các hợp chất có hoạt tính dược quý giá, thích hợp để điều trị chứng đau, bao gồm chứng đau cấp tính; chứng đau mạn tính; chứng đau bệnh thần kinh; chứng đau do viêm (bao gồm ví dụ, chứng đau do bệnh viêm xương khớp, chứng đau do bệnh viêm đa khớp dạng thấp); đau tạng; đau do cảm thụ thần kinh bao gồm chứng đau sau phẫu thuật; và chứng đau hỗn hợp liên quan đến nội tạng, đường dạ dày-ruột, cấu trúc sọ, hệ cơ xương, cột sống, hệ niệu sinh dục, hệ tim mạch và CNS, bao gồm chứng đau do bệnh ung thư, chứng đau lưng và chứng đau ở vùng mặt-miệng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, dùng để làm thuốc, và cụ thể là dùng để điều trị pain, bao gồm chứng đau cấp tính; chứng đau mạn tính; chứng đau bệnh thần kinh; chứng đau do viêm (bao gồm ví dụ, chứng đau do bệnh viêm xương khớp, chứng đau do bệnh viêm đa khớp dạng thấp); đau tạng; đau do cảm thụ thần kinh bao gồm chứng đau sau phẫu thuật; và chứng đau hỗn hợp liên quan đến nội tạng, đường dạ dày-ruột, cấu trúc sọ, hệ cơ xương, cột sống, hệ niệu sinh dục, hệ tim mạch và CNS, bao gồm chứng đau do bệnh ung thư, back và chứng đau ở vùng mặt-miệng.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng nêu trên.

Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị cho động vật có vú, bao gồm người, bằng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc dược phẩm chứa chúng. Chính xác hơn, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư trung gian bởi ALK ở động vật có vú, bao gồm người, cụ thể là các bệnh ung thư nêu trên, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng và/hoặc dẫn xuất của nó, hoặc dược phẩm chứa chúng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi ở người cần điều trị, bao gồm việc cho người này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều chất trị bệnh ung thư (tốt hơn là một đến ba chất) được chọn từ nhóm bao gồm capecitabin, bevacizumab, gemcitabin, doxetaxel, paclitaxel, premetrexed dinatri, erlotinib, gefitinib, vinorelbin, irinotecan, etoposit, vinblastin, và

carboplatin, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất điều trị bệnh ung thư kết hợp là hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư phổi.

Tốt hơn nếu các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế ALK chọn lọc. Tốt hơn nếu các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc thể đột biến EML4-ALK L1196M. Tốt hơn nếu các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc thể đột biến EML4-ALK C1156Y.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" như được sử dụng ở đây để chỉ lượng hợp chất được sử dụng sẽ làm giảm nhẹ tới mức nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn được điều trị. Liên quan đến việc điều trị bệnh ung thư, lượng hữu hiệu điều trị để chỉ lượng có tác dụng (1) giảm kích thước khối u, (2) ức chế (tức là, làm chậm đến mức nhất định, tốt hơn là làm ngừng) tình trạng di căn khối u, (3) ức chế tới mức nhất định (tức là, làm chậm đến mức nhất định, tốt hơn là làm ngừng) sự phát triển của khối u hoặc sự xâm lấn của khối u, và/hoặc (4) làm thuyên giảm đến mức nhất định (hoặc tốt hơn là loại trừ) một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư.

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, để chỉ việc đảo ngược, làm thuyên giảm, ngăn chặn sự tiến triển, hoặc phòng ngừa rối loạn hoặc tình trạng mà thuật ngữ này nói tới, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng này. Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, để chỉ tác dụng điều trị như thuật ngữ “điều trị” được xác định ngay trên đây. Thuật ngữ “điều trị” còn bao gồm điều trị hỗ trợ và điều trị hỗ trợ mới cho động vật có vú.

Thuật ngữ “tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường” và “rối loạn tăng sinh cao” được sử dụng thay đổi lẫn nhau trong đơn này.

“Tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường”, như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, để chỉ sự sinh trưởng tế bào không phụ thuộc vào các cơ chế điều hòa bình thường (ví dụ, mất sự ức chế tiếp xúc). Tình trạng tăng sinh tế bào bất thường có thể là lành tính (không gây ung thư), hoặc ác tính (gây ung thư). Tình trạng này bao gồm sự sinh trưởng bất thường của: (1) tế bào u (khối u) tăng sinh bằng cách biểu hiện ALK hoặc protein dung hợp của ALK, ví dụ, EML4-ALK; (2) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó ALK hoặc protein dung hợp của ALK xuất hiện; (3) khối u bất kỳ tăng sinh bằng cách hoạt hóa ALK khác thường

hoặc protein dung hợp của ALK; và (4) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó xảy ra sự hoạt hóa ALK khác thường hoặc protein dung hợp của ALK.

Như được sử dụng ở đây "bệnh ung thư" để chỉ tình trạng sinh trưởng hoặc khối u ác tính và/hoặc xâm lấn bất kỳ gây bởi sự sinh trưởng tế bào bất thường, bao gồm khối u rắn được gọi tên theo loại tế bào tạo thành khối u, bệnh ung thư máu, tủy xương, hoặc hệ bạch huyết. Ví dụ về khối u rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh sacôm và bệnh caxinom. Ví dụ về bệnh ung thư máu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu, bệnh u limphô và bệnh u tủy. Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư nguyên phát bắt đầu ở một vị trí cụ thể trong cơ thể, bệnh ung thư di căn lan từ vị trí mà nó bắt đầu phát triển tới các bộ phận khác của cơ thể, bệnh tái phát từ bệnh ung thư nguyên phát ban đầu sau khi thuyên giảm, và bệnh ung thư nguyên phát thứ hai tức là bệnh ung thư nguyên phát mới ở người có tiền sử mắc bệnh ung thư thuộc loại khác với loại sau.

Các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế ALK, và do đó đều thích hợp cho mục đích điều trị bệnh để làm chất chống tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc chất kháng u (ví dụ, tác dụng đối với khối u rắn) ở động vật có vú, cụ thể là người. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể dùng để phòng và điều trị các rối loạn tăng sinh ở người, bao gồm cả tình trạng sinh trưởng tế bào bất thường lành tính và ác tính.

Hợp chất, dược phẩm và phương pháp được mô tả ở đây có thể dùng để điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư ở:

hệ tuần hoàn, ví dụ, tim (bệnh sacôm [bệnh sacôm mạch máu, bệnh sacôm xơ, bệnh sacôm cơ vân, bệnh sacôm mỡ], u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u quái), trung thất và màng phổi, và các cơ quan khác trong lồng ngực, khối u mạch máu và khối u liên quan đến mô mạch;

đường hô hấp, ví dụ, khoang mũi và tai giữa, các xoang phụ, thanh quản, khí quản, phế quản và phổi như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh caxinom phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến), bệnh caxinom phế nang (tiểu phế quản), u tuyến cuống phổi, bệnh sacôm, u limphô, u mô thừa dạng sụn, u trung biểu mô;

hệ dạ dày-ruột, ví dụ, thực quản (bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư tuyến, bệnh sacôm cơ trơn, u limphô), bụng (bệnh caxinom, u limphô, bệnh sacôm cơ trơn), dạ dày, tuyến tụy (bệnh ung thư tuyến ống tụy, u đảo tụy, u tụy glucagon, u tụy gastrin, khối u thần kinh-nội tiết, khối u peptit ruột vận mạch), tiểu tràng (bệnh ung thư tuyến, u limphô, khối u thần kinh-nội tiết, bệnh sacôm Karposi, u cơ trơn, u máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), đại tràng (bệnh ung thư tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhưng mao, u mô thừa, u cơ trơn);

đường niệu-sinh dục, ví dụ, thận (bệnh ung thư tuyến, khối u Wilm [u nguyên bào thận], u limphô, bệnh bạch cầu), bàng quang và/hoặc niệu đạo (bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh caxinom tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (bệnh ung thư tuyến, bệnh sacôm), tinh hoàn (u tinh seminom, u quái, bệnh caxinom tế bào phôi, bệnh caxinom quái, bệnh ung thư nhau thai, bệnh sacôm, bệnh caxinom tế bào kẽ, u xơ, u xơ tuyến, khối u dạng u tuyến, u mỡ);

gan, ví dụ, u gan (bệnh caxinom tế bào gan), bệnh caxinom đường mật, u nguyên bào gan, bệnh sacôm mạch máu, u tuyến tế bào gan, u máu, khối u nội tiết tụy (như u tế bào ưa crom, u đảo tụy, khối u peptit ruột vận mạch, khối u tế bào tiểu đảo tụy và u tụy glucagon);

xương, ví dụ, bệnh sacôm xương, bệnh sacôm xơ, u mô bào dạng sợi ác tính, bệnh sacôm sụn, bệnh sacôm Ewing, u limphô ác tính (bệnh sacôm tế bào lưới), bệnh đa u tủy, u nguyên sống tế bào lớn ác tính, u xương sụn (lồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u sụn-nhầy-xơ, u xương dạng xương và khối u tế bào lớn;

hệ thần kinh, ví dụ, khối u ở hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh u limphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, bệnh ung thư xương sọ (u xương, u máu, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, bệnh sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), bệnh ung thư não (u tế bào hình sao, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, u tế bào màng não thất, u tế bào mầm [u tuyến tùng], u nguyên bào xốp đa hình, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, bệnh sacôm);

hệ sinh sản, ví dụ, phần phụ, tử cung (bệnh caxinom màng trong tử cung), cổ tử cung (bệnh caxinom cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (bệnh caxinom buồng trứng [u tuyến nang thanh dịch, u tuyến nang niêm dịch, bệnh caxinom

không phân loại], khối u tế bào hạt-vỏ, khối u tế bào Sertoli-Leydig, khối u tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh caxinom trong biểu mô, bệnh ung thư tuyến, bệnh sacôm xơ, u melanin), âm đạo (bệnh caxinom tế bào sáng, bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh sacôm dạng chùm (bệnh sacôm cơ vân phôi), ống dẫn trứng (bệnh caxinom) và các vị trí khác liên quan đến các cơ quan sinh dục của nữ giới; rau thai, dương vật, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, và các vị trí khác liên quan đến cơ quan sinh dục của nam giới;

hệ huyết học, ví dụ, máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu dạng nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dạng lympho mạn tính, bệnh tăng sinh tủy, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy), bệnh Hodgkin, u limphô không Hodgkin [u limphô ác tính];

khoang miệng, ví dụ, môi, lưỡi, lợi, sàn miệng, vòm miệng, và các phần khác của miệng, tuyến mang tai, và các phần khác của tuyến nước bọt, amiđan, miệng-hầu, mũi-hầu, xoang lê, hầu dưới, và các vị trí khác trong môi, khoang miệng và hầu;

da, ví dụ, u melanin ác tính, u melanin da, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh sacôm Karposi, nevi loạn sản, u mỡ, u mạch, u xơ da, và u sùi;

tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh; và

các mô khác bao gồm mô mềm và mô liên kết, sau màng bụng và màng bụng, mắt, u melanin trong mắt, và phần phụ, vú, đầu và/hoặc cổ, vùng hậu môn, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận và các tuyến nội tiết khác và các cấu trúc liên quan, khối u ác tính thứ phát và không xác định của hạch bạch huyết, khối u ác tính thứ phát của hệ thống hô hấp và tiêu hóa và khối u ác tính thứ phát của các vị trí khác.

Cụ thể hơn, ví dụ về bệnh ung thư khi được sử dụng ở đây liên quan đến sáng chế bao gồm bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi (NSCLC và SCLC), bệnh ung thư đầu hoặc cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, bệnh caxinom tế bào thận, bệnh caxinom bể thận, khối u ở hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh u limphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, u limphô không Hodgkins, khối u ở tủy sống, hoặc kết hợp một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên .

Cụ thể hơn, ví dụ về bệnh ung thư được sử dụng ở đây liên quan đến sáng chế bao gồm bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi (NSCLC và SCLC), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, hoặc kết hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên.

Theo một trường hợp, tình trạng không ung thư bao gồm các tình trang tăng sản như tăng sản da lành tính (ví dụ, bệnh vảy nến) và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (ví dụ, benign prostatic hyperplasia: BPH).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu để ức chế sự tăng sinh tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu để cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình.

"Cho tiếp xúc" để chỉ việc cho hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và tế bào biểu hiện ALK tiếp xúc với nhau theo cách để hợp chất có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của ALK theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp. Việc cho tiếp xúc có thể được thực hiện *in vitro* (tức là trong môi trường nhân tạo như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong ống nghiệm hoặc môi trường nuôi cấy) hoặc *in vivo* (tức là trong cơ thể sống như, nhưng không chỉ giới hạn ở chuột nhắt, chuột hoặc thỏ).

Theo một số phương án, tế bào nằm trong dòng tế bào, như dòng tế bào ung thư. Theo các phương án khác, tế bào nằm trong mô hoặc khối u, và mô hoặc khối u này có thể là của động vật có vú, bao gồm người.

Dạng liều và chế độ liều

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ có thể đưa hợp chất tới vị trí tác dụng. Các phương pháp này bao gồm đường miệng, đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), đường khi trú, và đường trực tràng.

Chế độ liều có thể được điều chỉnh để thu được đáp ứng tối ưu mong muốn. Ví dụ, liều lớn duy nhất có thể được sử dụng, một vài liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều có thể được giảm hoặc tăng theo tỷ lệ trong tình trạng khẩn cấp. Đặc biệt có lợi nếu bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều để dễ sử dụng và thu được liều đồng nhất. Dạng đơn vị liều, như được sử dụng ở

đây, để chỉ các đơn vị vật lý riêng biệt thíc hợp để làm liều đơn vị cho động vật có vú cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn khi kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Đặc điểm của dạng đơn vị liều theo sáng chế được quyết định bởi và phụ thuộc trực tiếp vào: (a) các đặc trưng duy nhất của chất hóa trị liệu và tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh cụ thể cần đạt được, và (b) các hạn chế vốn có trong lĩnh vực này của việc trộn hoạt chất để điều trị tính mẫn cảm ở từng đối tượng.

Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng, dựa vào phần mô tả ở đây, liều và chế độ liều được điều chỉnh theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực điều trị. Tức là, liều có thể dung nạp tối đa có thể được xác định dễ dàng, và lượng hữu hiệu tạo ra lợi ích điều trị phát hiện được cũng có thể được xác định, như có thể yêu cầu về thời gian sử dụng mỗi chất để thu được lợi ích điều trị phát hiện được đối với bệnh nhân. Do đó, mặc dù một số liều và chế độ liều nhất định được ví dụ ở đây, các ví dụ này không làm giới hạn liều và chế độ liều có thể sử dụng cho bệnh nhân khi thực hành sáng chế.

Cần lưu ý rằng liều lượng có thể thay đổi theo loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh cần làm thuyên giảm, và có thể bao gồm một hoặc nhiều liều. Cũng cần hiểu rằng đối với động vật có vú cụ thể bất kỳ, specific chế độ liều cụ thể cần được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu của từng đối tượng và quyết định của người cho sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng dược phẩm, và khoảng liều được đưa ra ở đây chỉ là để ví dụ và không được dự định làm giới hạn phạm vi hoặc việc thực hành đối với dược phẩm được yêu cầu bảo hộ. Ví dụ, liều có thể được điều chỉnh dựa trên các thông số dược động học hoặc dược động lực học, các thông số này có thể bao gồm tác dụng lâm sàng như tác dụng độc và/hoặc các giá trị thu được trong phòng thí nghiệm. Do đó, sáng chế bao gồm sự tăng liều trong bệnh nhân như được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Việc xác định liều và chế độ sử dụng thích hợp của chất hóa trị liệu là đã biết rõ trong lĩnh vực này và có thể được hiểu là thuộc trình độ chuyên môn của chuyên gia trong lĩnh vực này khi được cung cấp các nội dung được bộc lộ ở đây.

Lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng sẽ phụ thuộc vào động vật có vú được điều trị, mức độ nặng của rối loạn hoặc tình trạng, tốc độ sử dụng, đặc tính của hợp chất và sự thận trọng của bác sỹ kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là 1 đến 35 mg/kg/ngày, theo

một liều hoặc các liều chia nhỏ. Đối với người có thể trọng 70kg, liều này sẽ lên đến 0,05 đến 7g/ngày, tốt hơn là 0,1 đến 2,5g/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều thấp hơn giới hạn dưới của khoảng liều nêu trên có thể là thích hợp hơn, trong khi trong các trường hợp khác, liều lớn hơn nữa có thể được sử dụng mà không gây tác dụng phụ có hại bất kỳ, miễn là liều lớn này trước hết được chia thành một số liều nhỏ để sử dụng trong ngày.

Bào chế và đường sử dụng

Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" để chỉ chất mang hoặc chất pha loãng không gây kích ứng đáng kể cho sinh vật và không làm mất hoạt tính sinh học và đặc tính của hợp chất được sử dụng.

Chất mang dược dụng có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược dược dụng thông thường bất kỳ. Việc chọn chất mang và/hoặc tá dược sẽ phụ thuộc nhiều vào các yếu tố như đường sử dụng cụ thể, sự ảnh hưởng của tá dược đến tính tan và tính ổn định, và bản chất của dạng liều.

Chất mang dược dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng hoặc chất độn trơ, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau (như hydrat và solvat). Nếu cần, dược phẩm có thể chứa các thành phần bổ sung như chất điều vị, chất kết dính, tá dược và gốc tương tự. Do đó, để sử dụng qua đường miệng, viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được sử dụng cùng với các chất phân rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và một số phức chất silicat và cùng với chất kết dính như sucroza, gelatin và acaxia. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi sáng chế về tá dược bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật và polyetylen glycol. Ngoài ra, chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc thường là hữu ích cho mục đích dập viên. Các hỗn hợp dạng rắn thuộc loại này cũng có thể được sử dụng trong vỏ nang gelatin cứng và mềm. Do đó, ví dụ không làm giới hạn sáng chế về nguyên liệu bao gồm lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao. Nếu huyền phù trong nước hoặc cồn ngọt là mong muốn để sử dụng qua đường miệng, hoạt chất ở đây có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc điều vị khác nhau, chất màu hoặc thuốc nhuộm, và chất nhũ hóa hoặc chất tạo hỗn dịch, nếu cần, cùng với chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ, dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng dưới dạng viên nén, viên nang, viên tròn, bột, dược phẩm giải phóng kéo dài, dung dịch, hỗn dịch, để tiêm ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô trùng, để sử dụng khu trú dưới dạng pomat hoặc kem hoặc để sử dụng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn.

Dạng dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa làm ví dụ bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch hoạt chất trong dung dịch nước vô trùng, ví dụ, aqueous dung dịch propylen glycol hoặc dextroza trong nước. Các dạng liều dược phẩm này có thể được đệm thích hợp, nếu cần.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng một lần các liều chính xác.

Dược phẩm thích hợp để cung cấp hợp chất theo sáng chế và phương pháp bào chế chúng sẽ được chuyên gia trong lĩnh vực này dễ dàng thấy rõ. Ví dụ, các dược phẩm này và phương pháp bào chế chúng có thể được tìm thấy trong tài liệu: 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm việc uống thuốc để hợp chất đi vào đường dạ dày-ruột, hoặc việc sử dụng trong miệng hoặc dưới lưỡi có thể được thực hiện nhờ đó hợp chất đi trực tiếp vào dòng máu từ miệng.

Các dạng dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm các dược phẩm dạng rắn như viên nén, viên nang chứa hạt, chất lỏng, hoặc bột, viên hình thoi (bao gồm viên được nạp chất lỏng), viên nhai, đa hạt và hạt nano, gel, dung dịch rắn, liposom, màng mỏng (bao gồm màng dính niêm mạc), viên trứng, thuốc xịt và dược phẩm dạng lỏng.

Dược phẩm dạng lỏng bao gồm hỗn dịch, dung dịch, xirô và cồn ngọt. Các dược phẩm này có thể được sử dụng làm chất nạp vào nang cứng hoặc mềm và thường bao gồm chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Dược phẩm dạng lỏng cũng có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ gói thuốc nhỏ.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng liều hòa tan nhanh, phân rã nhanh như các dạng liều được Liang và Chen mô tả trong tài liệu: Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, (2001), tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Đối với dạng liều viên nén, tùy thuộc vào liều, dược chất có thể chiếm 1% trọng lượng đến 80% trọng lượng của dạng liều, thông thường hơn là từ 5% trọng lượng đến 60% trọng lượng của dạng liều. Ngoài dược chất, viên nén thường chứa chất phân rã. Ví dụ về chất phân rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmeloza natri, crospovidon, polyvinylpyrolidon, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl thấp, tinh bột, pregelatinized tinh bột và natri alginat. Nói chung, chất phân rã sẽ chiếm từ 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng, tốt hơn là 5% trọng lượng đến 20% trọng lượng của dạng liều.

Chất kết dính thường được sử dụng để tạo tính cố kết cho dược phẩm dạng viên nén. Chất kết dính thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrolidon, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza. Viên nén cũng có thể chứa chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat sấy phun, dạng khan và dạng tương tự), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat dihydrat điaxit.

Viên nén cũng có thể tùy ý bao gồm chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80, và chất trượt như silicon dioxit và bột talc. Nếu có mặt, chất hoạt động bề mặt thường có lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng viên nén, và chất trượt thường nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 1% trọng lượng viên nén.

Viên nén cũng thường chứa chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của magie stearat với natri lauryl sulphat. Chất làm trơn thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng viên nén.

Các thành phần thông thường khác bao gồm chất chống oxy hóa, chất màu, chất điều vị, chất bảo quản và chất che vị.

Viên nén làm ví dụ chứa đến 80% trọng lượng dược chất, 10% trọng lượng đến 90% trọng lượng chất kết dính, 0% trọng lượng đến 85% trọng lượng chất pha loãng, 2% trọng lượng đến 10% trọng lượng chất phân rã, và 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng chất làm trơn.

Hỗn hợp dập viên có thể được ép trực tiếp hoặc ép bằng trục để tạo ra viên nén. Theo cách khác, hỗn hợp dập viên hoặc các phần của hỗn hợp có thể được tạo hạt ướt, tạo hạt khô hoặc tạo hạt nóng chảy, kết đông nóng chảy, hoặc ép đùn trước khi dập viên. Thành phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao; hoặc được bao nang.

Việc bào chế viên nén được bàn luận chi tiết trong tài liệu: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet, Vol. 1", H. Lieberman và L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Dược phẩm dạng rắn để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng biến đổi. Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm dược phẩm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Dược phẩm giải phóng biến đổi thích hợp được mô tả trong patent Mỹ số 6,106,864. Phần mô tả chi tiết về các công nghệ giải phóng thích hợp khác như hệ phân tán năng lượng cao và hạt thẩm thấu và hạt được bao có thể được tìm thấy trong tài liệu: Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Việc sử dụng kẹo gôm để đạt được sự giải phóng có kiểm soát được mô tả trong WO 00/35298. Phần mô tả các tài liệu viện dẫn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Sử dụng ngoài đường tiêu hóa

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc cơ quan nội tạng. Cách thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong vỏ, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ và dưới da. Dụng cụ thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm bơm tiêm có kim (bao gồm bơm tiêm vi kim), bơm tiêm không kim và dụng cụ truyền.

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường là dung dịch nước, dung dịch này có thể chứa tá dược như muối, hydratcacbon và chất đệm (tốt hơn là đệm tới độ

pH nằm trong khoảng từ 3 đến 9), nhưng đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp hơn dưới dạng dung dịch vô trùng không nước hoặc dạng khô để sử dụng kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp như nước vô trùng không chứa chất gây sốt.

Việc bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa trong điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách làm đông khô, có thể được thực hiện dễ dàng bằng cách sử dụng các kỹ thuật dược chuẩn mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Độ tan của hợp chất theo sáng chế dùng để bào chế dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể tăng lên bằng cách sử dụng kỹ thuật bào chế thích hợp, như đưa chất làm tăng tính tan vào.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng biến đổi. Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng chất rắn, bán rắn, hoặc chất lỏng sol-gel thuận nghịch để sử dụng dưới dạng thuốc cấy giải phóng chậm để tạo ra sự giải phóng biến đổi hoạt chất. Ví dụ về dược phẩm này bao gồm được phủ thuốc và hạt vi cầu PGLA.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng khu trú cho da hoặc niêm mạc, tức là, qua da hoặc qua chân bì. Dược phẩm thông thường cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, thuốc rửa, dung dịch, kem, pomat, bột mịn, băng thuốc, thuốc dạng bọt, màng mỏng, miếng dán da, viên nhện, thuốc cấy, gạc thấm thuốc, thuốc dạng sợi, băng dán và vi nhũ. Liposom cũng có thể được sử dụng. Chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazơlin lỏng, vazơlin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng thấm cũng có thể được đưa vào, ví dụ, xem tài liệu: J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin và Morgan (October 1999). Các cách sử dụng khu trú khác bao gồm cung cấp thuốc bằng cách tạo lỗ bằng điện, liệu pháp ion, phương pháp siêu âm, và tiêm vi kim hoặc tiêm không kim (ví dụ, Powderject™, Bioject™, v.v..). Phần bộc lộ các tài liệu viện dẫn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Dược phẩm để sử dụng khu trú có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng biến đổi. Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng qua đường trong mũi hoặc bằng cách xông, thường ở dạng bột khô (một mình, ở dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp khô với lactoza, hoặc ở dạng hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ, được trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ dụng cụ xông bột khô hoặc dưới dạng phun khí dung từ đồ chứa gia áp, bơm, dụng cụ xịt, dụng cụ phun (tốt hơn là dụng cụ phun sử dụng điện thủy động lực học để tạo ra sương mịn), hoặc máy khí dung, có sử dụng hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể bao gồm chất keo sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Đồ chứa gia áp, bơm, dụng cụ xịt, dụng cụ phun, hoặc máy khí dung chứa dung dịch hoặc hỗn dịch của (các) hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, etanol, nước etanol, hoặc chất thích hợp khác để phân tán, hòa tan hoặc kéo dài thời gian giải phóng hoạt chất, chất đẩy dưới dạng dung môi và chất hoạt động bề mặt tùy ý, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Trước khi sử dụng trong dược phẩm dạng bột khô hoặc hỗn dịch, dược chất được nghiền nhỏ tới cỡ hạt thích hợp để sử dụng bằng cách xông (thường là nhỏ hơn 5 micron). Điều này có thể đạt được bằng phương pháp nghiền thích hợp bất kỳ, như nghiền phun theo đường xoắn ốc, nghiền phun tầng sôi, xử lý chất lỏng siêu tới hạn để tạo ra hạt nano, làm đồng nhất cao áp, hoặc sấy phun.

Viên nang (ví dụ, làm bằng gelatin hoặc HPMC), vỉ thuốc và hộp thuốc để sử dụng trong dụng cụ xông hoặc dụng cụ xịt có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của hợp chất theo sáng chế, bột nền thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất làm thay đổi tính năng như l-leuxin, manitol, hoặc magie stearat. Lactoza có thể là dạng khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là dạng monohydrat. Tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Dung dịch thích hợp để sử dụng trong dụng cụ phun dùng điện thủy động lực học để tạo ra sương mịn có thể chứa 1µg đến 20mg hợp chất theo sáng chế cho một lần xịt và thể tích xịt có thể nằm trong khoảng từ 1µl đến 100µl. Dược phẩm thông thường bao gồm hợp chất theo sáng chế, propylen glycol, nước vô trùng, etanol và natri clorua. Các dung môi khác có thể được sử dụng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Chất điều vị thích hợp, như menthol và levomenthol, hoặc chất tạo ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được bổ sung vào các dược phẩm theo sáng chế để sử dụng bằng cách xông/trong mũi.

Dược phẩm để sử dụng bằng cách xông/trong mũi có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng biến đổi, ví dụ, bằng cách sử dụng poly(DL- axit lactic-coglycolic có công thức (PGLA). Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Trong trường hợp dụng cụ xông bột khô và khí dung, đơn vị liều được xác định bằng cách dùng van để cung cấp lượng định liều. Đơn vị liều theo sáng chế thường được được bố trí để sử dụng liều định liều hoặc "một lần xịt" chứa lượng mong muốn của hợp chất theo sáng chế. Tổng liều hằng ngày có thể được sử dụng theo một liều duy nhất hoặc thông thường hơn là dưới dạng các liều chia nhỏ dùng trong cả ngày.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường trực tràng hoặc âm đạo, ví dụ, ở dạng thuốc đạn, thuốc đặt âm đạo, hoặc dung dịch thụt. Bơ cacao là chất nền truyền thống của thuốc đạn, nhưng các chất nền khác nhau có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Dược phẩm để sử dụng qua đường trực tràng /âm đạo có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng biến đổi. Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trực tiếp cho mắt hoặc tai, thường là ở dạng giọt hỗn dịch hoặc dung dịch trong nước muối vô trùng, đẳng trương, đã được điều chỉnh độ pH. Các dược phẩm khá thích hợp để sử dụng cho mắt và tai bao gồm pomat, thuốc cấy phân hủy sinh học (ví dụ, gạc thấm gel có thể hấp phụ, colagen) và không phân hủy sinh học (ví dụ, silicon), viên nhện, kính áp trọng và hệ hạt hoặc nang, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic có liên kết quang, rượu polyvinylic, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gôm gelan, có thể được đưa vào dược phẩm cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dược phẩm này cũng có thể được cung cấp bằng liệu pháp ion.

Dược phẩm để sử dụng cho mắt/tai có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc giải phóng biến đổi. Dược phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích hoặc giải phóng theo chương trình.

Các công nghệ khác

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất cao phân tử dễ tan, như xyclodextrin và dẫn xuất thích hợp của nó hoặc polyme chứa polyetylen glycol, để cải thiện tính tan, tốc độ hòa tan, tác dụng che vị, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của chúng để sử dụng theo cách sử dụng bất kỳ nêu trên.

Phức chất dược chất-xyclodextrin, ví dụ, được phát hiện là thường được sử dụng đối với hầu hết các dạng liều và đường sử dụng. Cả phức chất thành phần lồng nhau và phức chất thành phần không lồng nhau có thể được sử dụng. Để làm cách khác để tạo phức trực tiếp với dược chất, xyclodextrin có thể được sử dụng làm chất phụ gia phụ, tức là làm chất mang, chất pha loãng hoặc chất hòa tan. Chất thường được sử dụng nhất cho các mục đích này là alpha-, beta- và gama-xyclodextrin, ví dụ về chúng có thể được tìm thấy trong các Công bố đơn quốc tế số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148, các tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Liều lượng

Lượng hoạt chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào động vật có vú được điều trị, mức độ nặng của rối loạn hoặc tình trạng, tốc độ sử dụng, đặc tính của hợp chất và sự thận trọng của bác sỹ kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là 0,01 đến 35 mg/kg/ngày, theo một liều hoặc các liều chia nhỏ. Đối với người nặng 70kg, lượng này sẽ lên tới 0,07 đến 7000 mg/ngày, tốt hơn là 0,7 đến 2500 mg/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là thích hợp hơn, trong khi trong các trường hợp khác liều cao hơn nữa có thể được sử dụng mà không gây tác dụng phụ có hại bất kỳ, với liều cao hơn này thường được chia thành một số liều nhỏ hơn để sử dụng trong cả ngày. Tổng liều hằng ngày có thể được sử dụng theo một liều hoặc các liều chia nhỏ và tùy thuộc vào sự thận trọng của bác sỹ có thể nằm ngoài khoảng thông thường được đưa ra ở đây. Liều lượng này là dựa trên đối tượng là người có trọng lượng nằm trong khoảng từ 65kg đến 70kg. Bác sỹ điều trị sẽ có thể dễ dàng xác định liều cho các đối tượng có trọng lượng nằm ngoài khoảng này, như trẻ em và người già.

Do có thể cần sử dụng tổ hợp các hoạt chất, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc tình trạng cụ thể, phạm vi sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được kết hợp thuận tiện ở dạng kit thích hợp để sử dụng đồng thời các dược phẩm này. Do đó, kit theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, và phương tiện để giữ riêng rẽ các dược phẩm này, như đồ chứa, lọ chia ngăn, hoặc gói chia ngăn. Một ví dụ về kit này là vỉ bấm quen thuộc dùng để đóng gói viên nén, viên nang và viên tương tự.

Kit theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để sử dụng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để sử dụng các dược phẩm riêng biệt ở các thời khoảng sử dụng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng biệt với nhau. Để tăng khả năng tuân thủ, kit này thường bao gồm hướng dẫn sử dụng và có thể có bộ phận trợ nhớ.

Điều trị kết hợp

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị kết hợp" để chỉ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với ít nhất một thuốc hoặc dược phẩm bổ sung (ví dụ, chất trị bệnh ung thư), theo cách lần lượt hoặc đồng thời.

$$Như đã lưu ý ở trên, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị bệnh ung thư bổ sung được mô tả dưới đây. Nếu việc điều trị kết hợp được sử dụng, một hoặc nhiều chất trị bệnh ung thư bổ sung có thể được sử dụng lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, chất điều trị bệnh ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, người) trước khi sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, người) đồng thời với việc sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú, bao gồm người, bao gồm một lượng hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên (bao gồm hydrat, solvat và chất đa hình của hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó), kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất chống tạo mạch và chất ức chế truyền tín hiệu và chất mang dược dụng, trong đó lượng hoạt chất và các chất trị bệnh

ung thư kết hợp tổng cộng là hữu hiệu để điều trị tình trạng tăng sinh tế bào bất thường.

Theo một phương án theo sáng chế chất điều trị bệnh ung thư sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm được mô tả ở đây là chất chống tạo mạch (ví dụ, chất làm cho khối u ngừng phát triển các mạch máu mới). Ví dụ về chất chống tạo mạch bao gồm ví dụ chất ức chế VEGF, chất ức chế VEGFR, chất ức chế TIE-2, chất ức chế PDGFR, chất ức chế angiopoetin, chất ức chế PKCβ, chất ức chế COX -2 (xyclooxygenaza II), integrin (alpha-v/beta-3), chất ức chế MMP-2 (metaloproteinaza gian bào 2), và chất ức chế MMP-9 (metaloproteinaza gian bào 9).

Chất chống tạo mạch được ưu tiên bao gồm sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (**Pfizer**), và AG 13958 (Pfizer).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octanatri (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetrathiomolybdata (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352), và CP-868,596 (Pfizer).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm enzastaurin (LY 317615), midostaurin (CGP 41251), perifosin (KRX 0401), teprenon (Selbex™) và UCN 01 (Kyowa Hakko).

Ví dụ khác về chất chống tạo mạch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) và etoricoxib (Arcoxia™).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm exisulind (Aptosyn™), salsalat (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), ketoprofen (Orudis™), nabumeton (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indomethacin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolac (Toradol™), và oxaprozin (Daypro™).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), incyclinit (Metastat™), và PCK 3145 (Procyon).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm acitretin (Neotigason™), plitidepsin (aplidine™), cilengtit (EMD 121974), combretastatin A4 (CA4P), fenretinit (**4 HPR**), halofuginon (Tempostatin™), Panzem™ (2-metoxyestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (**BMS 275291**), catumaxomab (Removab™), lenalidomit (Revlimid™), squalamin (EVIZON™), thalidomit (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), và axit zoledronic (Zometa™).

Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh ung thư là chất được gọi là chất ức chế truyền tín hiệu (ví dụ, ức chế phương tiện mà nhờ đó các phân tử điều hòa điều chỉnh các quá trình cơ bản như sinh trưởng tế bào, biệt hóa và sống sót được truyền trong tế bào). Chất ức chế truyền tín hiệu bao gồm phân tử nhỏ, kháng thể, và phân tử đối nghĩa. Chất ức chế truyền tín hiệu bao gồm ví dụ chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza hoặc chất ức chế serin/threonin kinaza) và chất ức chế chu trình tế bào. Cụ thể hơn chất ức chế truyền tín hiệu bao gồm, ví dụ, chất ức chế farnesyl protein transferaza, chất ức chế EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, chất ức chế IGF1R, MEK, chất ức chế c-Kit, chất ức chế FLT-3, chất ức chế K-Ras, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế JAK, chất ức chế STAT, chất ức chế Raf kinaza, chất ức chế Akt, chất ức chế mTOR, chất ức chế P70S6 kinaza, chất ức chế con đường WNT và chất ức chế kinaza được gọi là kinaza đa đích.

Chất ức chế truyền tín hiệu được ưu tiên bao gồm gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbitux™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), và PD325901 (Pfizer).

Ví dụ bổ sung về chất ức chế truyền tín hiệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim), và Cervene™ (TP 38).

Ví dụ khác về chất ức chế truyền tín hiệu bao gồm PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosin (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vacxin phòng ung thư E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab

(Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569), và pertuzumab (Omnitarg™).

Ví dụ khác về chất ức chế truyền tín hiệu bao gồm ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), và VX 680 (Vertex).

Ngoài ra, chất ức chế truyền tín hiệu khác bao gồm XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), và GI-4000 (Globelmmune).

Chất ức chế truyền tín hiệu khác bao gồm ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), và AG 024322 (Pfizer).

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với chất chống u truyền thống. Chất chống u truyền thống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất điều biến hormon như hormon, kháng hormon, chất chủ vận androgen, chất đối kháng androgen và chất điều trị kháng estrogen, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), chất làm câm gen hoặc chất hoạt hóa gen, ribonucleaza, proteosom, chất ức chế Topoisomeraza I, dẫn xuất camptothexin, chất ức chế topoisomeraza II, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza-1 (PARP-1), chất ức chế microtubulin, chất kháng sinh, chất ức chế thoi có nguồn gốc thực vật, hợp chất phối trí platin, chất điều trị gen, oligonucleotit đối nghĩa, chất hướng đích mạch máu (vascular targeting agent: VTA), và statin.

Ví dụ về chất chống u truyền thống sử dụng trong liệu pháp điều trị kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucocorticoit, như dexametason, prednison, prednisolon, metylprednisolon, hydrocortison, và progestin như medroxyprogesteron, megestrol axetat (Megace), mifepriston (RU-486), chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (Selective Estrogen Receptor Modulators: SERM); như tamoxifen, raloxifen, lasofoxifen, afimoxifen, arzoxifen, bazedoxifen, fispemifen, ormeloxifen, ospemifen, tesmilifen, toremifen, trilostan và CHF 4227 (Cheisi)), chất điều hòa giảm thụ thể estrogen chọn lọc (Selective Estrogen-Receptor Downregulator: SERD); như fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimitx), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin (gonadotropin-releasing

hormone: GnRH; còn được gọi là hormon giải phóng hormon thể vàng (luteinizing hormone-releasing hormone: LHRH) như buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuprorelin (Lupron), và triptorelin (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamit (Casodex), cyproteron, flutamit (Eulexin), megestrol, nilutamit (Nilandron), và osateron, dutasterit, epristerit, finasterit, Serenoa repen, PHL 00801, abarelix, goserelin, leuprorelin, triptorelin, bicalutamit, tamoxifen, exemestan, anastrozol, fadrozol, formestan, letrozol, và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ khác về chất chống u truyền thống được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axit suberolanilit hydroxamic (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptit (FR901228 hoặc FK228), G2M-777, MS-275, pivaloyloxymetyl butyrat và PXD-101; Onconaza (ranpirnaza),PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptothecin, belotecan, BN-80915 (Roche), camptothecin, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hydroxy-camptothecin, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicin, adriamycin, amonafit, amrubicin, annamycin, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, etoposit, idarubicin, galarubicin, hydroxycarbamit, nemorubicin, novantron (mitoxantron), pirarubicin, pixantron, procarbazin, rebeccamycin, sobuzoxan, tafluposit, valrubicin, Zinecard (dexrazoxan), N-oxit nitơ cay, xyclophosphamit, AMD-473, altretamin, AP-5280, apaziquon, brostallicin, bendamustin, busulfan, carboquon, carmustin, chlorambucil, dacarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin, mafosfamit, mechlorethamin, melphalan, mitobronitol, mitolactol, mitomycin C, mitoxatron, nimustin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, và hợp chất alkyl hóa phối trí platin như cisplatin, paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, eloxatin (oxaliplatin, Sanofi), streptozocin, satrplatin, và hỗn hợp của chúng.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế cùng với chất ức chế dihydrofolat reductaza (như methotrexat và NeuTrexin (trimetresat glucuronat)), chất đối kháng purin (như 6-mercaptopurin ribosit, mercaptopurin, 6-thioguanin, cladribin, clofarabin (Clolar), fludarabin, nelarabin, và raltitrexed), chất đối kháng pyrimidin (như 5-flouraxil (5-FU), Alimta (premetrexed dinatri, LY231514,

MTA), capecitabin (Xeloda™), xytosin arabinosit, Gemzar™ (gemcitabin, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel hoặc Uforal và bao gồm hỗn hợp TS-1 của tegafur, gimestat và otostat), doxifluridin, carmofur, cytarabin (bao gồm ocfosfat, phosphat stearat, dạng giải phóng kéo dài và dạng liposom), enocitabin, 5-azacitidin (Vidaza), decitabin, và etynylxytidin) và các chất chống chuyển hóa khác như eflornithin, hydroxyure, leucovorin, nolatrexed (Thymitaq), triapin, trimetrexat, axit N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-metyl-4-oxoquinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) và GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ khác về chất chống ung thư gây độc tế bào truyền thống được sử dụng để điều trị kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Abraxan (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunin (công ty Bristol- Myers Squibb), actinomycin D, bleomycin, mitomycin C, neocarzinostatin (Zinostatin), vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin (Navelbin), doxetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (bao gồm Taxoprexin, dạng liên hợp DHA/paciltaxel), cisplatin, carboplatin, Nedaplatin, oxaliplatin (Eloxatin), Satraplatin, Camptosar, capecitabin (Xeloda), oxaliplatin (Eloxatin), Taxotere alitretinoin, Canfosfamit (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), axit ibandronic, L-asparaginaza, pegaspargaza (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - liệu pháp chiếu xạ)), bexarotene (Targretin™), Tesmilifen (DPPE – làm tăng hiệu quả của chất gây độc tế bào)), Theratope™ (Biomira), Tretinoin (Vesanoid™), tirapazamin (Trizaone™), motexafin gadolinium (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), và NBI-3001 (Protox Therapeutics), polyglutamat-paclitaxel (Xyotax™) và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ khác về chất chống u truyền thống sử dụng để điều trị kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, hợp chất biểu hiện TNFalpha khi chiếu xạ), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin

(Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib, và hỗn hợp của chúng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư vú ở người cần điều trị, bao gồm việc cho người này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm trastuzumab, tamoxifen, doxetaxel, paclitaxel, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin, exemestan, letrozol và anastrozol.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư kết trực tràng ở động vật có vú, như người, cần điều trị, bằng cách sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư. Ví dụ về chất trị bệnh ung thư cụ thể bao gồm các chất thường được sử dụng trong trong hóa trị liệu hỗ trợ, như FOLFOX, hỗn hợp của 5-flouraxil (5-FU) hoặc capecitabin (Xeloda), leucovorin và oxaliplatin (Eloxatin). Ví dụ khác về chất trị bệnh ung thư cụ thể bao gồm các chất thường được sử dụng trong hóa trị liệu đối với bệnh di căn, như FOLFOX hoặc FOLFOX kết hợp với bevacizumab (Avastin); và FOLFIRI, hỗn hợp của 5-FU hoặc capecitabin, leucovorin và irinotecan (Camptosar). Các ví dụ khác bao gồm 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidin (plitidepsin, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansin, capecitabin (Xeloda), cetuximab (Erbitux), clofarabin (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabin (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615)epothilon B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopyridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilon, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregrin), Mitomycin, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1),

seliciclib, liposom SN-38, Natri stibogluconat (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetrathiomolybdat, thalomit, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1, và ZYC300, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất điều trị bệnh ung thư kết hợp là hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư kết-trực tràng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh caxinom tế bào thận ở người cần điều trị, bao gồm việc cho người này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm axitinib (AG 13736), capecitabin (Xeloda), interferon alpha, interleukin-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabin (Gemzar), thalidomit, cetuximab (Erbitux), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất điều trị bệnh ung thư kết hợp là hữu hiệu để điều trị bệnh caxinom tế bào thận.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị u melanin ở người cần điều trị, bao gồm việc cho người này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm interferon alpha, interleukin-2, temozolomit (Temodar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazine (DTIC), carmustin (còn được gọi là BCNU), Cisplatin, vinblastin, tamoxifen, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), thalidomit, sorafanib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất điều trị bệnh ung thư kết hợp là hữu hiệu để điều trị u melanin.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi ở người cần điều trị, bao gồm việc cho người này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm capecitabin (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), gemcitabin (Gemzar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed dinatri (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbin, Irinotecan, Etoposit, Vinblastin, sunitinib (Sutent™), và paraplatin (carboplatin), trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất điều trị bệnh ung thư kết hợp là hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư phổi.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, cũng có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp cùng với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung để sử dụng đồng thời cho bệnh nhân để thu được kết quả điều trị mong muốn cụ thể như điều trị bệnh của hệ thần kinh trung ương, và bệnh ung thư. Chất điều trị bổ sung thứ hai và chất điều trị bổ sung khác cũng có thể là hợp chất có công thức (1), hoặc a muối dược dụng, dẫn xuất hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc có thể được chọn từ nhóm chất điều trị khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sử dụng đồng thời", "được sử dụng đồng thời" và "kết hợp với", liên quan đến các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị khác, được dự định để chỉ, và bao gồm các nghĩa sau:

i. sử dụng đồng thời tổ hợp gồm (các) hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, nếu các thành phần này được bào chế cùng nhau thành một dạng liều duy nhất để giải phóng các thành phần này gần như cùng thời điểm vào bệnh nhân này,

ii. sử dụng gần như đồng thời tổ hợp gồm (các) hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, nếu các thành phần này được bào chế riêng rẽ thành các dạng liều riêng biệt để sử dụng gần như đồng thời bởi bệnh nhân này, trong đó các thành phần này được giải phóng gần như cùng thời điểm vào bệnh nhân này,

iii. sử dụng lần lượt tổ hợp gồm (các) hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, nếu các thành phần này được bào chế riêng rẽ thành các dạng liều riêng biệt để bệnh nhân sử dụng ở các thời điểm kế tiếp với khoảng thời gian đáng kể giữa mỗi lần sử dụng, trong đó các thành phần nêu trên được giải phóng ở các thời điểm khác nhau đáng kể vào bệnh nhân này; và

iv. sử dụng lần lượt tổ hợp gồm (các) hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, nếu các thành phần này được bào chế cùng nhau thành một dạng liều duy nhất để giải phóng các thành phần theo cách có kiểm soát, trong đó chúng được bệnh nhân sử dụng đồng thời, liên tiếp, và/hoặc trùng nhau ở các thời điểm giống nhau và/hoặc khác nhau,

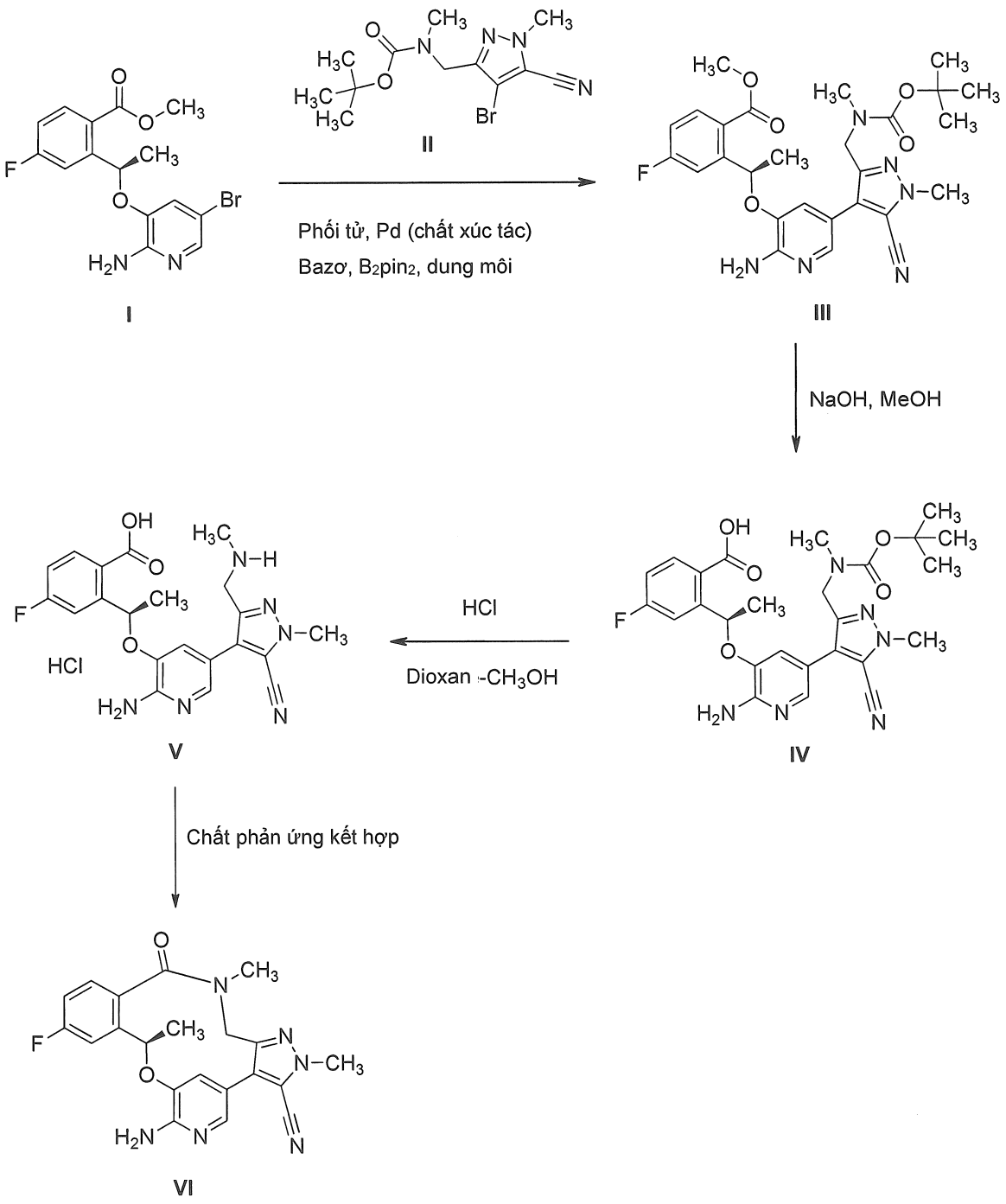
trong đó mỗi phần có thể được sử dụng bằng đường giống nhau hoặc khác nhau.

Phương pháp điều chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế khác nhau như được mô tả và minh họa thêm ở đây. Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng các phương pháp điều chế chung sau đây là phương pháp đại diện và không dự định làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Phương pháp A

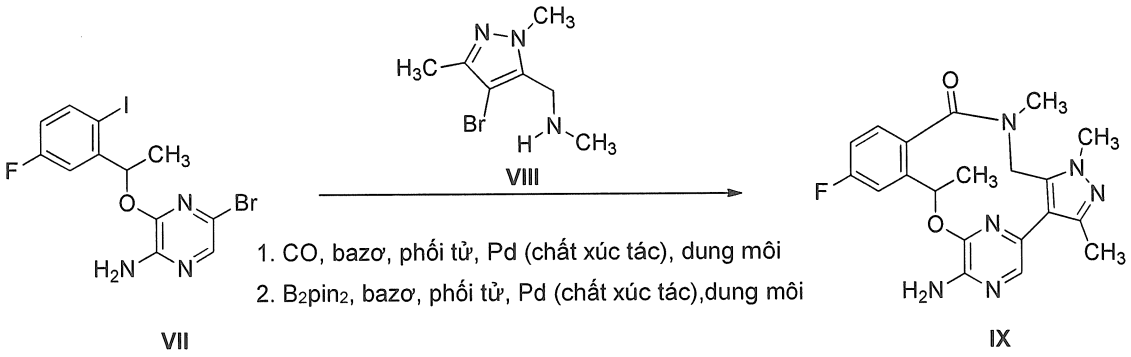
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung **VI** được điều chế theo **Phương pháp A**.



Hợp chất aryl halogenua có công thức (**I**) có thể được kết hợp với aryl halogenua có công thức (**II**) bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki, trong đó axit boronic được tạo ra tại chỗ phản ứng với hợp chất aryl halogenua để thu được hợp chất có công thức (**III**). Nhóm este của hợp chất có công thức (**III**) có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, như natri hydroxit, để tạo ra hợp chất có công thức (**IV**), và nhóm bảo vệ BOC có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl hoặc TFA để thu được hợp chất có công thức (**V**). Cuối cùng, có thể tạo lactam bằng cách sử dụng chất phản ứng kết hợp thích hợp như HATU để thu được hợp chất có công thức (**VI**).

Phương pháp B

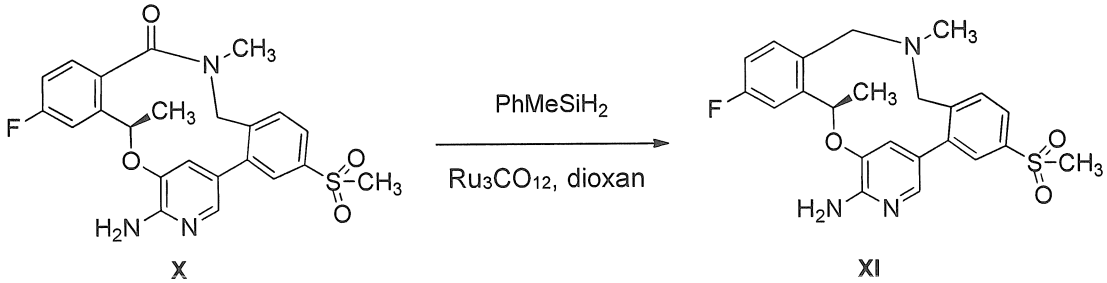
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**IX**) được điều chế theo **Phương pháp B**.



Trong bước thứ nhất của quy trình hai bước, quá trình carboamit hóa chọn lọc vùng aryl dihalogenua có công thức (**VII**) có thể được thực hiện bằng amin có công thức (**VIII**) với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ. Trong bước thứ hai, phản ứng kết hợp Suzuki của amit dạng thô có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dibo pinacol este và chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**IX**).

Phương pháp C

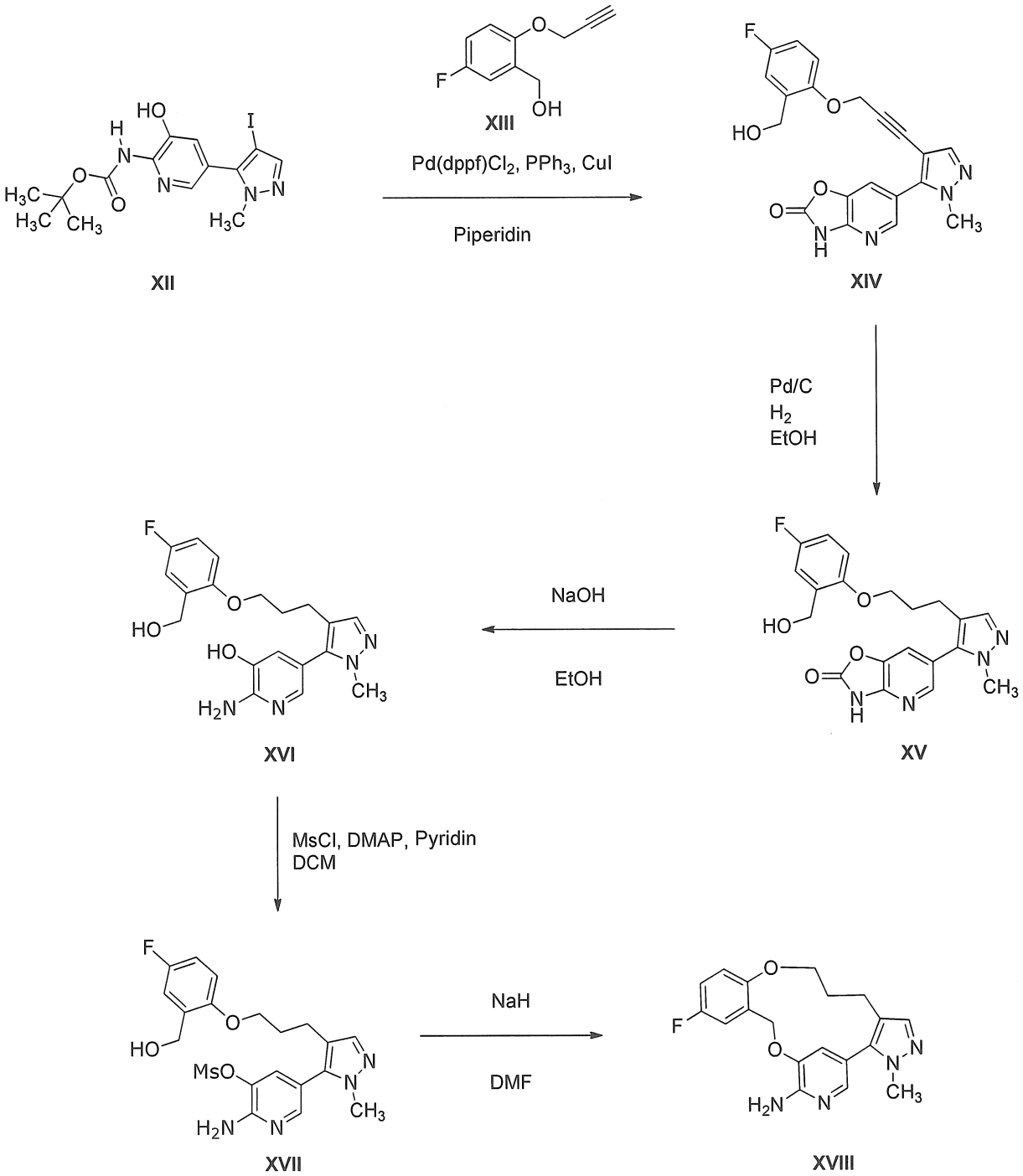
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XI**) được điều chế theo **Phương pháp C**.



Amit có công thức (**X**) được khử bằng chất phản ứng khử thích hợp, như $PhMeSiH_2$ với sự có mặt của chất xúc tác ruteni để thu được hợp chất có công thức (**XI**).

Phương pháp D

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XII**) được điều chế theo **Phương pháp D**.

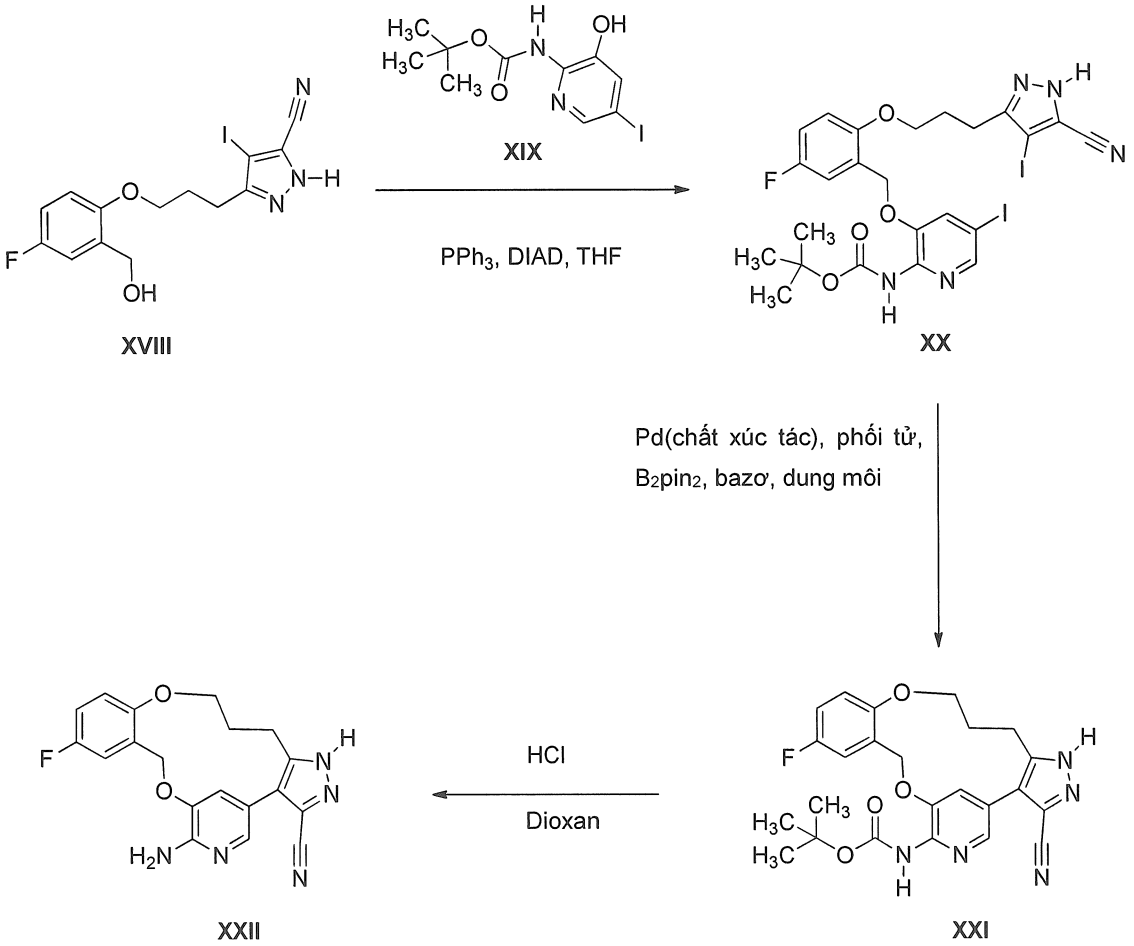


Phản ứng liên kết ngang Sonagashira của aryl halogenua có công thức (**XII**) và alkyn có công thức (**XIII**) được thực hiện với sự có mặt của các chất xúc tác paladi và đồng thích hợp và bazơ để tạo ra hợp chất có công thức (**XIV**). Alkyn có công thức (**XIV**) có thể được khử trong môi trường hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi

thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (**XV**). Hợp chất có công thức (**XV**) có thể được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, như natri hydroxit, để tạo ra hợp chất có công thức (**XVI**). Nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (**XVI**) có thể được chuyển hóa thành chất phản ứng, sau đó thế nội phân tử bằng phenoxit để tạo ra hợp chất vòng lớn có công thức (**XVIII**). Do đó, hợp chất có công thức (**XVI**) có thể được xử lý bằng mesyl clorua với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất có công thức (**XVII**). Bổ sung bazơ thích hợp, như natri hydrua, vào hợp chất có công thức (**XV11**) để tạo ra hợp chất vòng lớn có công thức (**XVIII**).

Phương pháp E

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXI**) được điều chế theo **Phương pháp E**.

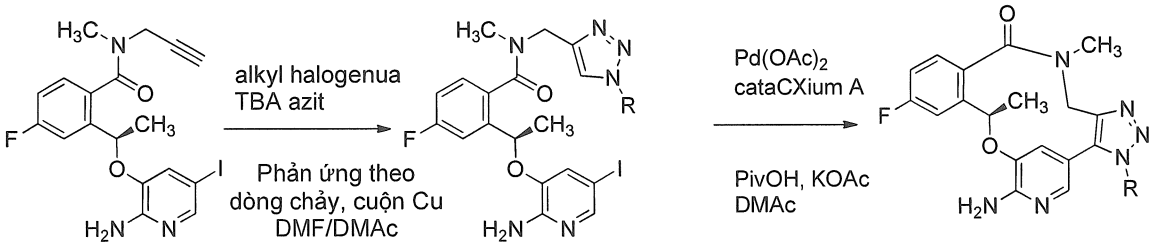


Phenol có công thức (**XIX**) có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (**XVIII**) bằng cách sử dụng điều kiện Mitsunobu để tạo ra hợp chất có công thức (**XX**). Trong bước thứ hai, phản ứng kết hợp Suzuki nội phân tử của hợp chất có công thức (**XX**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dibo pinacol este và chất xúc tác

paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**XXI**). Nhóm bảo vệ BOC của hợp chất có công thức (**XXI**) có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl để tạo ra hợp chất có công thức (**XXII**).

Phương pháp F

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXV**) được điều chế theo **Phương pháp F**.

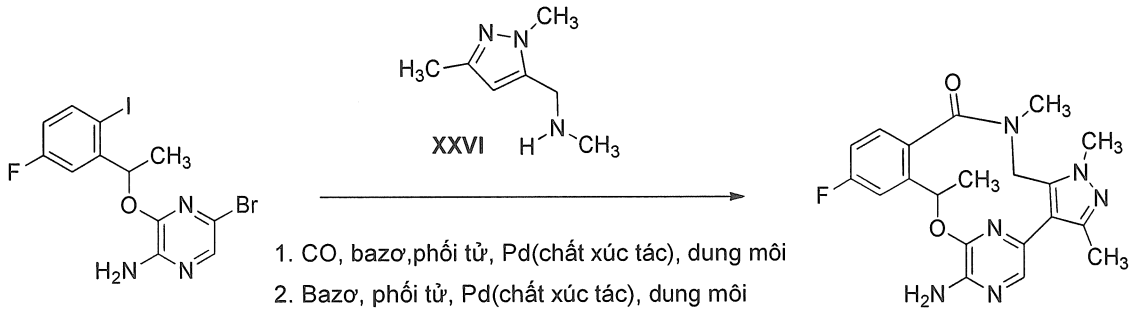


XXIII XXIV XXV

Hợp chất alkyl halogenua có thể được chuyển hóa thành alkyl azit, sau đó bổ sung alkyn có công thức (**XXIII**) và đồng để tạo ra hợp chất có công thức (**XXIV**). Triazol được thế hai lần ở vị trí 1,4 (**XXIV**) có thể được xử lý bằng chất xúc tác paladi để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**XXV**).

Phương pháp G

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**IX**) được điều chế theo **Phương pháp G**.

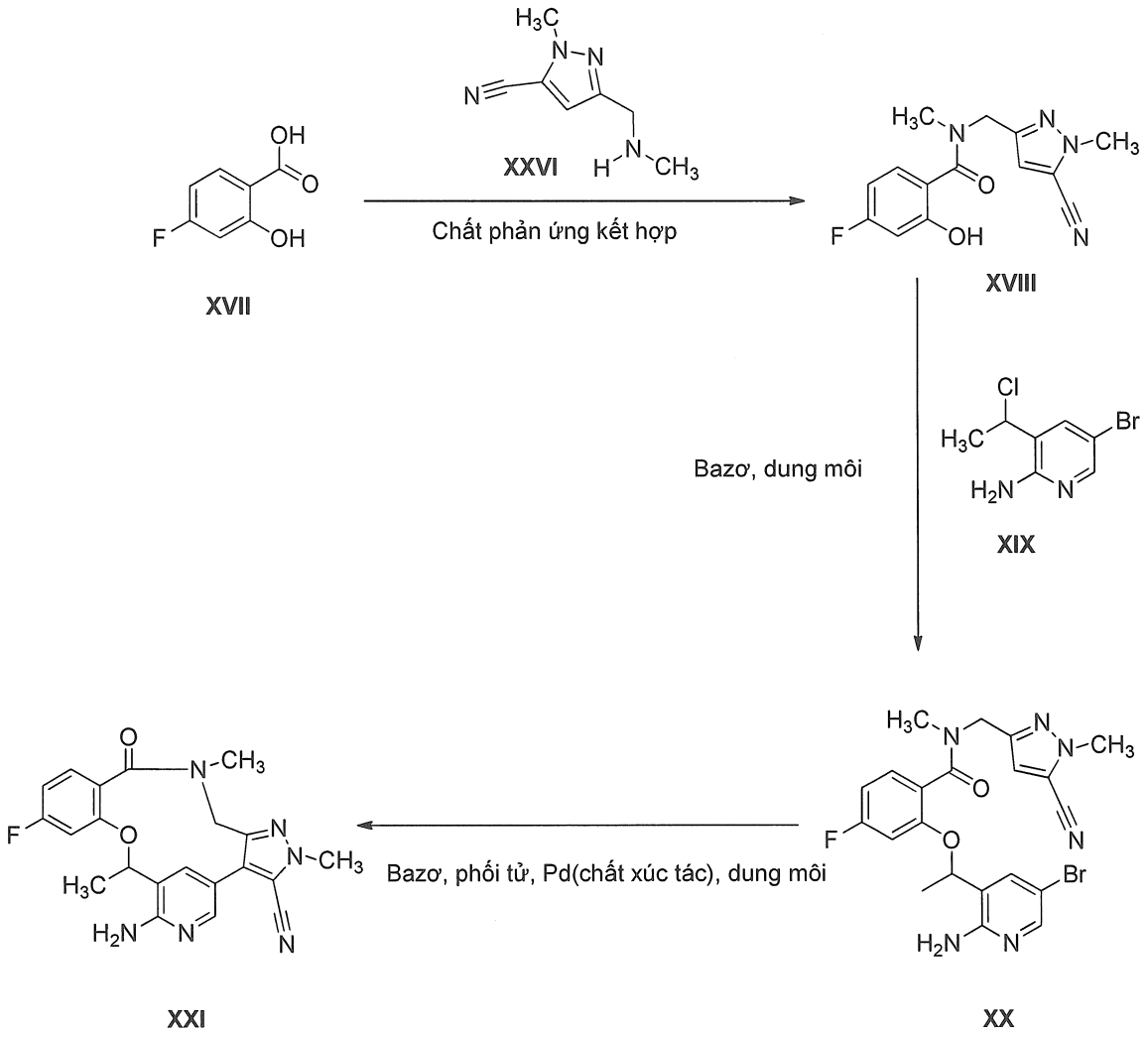


VII IX

Trong bước thứ nhất của quy trình hai bước, quá trình carboamit hóa chọn lọc vùng aryl dihalogenua có công thức (**VII**) có thể được thực hiện bằng amin có công thức (**XXVI**) với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ. Trong bước thứ hai, phản ứng hoạt hóa liên kết C-H của amit có công thức (dạng thô hoặc đã được tinh chế) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**IX**).

Phương pháp H

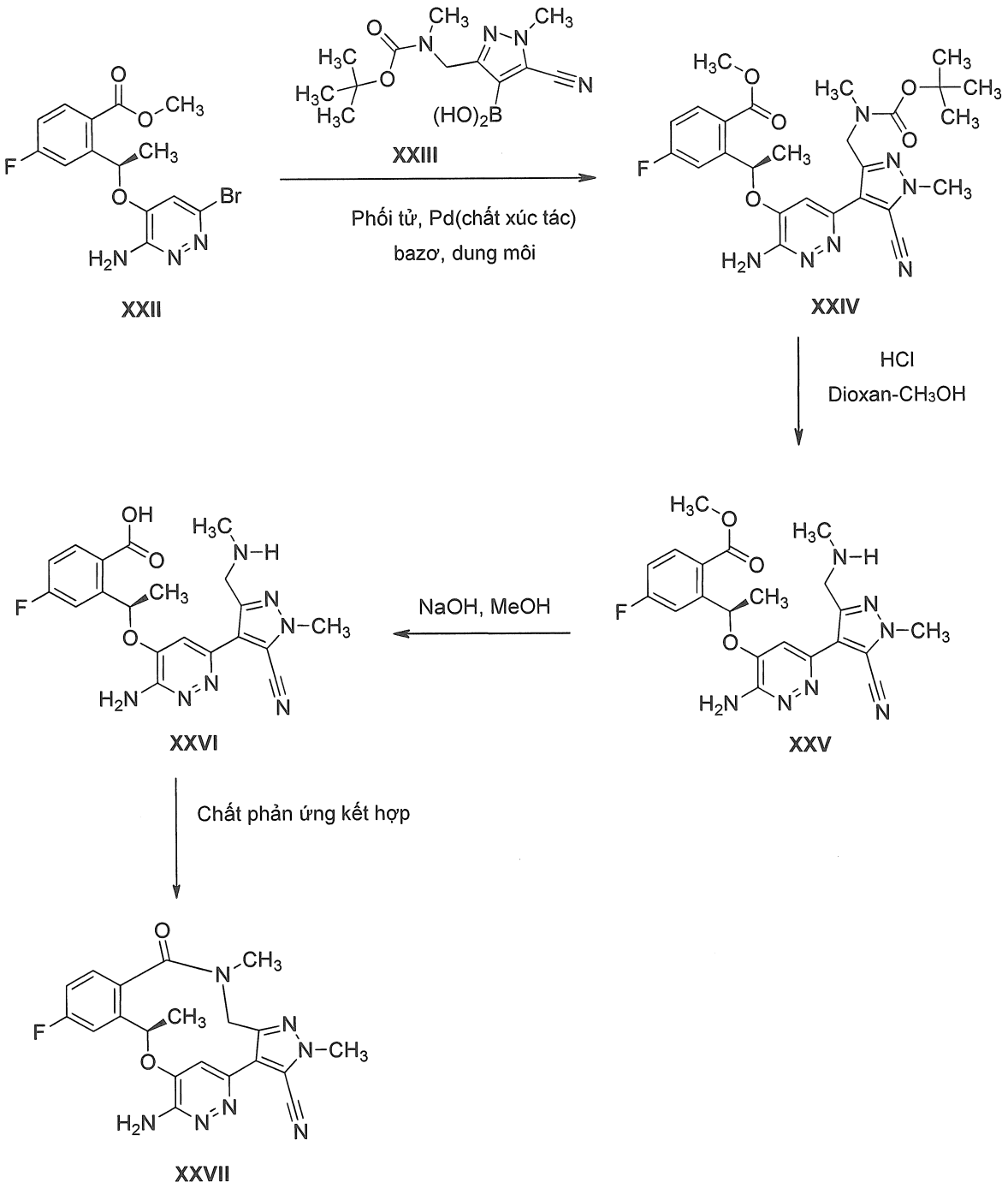
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXI**) được điều chế theo **Phương pháp H**.



Trong bước thứ nhất của quy trình ba bước, quá trình tạo liên kết amit của axit có công thức (**XVII**) và amin có công thức (**XVI**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất kết hợp thích hợp, như HATU, để tạo ra hợp chất có công thức (**XVIII**). Phản ứng thế ái nhân hợp chất có công thức (**XVIII**) bằng hợp chất có công thức (**XIX**) để thu được hợp chất có công thức (**XX**) có thể xảy ra với sự có mặt của bazơ thích hợp, như kali carbonat. Trong bước cuối cùng, phản ứng hoạt hóa liên kết C-H của amit có công thức (**XX**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**XXI**).

Phương pháp I

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXVII**) được điều chế theo **Phương pháp I**.

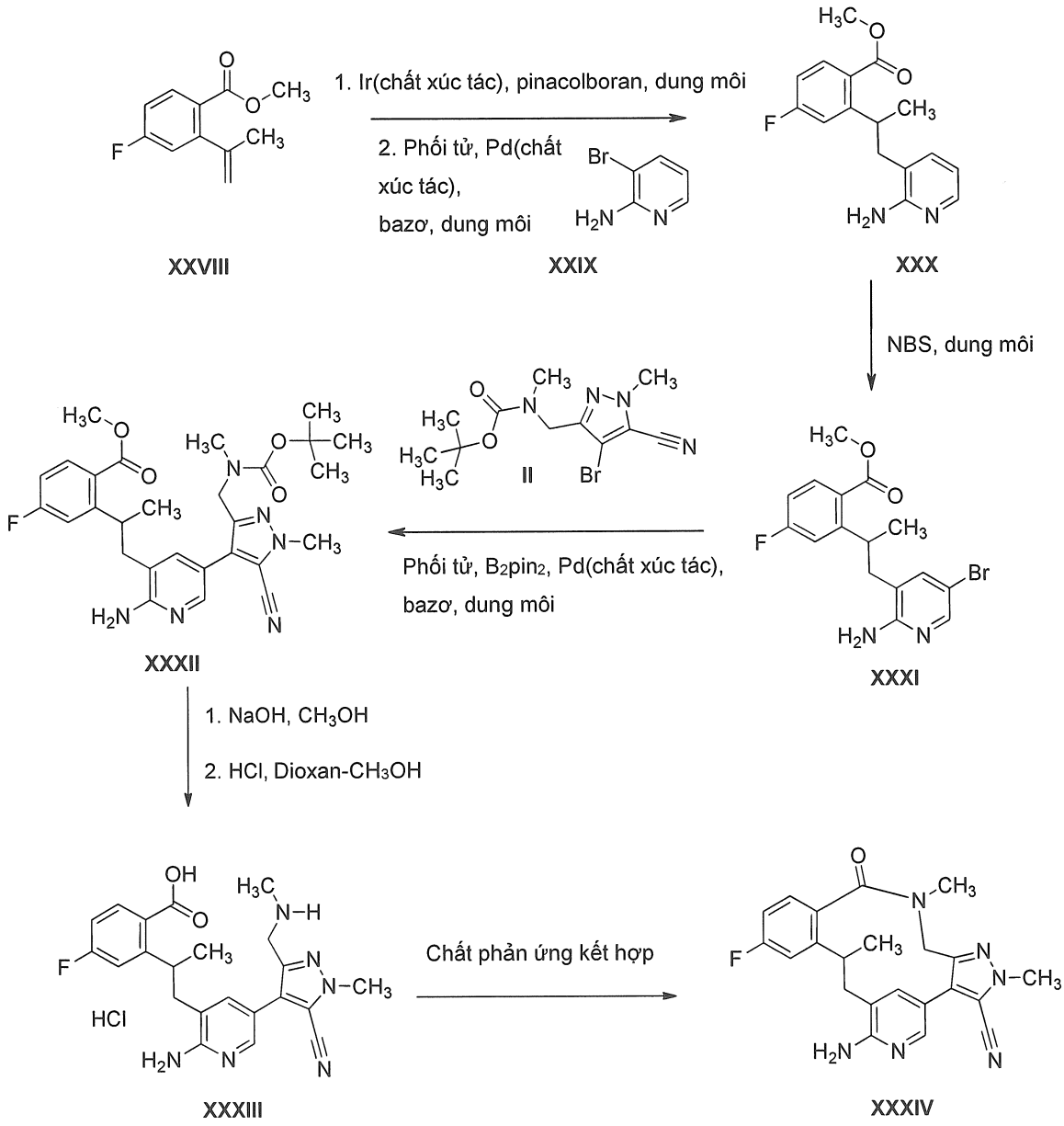


Hợp chất aryl halogenua có công thức (**XXII**) có thể được kết hợp với axit boronic có công thức (**XXIII**) bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki để thu được hợp chất có công thức (**XXIV**). Nhóm bảo vệ BOC có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl hoặc TFA để thu được hợp chất có công thức (**XXV**), và nhóm este của hợp chất có công thức (**XXV**) có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ thích

hợp, như natri hydroxit, để tạo ra hợp chất có công thức (**XXVI**). Cuối cùng, có thể tạo lactam bằng cách sử dụng chất phản ứng kết hợp thích hợp như HATU để thu được hợp chất có công thức (**XXVII**).

Phương pháp J

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXXIV**) được điều chế theo **Phương pháp J**.

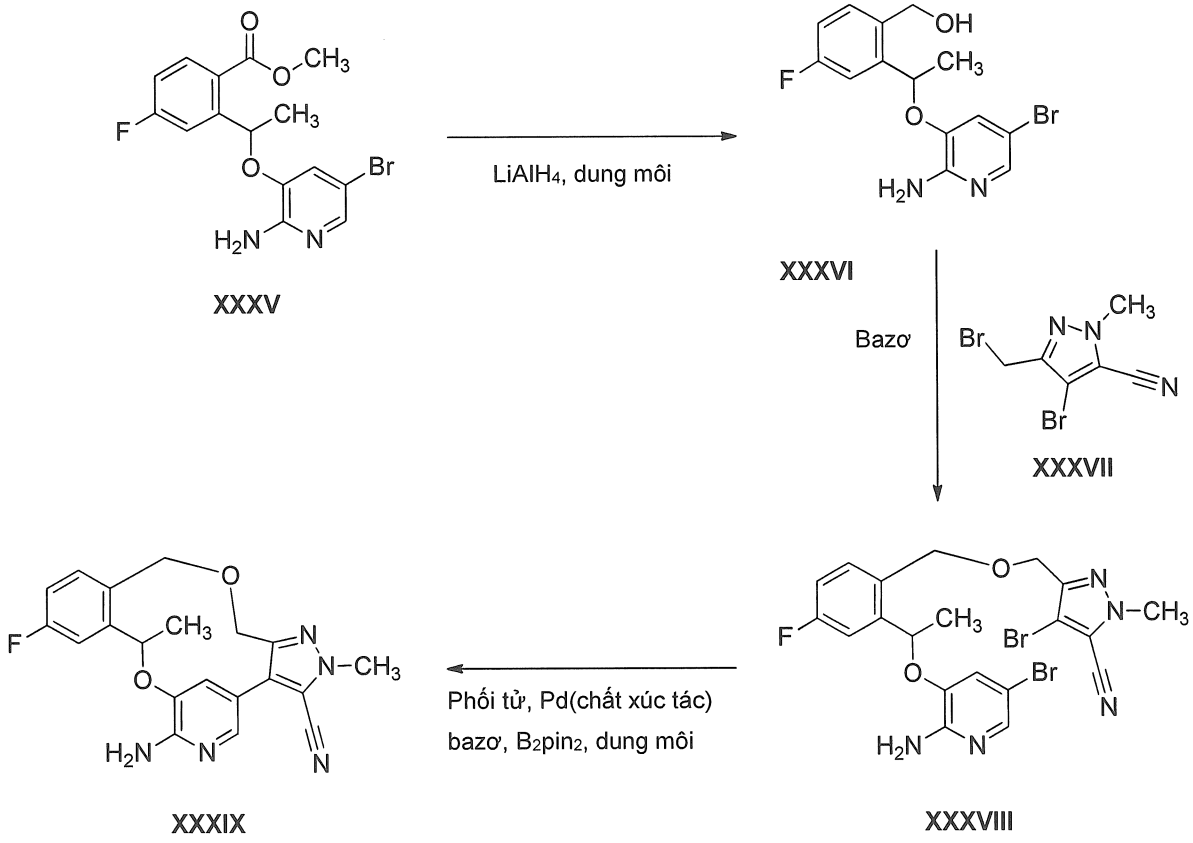


Quá trình tạo hợp chất hữu cơ-boran chọn lọc vùng của alken có công thức (**XXVIII**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng pinacol boran, và chất xúc tác thích hợp. Hợp chất boronat tạo ra có thể được kết hợp trực tiếp với aryl halogenua có công thức (**XXIX**) bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki để thu được hợp chất

có công thức (**XXX**). Phản ứng halogen hóa chọn lọc vùng của hợp chất có công thức (**XXX**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng như NBS để thu được hợp chất có công thức (**XXXI**).Hợp chất aryl halogenua có công thức (**XXXI**) có thể được kết hợp với aryl halogenua có công thức (**II**) bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki, trong đó axit boronic được tạo ra tại chỗ phản ứng với hợp chất aryl halogenua để thu được hợp chất có công thức (**XXXII**). Nhóm este của hợp chất có công thức (**XXXII**) có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, như natri hydroxit và sau đó không cần tinh chế, nhóm bảo vệ BOC có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl hoặc TFA để thu được hợp chất có công thức (**XXXIII**). Cuối cùng, có thể tạo lactam bằng cách sử dụng chất phản ứng kết hợp thích hợp như HATU để thu được hợp chất có công thức (**XXXIV**).

Phương pháp K

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XXXIX**) được điều chế theo **Phương pháp K**.



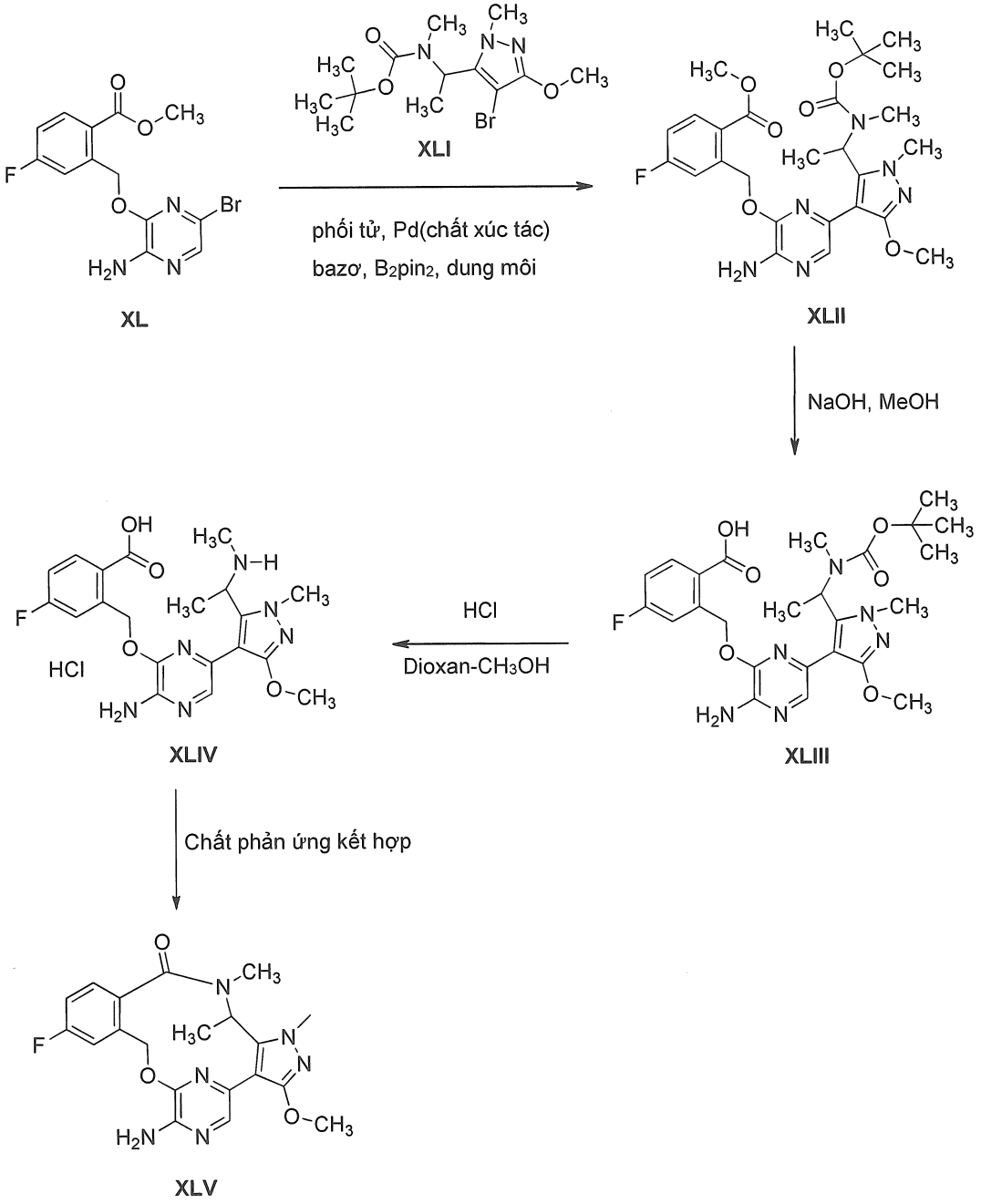
XXXV **XXXVI** **XXXVII** **XXXVIII** **XXXIX**

Phản ứng khử este có công thức (**XXXV**) thành rượu có công thức (**XXXVI**) có thể được thực hiện bằng chất khử như LAH. Sự tạo liên kết ete giữa rượu có công thức (**XXXVI**) và aryl halogenua có công thức (**XXXVII**) có thể xảy ra trung gian bởi bazơ

như NaH. Hợp chất aryl dihalogenua có công thức (**XXXVIII**) có thể được kết hợp theo kiểu nội phân tử bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki, trong đó axit boronic tạo ra tại chỗ được tạo ra khi một nhóm halogenua phản ứng với một nhóm halogenua khác trong phân tử để thu được hợp chất có công thức (**XXXIX**).

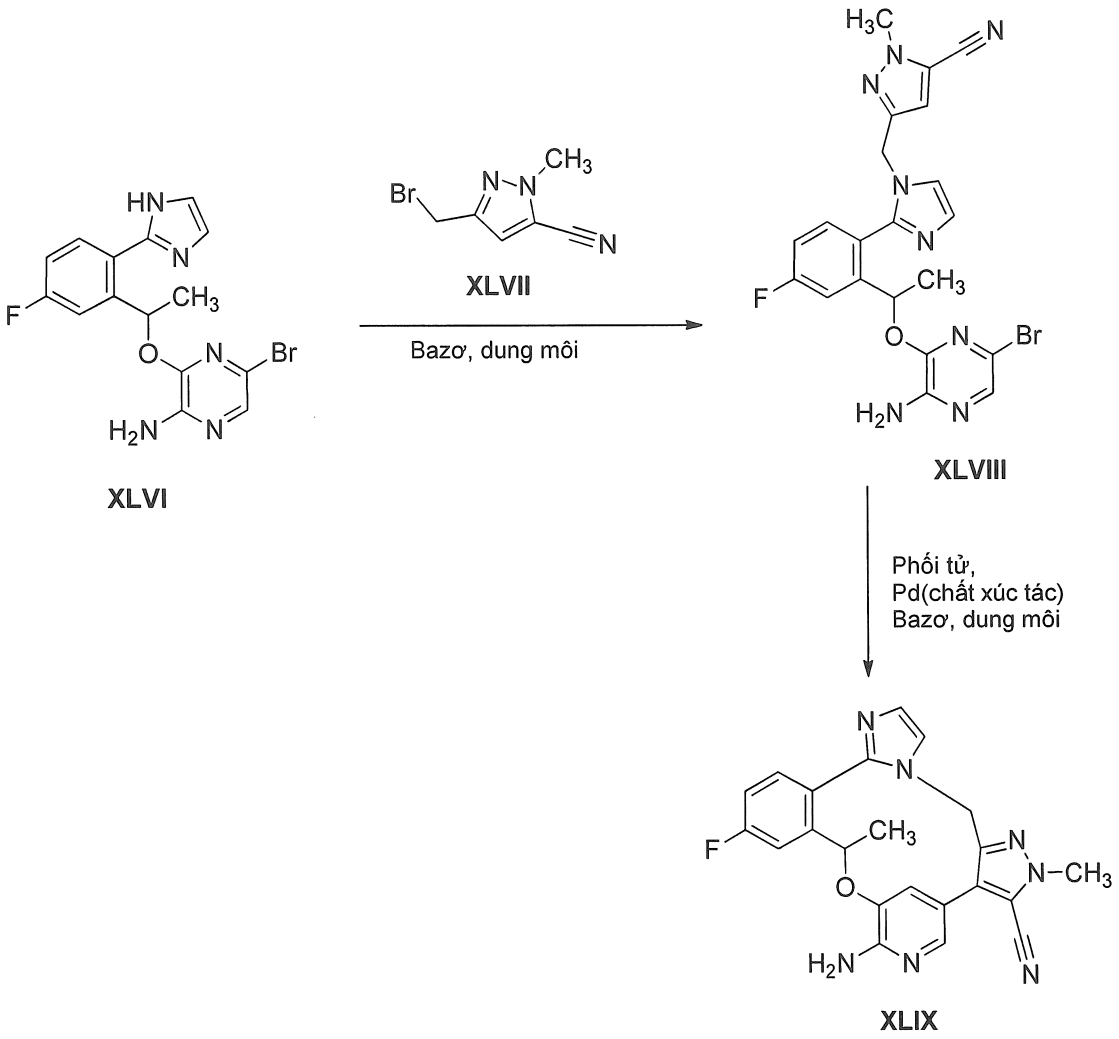
Phương pháp L

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XLV**) được điều chế theo **Phương pháp L**.



Phương pháp M

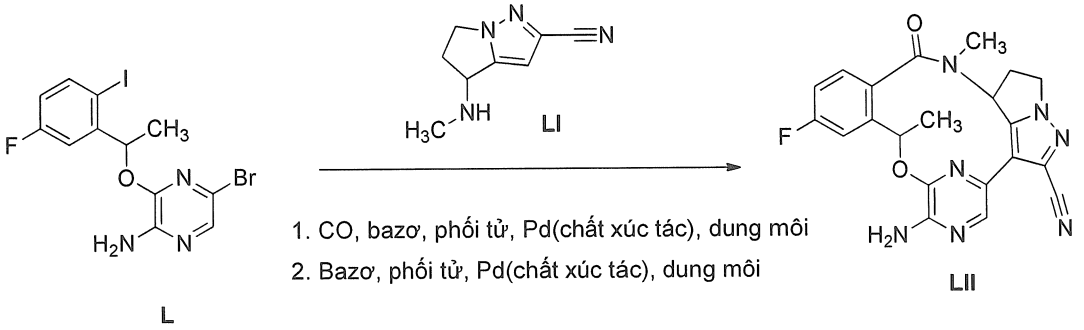
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**XLIX**) được điều chế theo **Phương pháp M**.



Imidazol đối xứng có công thức (**XLVI**) có thể được alkyl hóa bằng hợp chất benzylic halogenua có công thức (**XLVII**) với sự có mặt của bazơ thích hợp như K_2CO_3. Trong bước cuối, phản ứng hoạt hóa liên kết C-H của amit có công thức (**XLVIII**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**XLIX**).

Phương pháp N

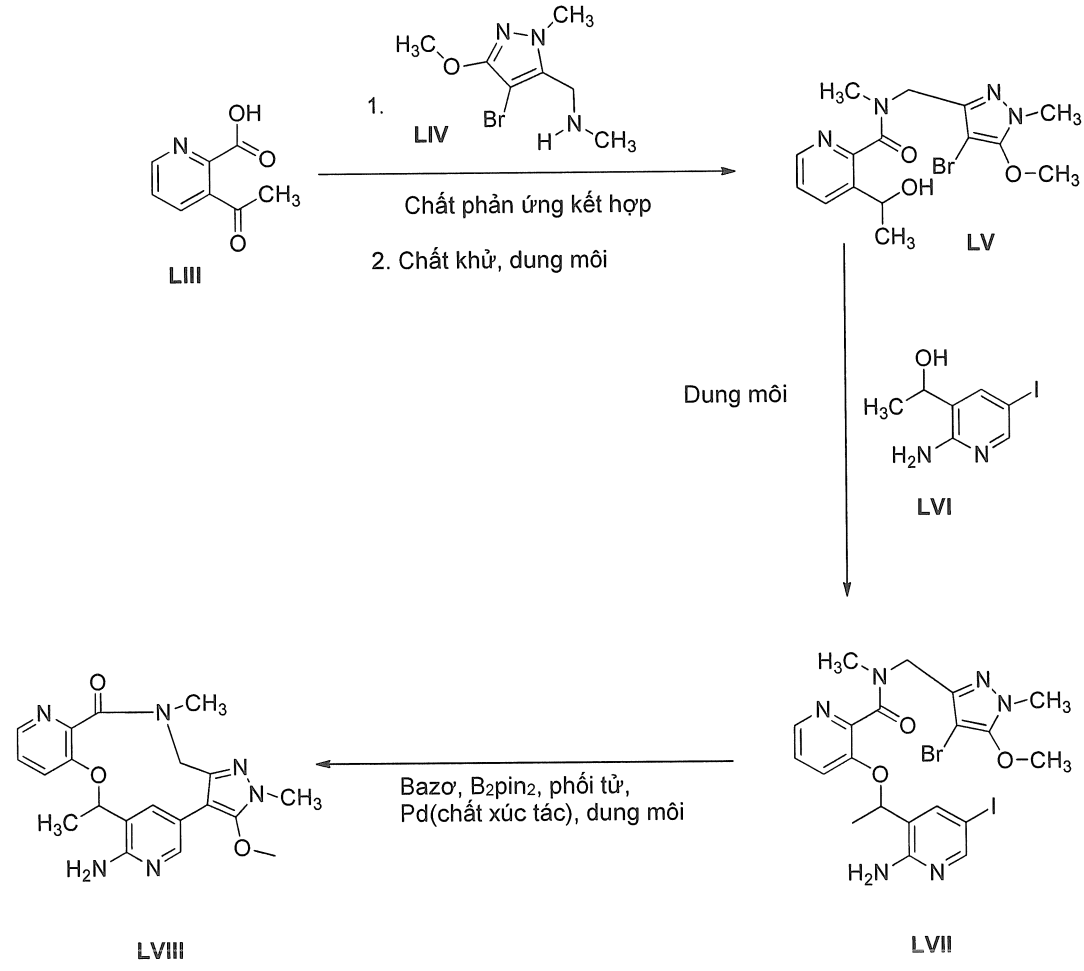
Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**LII**) được điều chế theo **Phương pháp N**.



Trong bước thứ nhất của quy trình hai bước, quá trình carboamit hóa chọn lọc vùng aryl dihalogenua có công thức (**L**) có thể được thực hiện bằng hợp chất amin hai vòng có công thức (**LII**) với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ. Trong bước thứ hai, phản ứng hoạt hóa liên kết C-H của amit có công thức (dạng thô hoặc đã được tinh chế) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ để thu được hợp chất vòng lớn có công thức (**LII**).

Phương pháp O

Theo phương pháp điều chế chung, các hợp chất có công thức chung (**LVIII**) được điều chế theo **Phương pháp N**.



Phản ứng tạo liên kết amit giữa axit có công thức (**LIII**) và amin có công thức (**LIV**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất kết hợp thích hợp, như HATU. Sau đó, phản ứng khử nhóm chức axetophenon thành rượu có công thức (**LV**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng như $NaBH_4$. Sự tạo liên kết ete giữa hợp chất có công thức (**LV**) và rượu có công thức (**LVI**) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng như phản ứng Mitsunobu để thu được hợp chất có công thức (**LVII**). Hợp chất aryl dihalogenua có công thức (**LVII**) có thể được kết hợp theo kiểu nội phân tử bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki, trong đó axit boronic được tạo ra tại chỗ khi một một nhóm halogenua phản ứng với một nhóm halogenua khác trong phân tử để thu được hợp chất có công thức (**LVIII**).

Đối với một số bước của quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây, có thể cần bảo vệ nhóm chức có khả năng phản ứng mạnh nhưng không muốn cho phản ứng, và vì thế cần loại bỏ nhóm bảo vệ này. Trong trường hợp này, gốc bảo vệ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Cụ thể, phương pháp bảo vệ và loại nhóm bảo vệ như được mô tả trong tài liệu: T.W. GREENE, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) hoặc P. J. Kocienski, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994, có thể được sử dụng.

Tất cả các phản ứng và quá trình điều chế chất ban đầu mới để sử dụng trong các phương pháp nêu trên là chất phản ứng thông thường và thích hợp và điều kiện phản ứng phù hợp với tính năng hoặc việc điều chế chúng cũng như quy trình tách sản phẩm mong muốn sẽ được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ dựa vào tài liệu chuyên ngành và các ví dụ và ví dụ điều chế ở đây. Các hợp chất theo sáng chế cũng như hợp chất trung gian để điều chế chúng có thể được tinh chế theo các phương pháp khác nhau đã biết rõ, như kết tinh hoặc sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ điều chế và ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế nhưng không làm giới hạn phạm vi sáng chế. Tất cả các nguyên liệu là có bán trên thị trường hoặc được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Tất cả nhiệt độ được tính theo °C. Phương pháp sắc ký cột nhanh được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel Merck 60 (9385). Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography: TLC) được thực hiện trên tấm silicagel Merck 60 (5729). "R_f" là khoảng cách di chuyển bởi hợp chất chia cho

khoảng cách di chuyển bởi dung môi về phía trước trên tấm sắc ký TLC. Điểm nóng chảy được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Gallenkamp MPD350 và chưa được hiệu chỉnh. Phổ NMR được thực hiện bằng cách sử dụng phổ kế NMR Varian-Unity Inova 400 MHz hoặc phổ kế NMR Varian Mercury 400 MHz. Phương pháp đo phổ khối được thực hiện bằng cách sử dụng phổ khối kế phun electron bốn cực đơn Finnigan Navigator hoặc phổ khối kế Finnigan aQa APCI.

Khi nói rằng các hợp chất được điều chế theo cách được mô tả đối với Ví dụ điều chế hoặc Ví dụ trước đó, chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng thời gian phản ứng, số đương lượng của các chất phản ứng và nhiệt độ phản ứng có thể được thay đổi đối với mỗi phản ứng cụ thể, và có thể cần hoặc mong muốn sử dụng điều kiện xử lý hoặc tinh chế khác nhau.

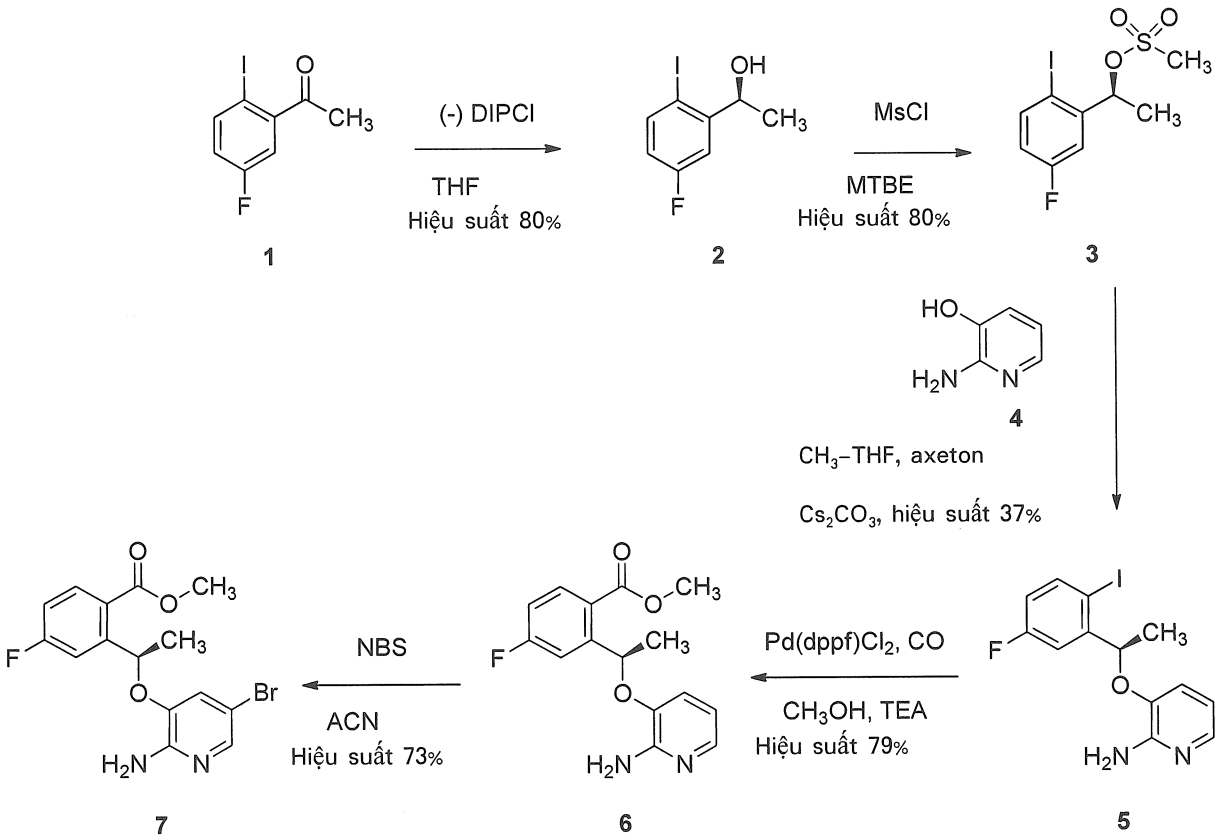
Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế sau đây, trong đó các ký hiệu viết tắt và định nghĩa sau được sử dụng:

“Et" để chỉ etyl, “Ac” để chỉ axetyl, “Me” để chỉ metyl, "Ph" để chỉ phenyl, “Boc”, “BOC”, “t-Boc”, hoặc “t-BOC” để chỉ tert-butoxycarbonyl, "EtOAc" để chỉ etyl axetat, “TEA”, "NEt_3" hoặc “Et_3N” để chỉ trietylamin, "THF" để chỉ tetrahydrofuran, "MeTHF" để chỉ metyltetrahydrofuran, "MeOH" để chỉ metanol, "DMSO" để chỉ dimetylsulfoxit, “$CDCl_3$” để chỉ clorofom đơteri hóa, “TBME” hoặc "MTBE" để chỉ metyl t-butyl ete, "DMF" để chỉ dimetyl formamit, “DMAP” để chỉ 4-dimetylaminopyridin, “dppf” để chỉ diphenylphosphino feroxen, “DME” để chỉ etylen glycol dimetyl ete, “TLC” để chỉ sắc ký lớp mỏng, “SFC” để chỉ sắc ký chất lỏng siêu tới hạn, “DCM” hoặc “CH_2Cl_2” để chỉ metylen clorua, “Et_2O” để chỉ dietyl ete, “LC-MS” hoặc “LCMS” để chỉ phổ khối-sắc ký lỏng, “MS” để chỉ phổ khối, “NBS” để chỉ N-bromosucxinimit, “MeCN” hoặc “CH_3CN” để chỉ axetonitril, “nước muối” để chỉ dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, “HATU” để chỉ 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, “APCI” để chỉ phương pháp ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển, “CD_3OD” để chỉ metanol đơteri hóa, “$(CD_3)_2SO$” để chỉ dimetyl sulphoxit đơteri hóa, “δ” để chỉ độ dịch chuyển hóa học, “d” để chỉ đỉnh đôi, “DAD” để chỉ bộ phát hiện mảng điôt, “ESCI” để chỉ phương pháp ion hóa hóa học phun electron, “HPLC” để chỉ sắc ký lỏng cao áp, “LRMS” để chỉ phổ khối phân giải thấp, “M” để chỉ mol, “m” để chỉ đa đỉnh, “MHz” để chỉ megahéc, “ml” để chỉ mililit, “µl” để chỉ microlit, “mmol” để chỉ milimol, “mol” để chỉ mol, “NMR” để chỉ cộng

hưởng từ hạt nhân, "q" để chỉ đỉnh bốn, "Rt" để chỉ thời gian lưu, "s" để chỉ đỉnh đơn, "t" để chỉ đỉnh ba, "TFA" để chỉ axit trifloaxetic, "MeMgBr" để chỉ metyl magie bromua, "DMSO-d_6" để chỉ dimetylsulfoxit đơteri hóa, "DiBAL" hoặc "DIBAL-H" để chỉ diisobutylnhôm hydrua, "CH_3I" để chỉ metyl iodua, "ppm" để chỉ phần triệu, "mCPBA" để chỉ axit meta-cloperoxybenzoic, "DIPCl" để chỉ β-clodiisopinocamphenylboran (DIP-Clorua®), "N_2" để chỉ khí nitơ, "MeI" để chỉ metyl iodua, "NBS" để chỉ N-bromosucxinimit", "NIS" để chỉ N-iodosucxinimit, "DIAD" để chỉ diisopropyl azodicarboxylat, "DCE" để chỉ 1,2-dicloetan, "HOBt" để chỉ hydroxybenzotriazol, "EDCl" để chỉ 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, "CDI" để chỉ 1,1'-carbonyldiimidazol, "DMS" để chỉ dimetyl sulfua, "DIEA", "DIPEA" hoặc "bao Hunig" để chỉ *N*,*N*-diisopropyletylamin, "MsCl" để chỉ metansulfonyl clorua, "AIBN" để chỉ azobisisobutyronitril, "cataCXium" để chỉ di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin, "HATU" để chỉ 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat, "AgOTf" để chỉ muối bạc của axit triflometansulfonic, "TFAA" để chỉ axit trifloaxetic, "cột SCX" để chỉ cột trao đổi cation mạnh, và "DMAc" để chỉ dimetylaxetamit.

Điều chế hợp chất trung gian

Điều chế (*R*)-metyl 2-(1-((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)etyl)-4-flobenzoat có công thức (7).



Bước 1

Dung dịch chứa (-)-DIPCl (57,1g, 178mmol) trong THF (100ml) được làm lạnh tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -30°C. Tiếp đó, dung dịch chứa hợp chất có công thức **1** (31,3g, 119mmol) trong THF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu bổ sung (trong 30 phút). Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ -30°C và một phần (-)-DIPCl nữa (38,0g, 119mmol) được bổ sung vào. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan lại trong MTBE (200ml). Dung dịch chứa dietanolamin có công thức (31g, 296mmol) trong etanol/THF (15ml/30ml) được bổ sung bằng phễu bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá. Sự tạo ra chất kết tủa màu trắng được quan sát. Huyền phù thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ, tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ môi trường, lọc và nước cái được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong heptan/EtOAc (theo tỷ lệ 7:3, 200ml) và lọc lại. Quá trình này được lặp lại cho đến khi không thể quan sát được chất rắn sau khi chất lỏng được cô. Dầu màu vàng thu

được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: xyclohexan/EtOAc- 99:1 đến 96:4). Dầu không màu tạo ra được tinh chế tiếp bằng cách kết tinh lại bằng heptan để thu được rượu là hợp chất có công thức **2** dưới dạng tinh thể màu trắng (25g, hiệu suất 80%, độ tinh khiết 99% và lượng dư chất đồng phân đối ảnh 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,74 (ddd, 1H), 4,99 - 5,04 (m, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,44 (d, 3H). LCMS-ES: Không ion hóa, độ tinh khiết 99%. GC không đối xứng (cột CP-Chirasil-DexnCB): lượng dư chất đồng phân đối ảnh 96%; Rt (chất đồng phân đối ảnh thứ yếu) 17,7 phút và Rt (chất đồng phân đối ảnh chủ yếu) 19,4 phút.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **2** (22g, 83mmol) trong MTBE (350ml) được làm lạnh trong bể nước đá và trietylamin có công thức (23ml, 166mmol), sau đó mesyl clorua (9,6ml, 124mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Nước cái được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **3** (35g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,64 (d, 3H). LCMS-ES không ion hóa.

Bước 3

Huyền phù chứa Cs_2CO_3 (65g, 201mmol) và hợp chất có công thức **4** (13,3g, 121mmol) trong CH_3-THF (600ml) và axeton (300ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp đó gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trước khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **3** (34,4g, 80mmol) trong CH_3-THF (300ml) bằng phễu bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 80°C trong 24 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng MTBE, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, phần cặn này được rửa giải bằng xyclohexan/EtOAc (9:1 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **5** (14,3g, hiệu suất 39%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn này được kết tinh lại bằng heptan/EtOAc để thu được hợp chất có công thức **5** (10,8g, hiệu suất 37%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □7,38 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,75 (ddd, 1H), 6,44 - 6,51 (m, 2H), 5,34 - 5,39 (m, 1H), 4,73

(br s, 2H), 1,61 (d, 3H). LCMS-ES *m/z* 359 $[M+H]^+$. HPLC (Chiralpak IC 4,6 x 250 mm): lượng dư chất đồng phân đối ảnh 95%; Rt (chất đồng phân đối ảnh thứ yếu) 10,4 phút; Rt (chất đồng phân đối ảnh chủ yếu) 14,7 phút; dung môi rửa giải: heptan 80%/IPA 20% chứa 0,2% DEA, 0,7ml/phút.

Bước 4

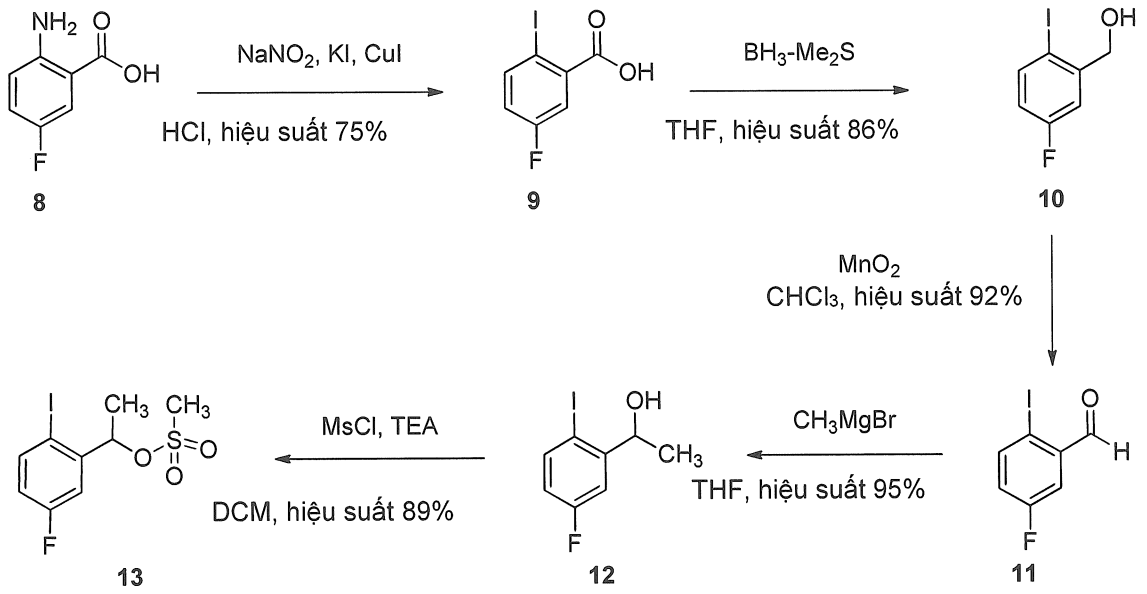
Hợp chất có công thức **5** (20g, 57mmol) được hòa tan trong metanol (300ml), và xử lý lần lượt bằng trietylamin có công thức (15,4ml, 113mmol) và $PdCl_2$(dppf) (4,1g, 5,7mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ, dưới áp suất cacbon monoxit 100 psi (690KPa). LCMS cho thấy sự tiêu thụ chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celit, và nước lọc được làm bay hơi tới khi thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 50% đến 75% etyl axetat trong xyclohexan, để thu được hợp chất tinh khiết có công thức **6** dưới dạng chất rắn màu đỏ gạch (13,0g, hiệu suất 79%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,75 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,00 (ddd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H). LCMS ES *m/z* 291 for $[M+H]^+$.

Bước 5

Hợp chất có công thức **6** (13,0g, 45mmol) được hòa tan trong axetonitril (195ml), và làm lạnh tới nhiệt độ <10°C trong bể nước đá-nước. NBS (7,9g, 45mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh này dưới dạng dung dịch trong axetonitril (195ml), theo dõi nhiệt độ trong hỗn hợp để đảm bảo nhiệt độ không cao hơn 10°C. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. TLC (1:1 xyclohexan/etyl axetat) cho thấy chất ban đầu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, và phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat (400ml), và rửa bằng dung dịch NaOH 2M trong nước (2 x 300ml), và dung dịch natri thiosulfat 10% trong nước (300ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, và làm bay hơi để thu được dầu màu đỏ (17,6 g). Sản phẩm thô được tinh chế bằng silicagel, rửa giải bằng 10% đến 50% etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất có công thức **7** (12,0g, hiệu suất 73%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,74 - 4,81 (br s, 2H), 6,33 (q, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H). LCMS ES *m/z* 369/371 $[M+H]^+$. Cột Chiralpak AD-H (4,6 x 100mm, 5 micron) được rửa giải bằng 10% MeOH (0,1% DEA) trong CO_2 ở áp suất

120 ba (120 x 10^5Pa). Tốc độ dòng 5,0ml/phút để thu được chất đồng phân thứ yếu có Rt= 0,6 phút và chất đồng phân chủ yếu có Rt=0,8 phút (lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%). Góc quay cực: $[\alpha]_d^{20}$ = -92,4° (c=1,5, MeOH).

Điều chế 1-(5-flo-2-iodophenyl)etyl metansulfonat có công thức (11).



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **8** (25g, 0,162mol) trong dung dịch HCl 2N (350ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (11,2g, 0,16mol) trong H_2O (150ml) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0~5°C trong 90 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa kali iodua (53g, 0,32mol) và đồng (I) iodua (15,2g, 0,081mol) trong H_2O (150ml) với nhiệt độ được duy trì ở ~5°C. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó TLC (EtOAc) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô. Phần cặn được pha loãng bằng MTBE (500ml), hồi lưu trong 20 phút, và lọc. Nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **9** dưới dạng chất rắn màu vàng (30g, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **9** (67g, 0,26mol) trong THF khan (500ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa BH_3•SMe_2 (50,9ml, 0,51mol, 1,0M)

trong THF khan (150ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N_2, Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và tiếp đó hồi lưu trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (300ml). Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, và phần cặn được chiết bằng EtOAc (200ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc (50/1 đến 25/1) và thu được hợp chất có công thức **10** dưới dạng chất rắn màu trắng (55g, hiệu suất 86%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 4,57 (d, 2 H), 1,98 (t, 1H).

Bước 3

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **10** (55g, 221mmol) trong $CHCl_3$ (500ml) được bổ sung MnO_2 (115g, 1,33mol), và hỗn hợp này được hồi lưu trong 18 giờ. TLC (ete dầu mỏ : EtOAc = 10 : 1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc, và nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **11** dưới dạng chất rắn màu vàng (50g, hiệu suất 97%).

Bước 4

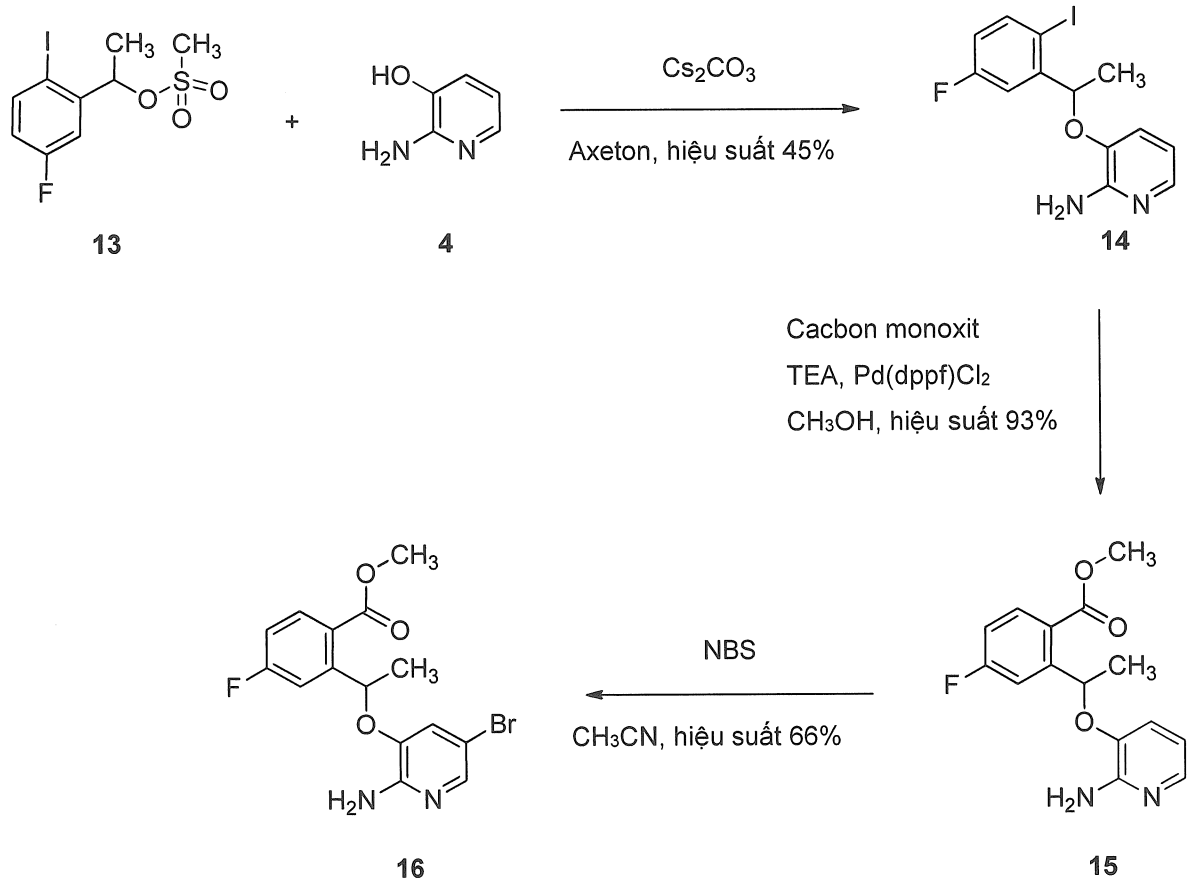
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **11** (50g, 200mmol) trong THF khan (500ml) được bổ sung nhỏ giọt CH_3MgBr (200ml, 600mmol, 3M trong dietyl ete) ở nhiệt độ -60°C trong môi trường N_2, Khi bổ sung hết, hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ nữa. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc 10:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (300ml), và chiết bằng EtOAc (200ml × 3 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không và thu được hợp chất có công thức **12** dưới dạng chất rắn màu vàng (50g, hiệu suất 95%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 4,96 - 4,94 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

Bước 5

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **12** (57g, 0,213mol) và TEA (38,5ml, 0,277mol) trong DCM khan (1 L) được bổ sung nhỏ giọt MsCl (35,7g, 0,213mol) với nhiệt độ được duy trì ở 0°C. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút và tiếp đó hỗn hợp này được để ấm và khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc theo tỷ lệ 10:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N (200ml × 3 lần), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200ml × 3 lần) và nước muối (100ml × 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không và thu được hợp chất có công thức **13** dưới dạng dầu màu vàng (65g, 89% hiệu suất). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 6,82 (1H, td), 5,88 (1H, q), 2,92 (3H, s), 1,64 (3H, d).

Điều chế metyl 2-(1-((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)etyl)-4-flobenzoat có công thức (16).



13 **4** **14** **15** **16**

Bước 1

Huyền phù được khuấy chứa hợp chất có công thức **13** (57g, 0,16mol) và hợp chất có công thức **4** (18,1g, 0,16mol) trong axeton (1 L) được bổ sung Cs_2CO_3 (70g, 0,21mol) theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và tiếp đó khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 18 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc=3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được phần cặn,

phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 3:1) và thu được hợp chất có công thức **14** dưới dạng chất rắn màu nâu (47g, hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,44 - 6,37 (m, 2H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 4,68 (br s, 2H), 1,54 (d, 3H).

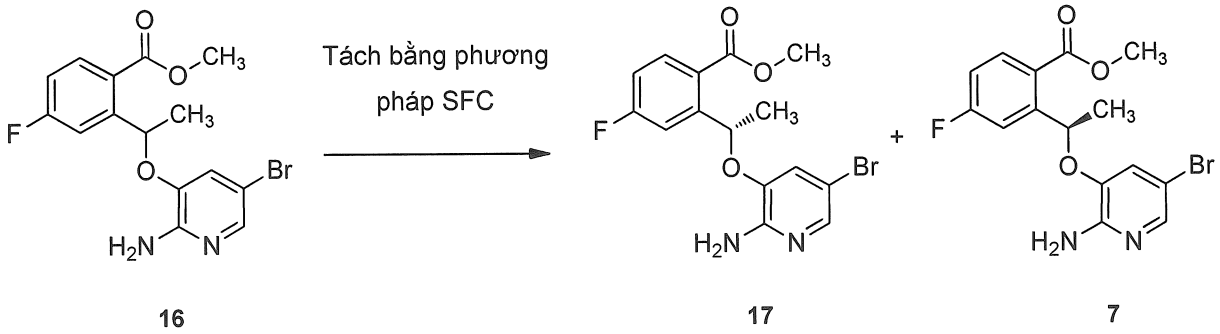
Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **6** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **15** (35,5g, hiệu suất 93%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 6,75 (1H, td), 6,51 - 6,44 (2H, m), 5,36 (1H, q), 4,75 (2H, br s), 1,61 (3H, d).

Bước 3

Quy trình được mô tả trong bước 5 đối với hợp chất có công thức **7** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **16** (29g, hiệu suất 66%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,06 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,03 (1H, td), 6,75 (1H, d), 6,33 (1H, q), 4,76 (2H, br s), 3,96 (3H, s), 1,65 (3H, d). LCMS *m/z* 181 (gốc styren do phân tách ở liên kết ete).

Điều chế (*S*)-metyl 2-(1-((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)etyl)-4-flobenzoat (17) và (*R*)-metyl 2-(1-((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)etyl)-4-flobenzoat có công thức (7).



16 17 7

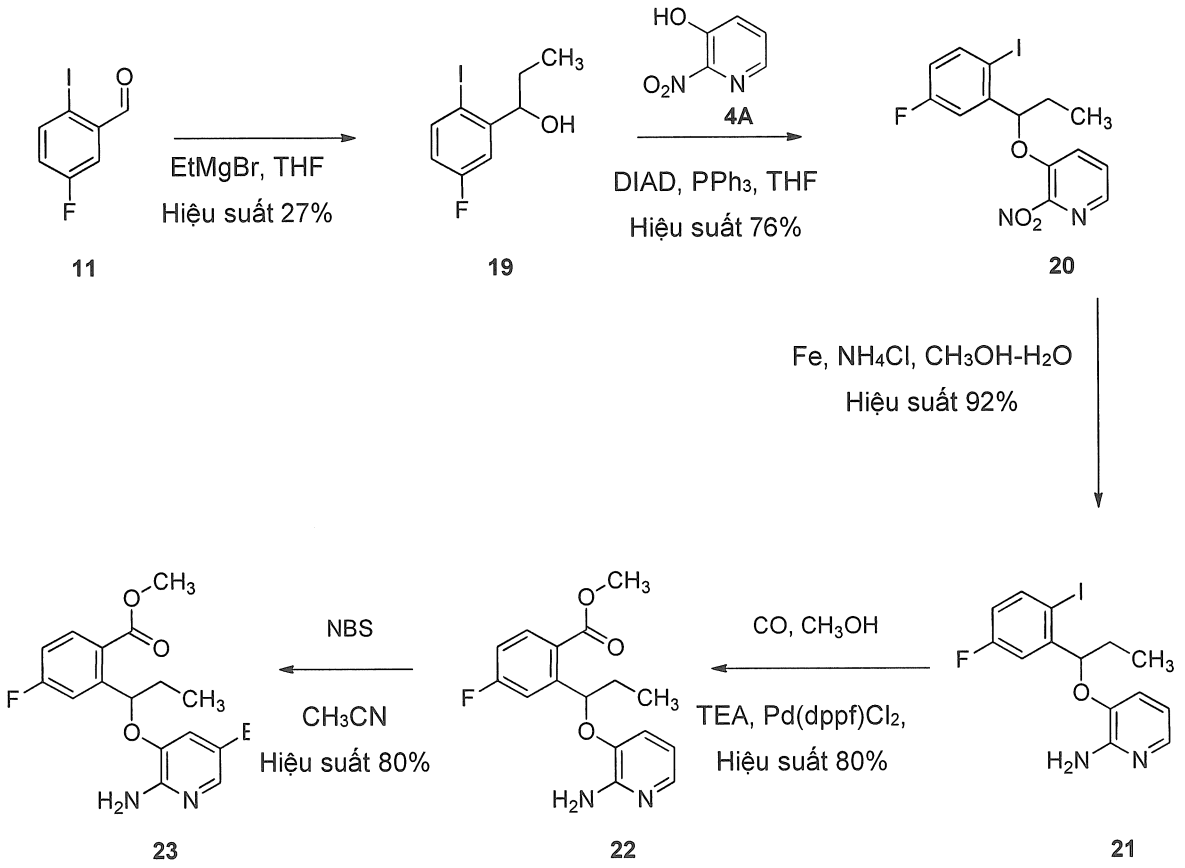
Hợp chất có công thức **16** (24g) được tách bằng cột SFC và thu được hợp chất có công thức **17** (đỉnh 1) (10,6g, hiệu suất 88%) và hợp chất có công thức **7** (đỉnh 2) (10,2g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Cột Chiralpak AD-H (250 × đường kính trong 4,6mm, cỡ hạt 5 micron) được rửa giải bằng 5% đến 40% etanol

(0,05% DEA) trong CO_2 ở tốc độ dòng 2,3ml/phút và thu được thời gian lưu của đỉnh 1 là 4,1 phút và thời gian lưu của đỉnh 2 là 5,8 phút.

Hợp chất có công thức **17 (đỉnh 1):** lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,28 - 6,24 (dd, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,58 (d, 3H). LCMS *m/z* 369/371 $[M+H]^+$. $[\alpha]_d$= +108,0° (c=0,5, MeOH).

Hợp chất có công thức **7 (đỉnh 2):** lượng dư chất đồng phân đối ảnh 100%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,58 (d, 3H). LCMS *m/z* 369/371 $[M+H]^+$. $[\alpha]_d$= -100,0 ° (c=0,5, MeOH).

Điều chế metyl 2-(1-((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)propyl)-4-flobenzoat có công thức (23).



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **11** (40g, 0,16mol) trong THF khan (400ml) được bổ sung nhỏ giọt EtMgBr (320ml, 1M trong THF) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc= 10: 1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung

dịch NH_4Cl bão hòa (200ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (300ml × 2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500ml × 2 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột Biotage (ete dầu mỏ/EtOAc 20:1 đến 10:1) để thu được hợp chất có công thức **19** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (12g, hiệu suất 27%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,72 - 4,70 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

Bước 2

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **19** (11g, 0,039mol), hợp chất có công thức **4A** (5,5g, 0,039mol) và PPh_3 (14g, 0,055mol) trong THF khan (200ml) được bổ sung nhỏ giọt DIAD (11g, 0,055mol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc theo tỷ lệ 10: 1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc 10:1 đến 3:1) để thu được hợp chất có công thức **20** dưới dạng chất rắn màu vàng (12g, hiệu suất 76%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 5,36 - 5,32 (m, 1H), 1,88 - 1,85 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

Bước 3

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **20** (12g, 0,029mol) và Fe (10g, 0,18mol) trong metanol (100ml) và dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (100ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc=1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được dung dịch nước, dung dịch này được chiết bằng EtOAc (150ml x 2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **21** dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (10g, hiệu suất 92%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 - 7,93 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,59 - 6,57 (m, 1H), 6,41 - 6,40 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,24 (t, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

Bước 4

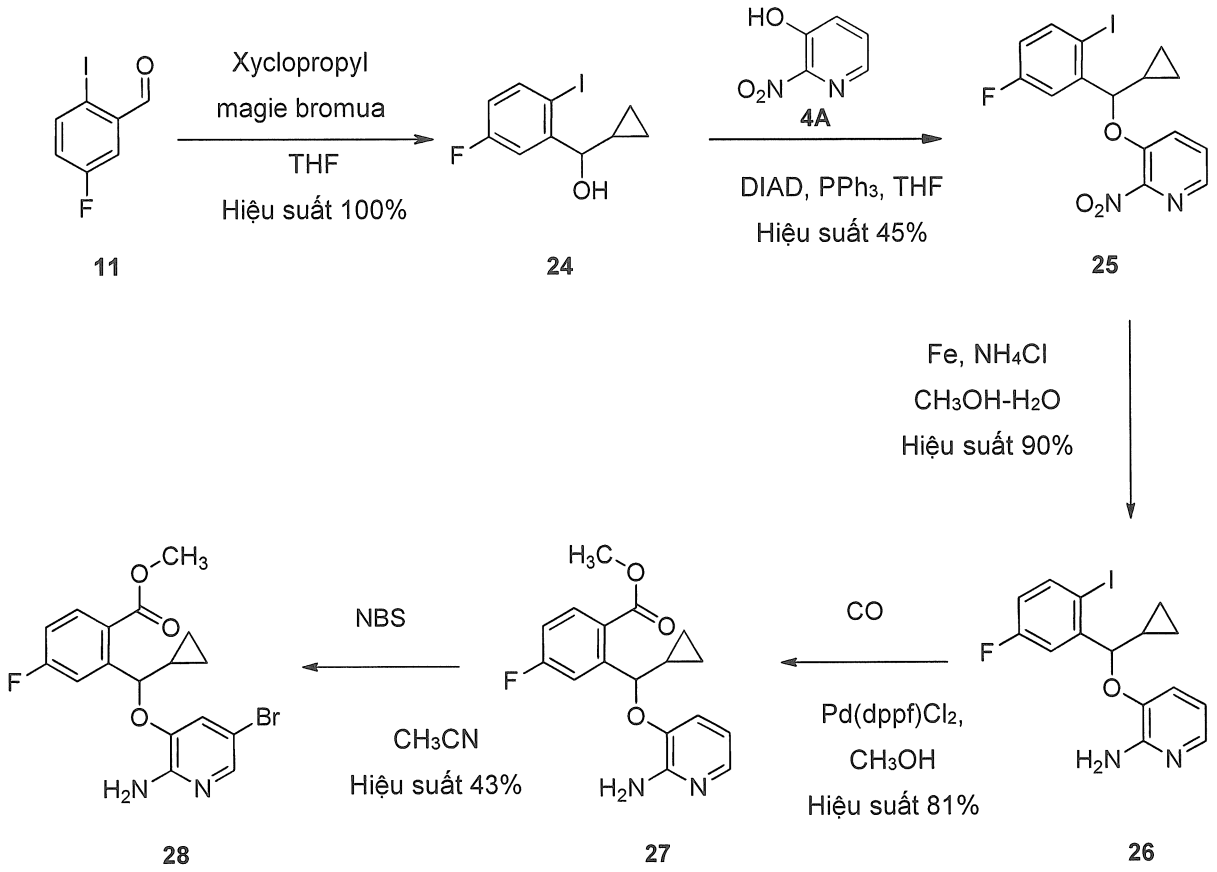
Hỗn hợp của hợp chất có công thức **21** (10g, 0,027mol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,6g, 0,0027mol) và TEA (10ml, 0,08mol) trong metanol (250ml) được bịt kín trong môi

trường CO (2 MPa) ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc=1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, (ete dầu mỏ/EtOAc từ 5:1 đến 2:1) để thu được hợp chất có công thức **22** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,5g, hiệu suất 80%).

Bước 5

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **22** (6,5g, 0,02mol) trong CH_3CN (50ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa NBS (3,8g, 0,02mol) trong CH_3CN (40ml) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (200ml), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 3:1) để thu được hợp chất có công thức **23** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,8g, hiệu suất 76%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,09 - 6,06 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,02 - 096 (m, 3H). LCMS *m/z* 383/385 $[M+H]^+$.

Điều chế metyl 2-(((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)(xyclopropyl)metyl)-4-flobenzoat có công thức (28).



Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 1 đối với hợp chất có công thức **23** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **24** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (29g, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (dt, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 0,56 - 0,36 (m, 4H).

Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **23** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **25** dưới dạng chất rắn màu vàng (18g, hiệu suất 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 1,38 - 1,19 (m, 1H), 0,71 - 0,56 (m, 4H).

Bước 3

Quy trình được mô tả trong bước 3 đối với hợp chất có công thức **23** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **26** dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (15g, hiệu suất 90%).

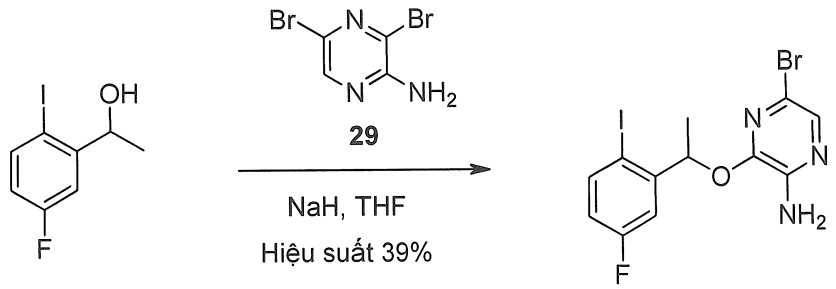
Bước 4

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **23** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **27** dưới dạng chất rắn màu vàng (10g, hiệu suất 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (q, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 6,44 - 6,40 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 0,62 - 0,52 (m, 4H).

efera5

Quy trình được mô tả trong bước 5 đối với hợp chất có công thức **23** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **28** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,3g, hiệu suất 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,90 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,42 - 1,41 (m, 1H), 0,69 - 0,68 (m, 1H), 0,56 - 0,49 (m, 3H). LCMS *m/z* 395/397 $[M+H]^+$.

Điều chế 5-bromo-3-(1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy)pyrazin-2-amin có công thức (30).

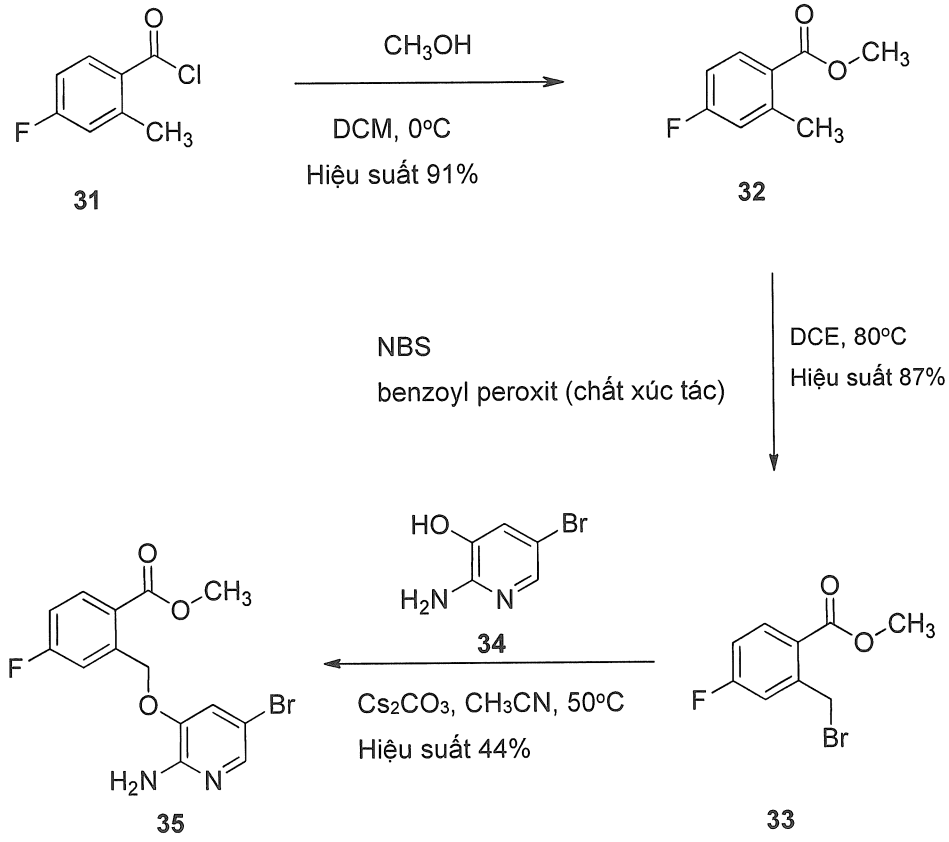


12 **30**

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **12** (17,8g, 67,9mmol) trong THF khan (350ml) được bổ sung NaH (2,7g, 67,9mmol, 60% trong dầu) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **29** (17,1g, 67,9mmol) trong THF khan (150ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 18 giờ. LCMS cho thấy 90% rượu ban đầu đã được tiêu thụ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng hỗn hợp của H_2O (100ml) và EtOAc

(100ml). Hỗn hợp này được lọc, lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (100ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc (30/1 đến 20/1) để thu được hợp chất có công thức **30** dưới dạng chất rắn màu vàng (11,5g, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,8Hz, 1H), 6,65 - 6,71 (m, 1H), 6,10 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (br s, 2H), 1,55 (d, J = 6,4Hz, 3H). LCMS *m/z* 438/440 $[M+H]^+$.

Điều chế metyl 2-(((2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy)metyl)-4-flobenzoat có công thức (35).



Bước 1

Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất có công thức **31** (24,3g, 141mmol) trong DCM (300ml) được bổ sung nhỏ giọt metanol (100ml) trong 20 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong DCM (200ml) và tiếp đó rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (150ml). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong

chân không để thu được hợp chất có công thức **32** dưới dạng dầu không màu (19,5g, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (1H, m), 6,95 - 6,85 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,60 (3H, s). LCMS ES không ion hóa.

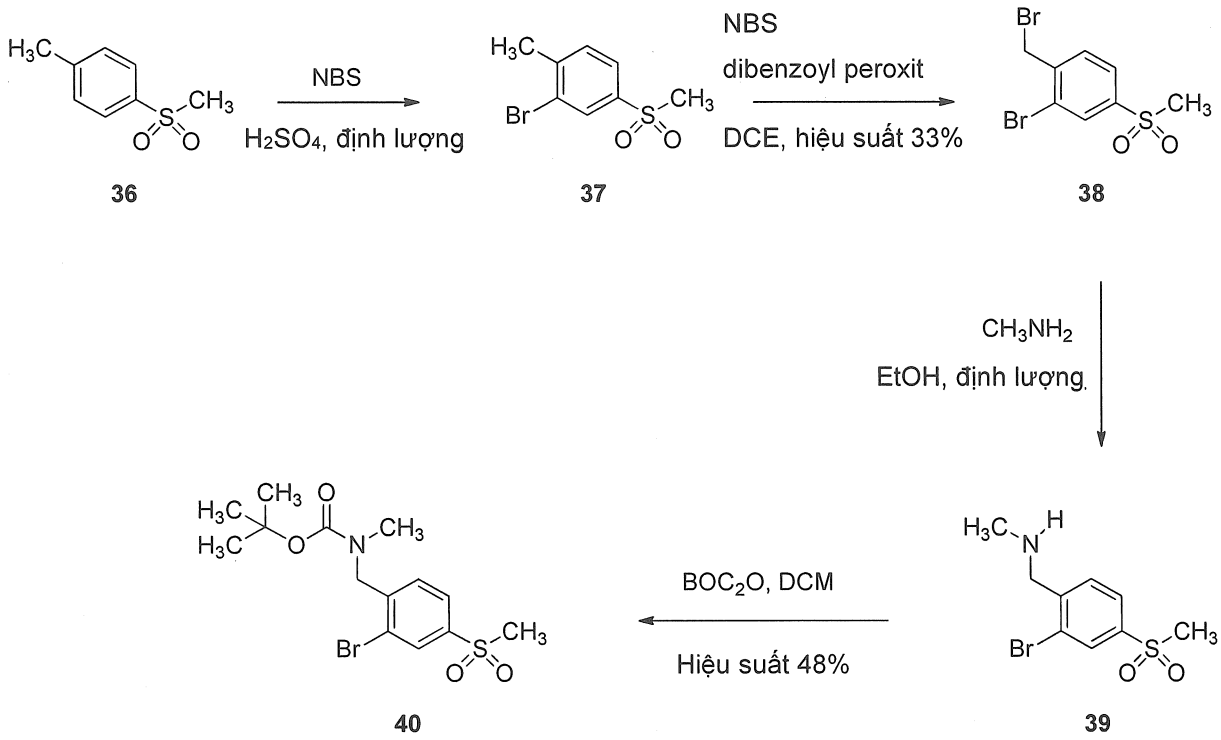
Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **32** (6,3g, 41,4mmol) trong DCE (100ml) được bổ sung NBS (8,1g, 46mmol), sau đó bổ sung lượng có tác dụng xúc tác của benzoyl peroxit (200mg, 0,82mmol). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng MTBE. Nước lọc được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa dung dịch NaOH 2N (150ml) và MTBE (150ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **33** (8,9g, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,10 (1H, m), 4,90 (2 H, s), 3,95 (3H, s).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **33** (15,0g, 61mmol) trong axetonitril (150ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung hợp chất có công thức **34** (10,9g, 58mmol), sau đó bổ sung xesi carbonat (23g, 69mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ trước khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ khoảng 80% lượng axetonitril trước khi phần cặn được phân bố giữa nước (400ml) và etyl axetat (400ml). Hai lớp được tách ra và lớp nước được chiết lại bằng etyl axetat (400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu sẫm. (Lưu ý rằng lớp nước vẫn có màu rất sẫm và chứa chất rắn không tan – hiệu suất có thể bị ảnh hưởng do sản phẩm không tan trong dung môi hữu cơ). Phần cặn rắn được tạo huyền phù trong MTBE (300ml) trong 20 phút và hợp chất có công thức **35** được thu hồi dưới dạng chất rắn màu xám sẫm (11,5g, hiệu suất 52%). Sau đó, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat và xyclohexan (33% EtOAc đến EtOAc nguyên chất) để thu được hợp chất có công thức **35** (9,5g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (1H, m), 7,75 (1 H, s), 7,35 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,05 (1 H, s), 5,50 (2 H, s), 4,75 (1 H, br s), 3,90 (3H, s). LCMS ES *m/z* 355/357 $[M+H]^+$.

Điều chế *tert*-butyl 2-bromo-4-(metylsulfonyl)benzyl(metyl)carbamat có công thức (40).



Bước 1

Hỗn hợp được khuấy của NBS (12,0g, 68mmol), và hợp chất có công thức **36** (10,0g, 58mmol) được bổ sung dung dịch axit sulfuric đặc (50ml). Dung dịch bắt đầu chuyển thành màu xanh lá cây, sau đó duy trì màu vàng nhạt. Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót thận trọng lên nước đá (400ml), và tiếp đó chiết bằng etyl axetat (500ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (2 lần x 300ml), làm khô bằng magie sulfat, và làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **37** dưới dạng chất rắn màu trắng (14,7g, hiệu suất định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,48 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H).

Bước 2

Hợp chất có công thức **37** (10,0g, 40mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (250ml), sau đó bổ sung NBS (7,1g, 40mmol) và dibenzoyl peroxit (970mg, 4,0mmol) theo các phần nhỏ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ, TLC (xyclohexan/etyl axetat=8:2) cho thấy sự tiêu thụ gần hết chất ban đầu, và sự xuất hiệu của đốm nhỏ chất dibrom hóa. Hỗn hợp này được để nguội, pha loãng tới 500ml bằng diclometan, và rửa bằng nước (2 x 250ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, và làm bay hơi để thu được dầu màu vàng. Dầu nhớt này được làm lạnh trong bể nước đá để tạo ra

chất rắn. Nghiền chất rắn này với dietyl ete để thu được hợp chất có công thức **38** (4,4g, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,05 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H). LCMS ES Không ion hóa hợp chất có công thức **11**.

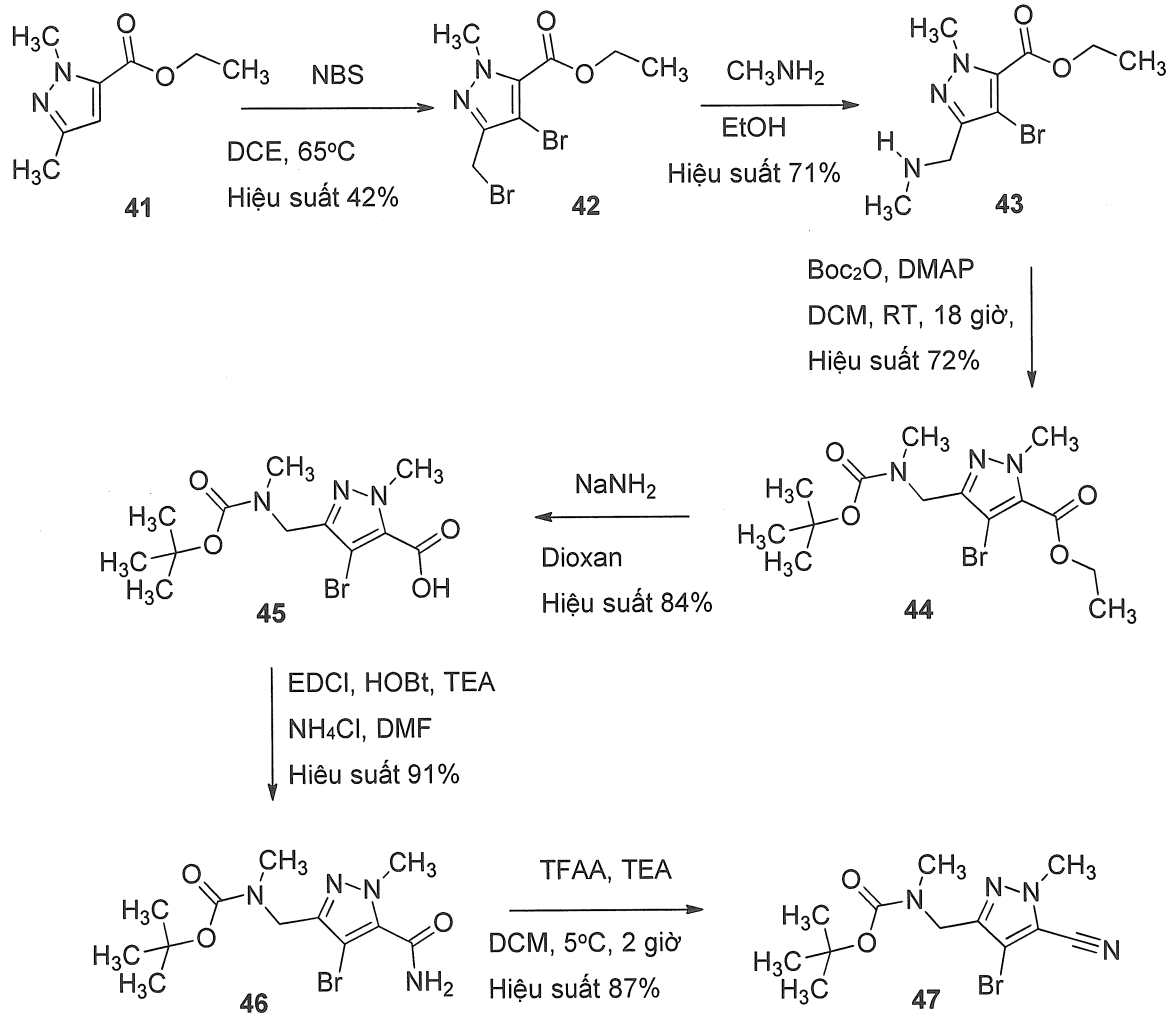
Bước 3

Hợp chất có công thức **38** (4,3g, 13mmol) được hòa tan trong dung dịch metylamin có công thức (dung dịch 33% trong etanol, 100ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. TLC (etyl axetat) và LCMS cho thấy sự tiêu thụ chất ban đầu, và đỉnh chính tương ứng với sản phẩm. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **39** dưới dạng chất rắn màu trắng (3,7g, hiệu suất định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,49 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H). LCMS *m/z* 278/280 $[M+H]^+$.

Bước 4

Hợp chất có công thức **39** (3,7g, 13mmol) được hòa tan trong diclometan (40ml), và hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa di(*tert*-butyl) dicarbonat (3,5g, 16mmol) trong diclometan (35ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Bể nước đá được lấy đi và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LCMS và TLC (1:1 xyclohexan/etyl axetat) cho thấy sự tiêu thụ hợp chất có công thức **12**, nên hỗn hợp phản ứng được pha loãng tới 150ml bằng diclometan, và rửa bằng nước (2 lần x 100ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, và làm bay hơi để thu được dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được tinh chế bằng silicagel, rửa giải bằng gradien 10% đến 20% etyl axetat trong xyclohexan, để thu được hợp chất có công thức **40** (2,4g, hiệu suất 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,36 - 1,52 (br, 9 H, rotame t-Bu), 2,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (d, 1H). LCMS ES *m/z* 378/380 $[M+H]^+$.

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-5-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-(metyl)carbamat có công thức (47).



Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **40** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **42** (4,1g, hiệu suất 42%). TLC (EtOAc/Xyclohexan; 1:10; $KMnO_4$): Rf~0,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,47 (s, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,42 (t, 3H). LCMS ES *m/z* 324/326/328 $[M+H]^+$.

Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 3 đối với hợp chất có công thức **40** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **43** (1,8g, hiệu suất 71%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,39 (q, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 2,62 (d, 3H), 1,41 (t, 3H). LCMS ES *m/z* 276/278 $[M+H]^+$.

Bước 3

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **40** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **44** (1,8g, hiệu suất 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,44 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,82 - 2,79 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (t, 3H). LCMS ES *m/z* 376/378 $[M+H]^+$ và 276/278 $[M-BOC]^+$.

Bước 4

Hợp chất có công thức **44** (4g, 11mmol) được hòa tan trong dioxan (43ml). Natri amit có công thức (1g, 27mmol) được bổ sung theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Chất này được tạo huyền phù trong EtOAc (100ml) và rửa bằng dung dịch axit xitric 5% (100ml). Pha hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước (100ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức **45** dưới dạng gôm màu vàng (3,1g, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,27 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 348/350 $[M+H]^+$ và 248/250 [M-BOC]+.

Bước 5

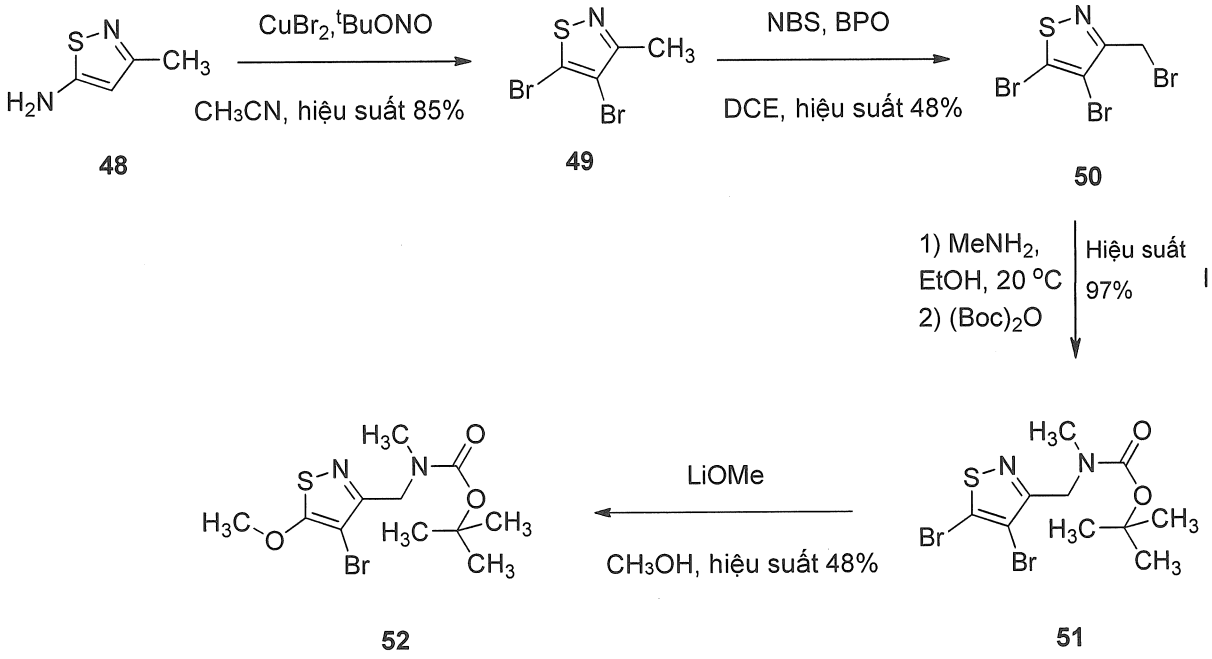
Hợp chất có công thức **45** (3g, 8,6mmol) được hòa tan trong DMF (43ml, 0,2 M). HOBt (1,2g, 8,6mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung amoni clorua (0,9g, 17,2mmol). EDCI (2,5g, 13mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung TEA (2,4ml, 17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng (8,0g). Phần cặn này được hòa tan trong EtOAc (75ml). Pha hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa, 70ml) và tiếp đó rửa bằng nước muối (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức **46** dưới dạng dầu màu vàng sẫm (2,7g, hiệu suất 91%). Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,81 (br s, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 347/349 $[M+H]^+$ và 247/249 $[M-BOC]^+$.

Bước 6

Hợp chất có công thức **46** (2,7g, 7,9mmol) được hòa tan trong DCM (80ml, 0,1M). TEA (3,3ml, 23,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ -5°C. Anhydrit trifloaxetic (2,2ml, 15,8mmol) trong DCM (15ml) được bổ

sung nhỏ giọt trong 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng sẫm. Phần cặn này được pha loãng trong DCM (100ml), rửa bằng dung dịch axit xitric 5%, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng sẫm (2,6g). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký đảo pha để thu được hợp chất có công thức **47** dưới dạng dầu màu vàng (2,3g, hiệu suất 87%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,46 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,83 (br s, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 331/329 $[M+H]^+$ và 229/231 $[M-BOC]^+$ là ion chính.

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-5-metoxyisothiazol-3-yl)metyl)(metyl)-carbamat có công thức (52).



48 **49** **50** **51** **52**

Bước 1

Tert-butyl nitrit (47,4g, 0,46mol) được bổ sung từ từ hỗn hợp được khuấy của $CuBr_2$ (103g, 0,46mol) và CH_3CN (900ml) ở nhiệt độ 0°C trong 2 phút. Sau khi khuấy trong 5 phút, muối HCl của hợp chất có công thức **48** (35g, 0,23mol) được bổ sung từng phần dưới dạng chất rắn trong 20 phút. Trong khi bổ sung, sự phát nhiệt nhẹ ở mức 10°C được ghi nhận nhưng giảm nhanh khi thêm hết hợp chất có công thức **48**. Sau khi bổ hết hợp chất có công thức **48**, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khi làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. HCl (dung dịch 1M trong nước, 2,5 L) được bổ sung từ từ kết hợp với khuấy (có hiện tượng sủi bọt và khí NO_2 thoát ra). Hỗn

hợp này được chiết vào dietyl ete (2 lần x 800ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl (dung dịch 1M trong nước, 2 x 1 L), tiếp đó bằng nước muối (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức **49** dưới dạng chất rắn màu vàng/da cam (45g, hiệu suất 76%). TLC: R_f = 0,75 (10% EtOAc trong heptan). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,46 (s, 3H). LCMS ES không phát hiện thấy hiện tượng ion hóa.

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **49** (45g, 175mmol), NBS (47g, 265mmol) và di-benzoyl peroxit (70% trong H_2O, 9,7g, 40mmol) trong DCE (400ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ. TLC (10% DCM trong heptan) cho thấy có khoảng 50% chất ban đầu (R_f = 0,50) và 50% sản phẩm (R_f = 0,55). Một lượng NBS nữa (10g, 56mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc để loại bỏ sucxinimit và nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng dung dịch EtOAc 5% trong heptan để thu được 50g hỗn hợp không tách được bao gồm chất ban đầu có công thức **49** và sản phẩm có công thức **50** và sản phẩm phụ dibromometyl với tỷ lệ khoảng 1 : 2,7 : 1 tương ứng. Hợp chất có công thức **50** được điều chế với hiệu suất 48%. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6,77 (s, 1H, tương ứng với sản phẩm phụ dibromometyl); 4,59 (s, 2H, tương ứng với hợp chất có công thức **31**); 2,55 (s, 3H, tương ứng với chất ban đầu **30**). LCMS ES không ion hóa.

Bước 3

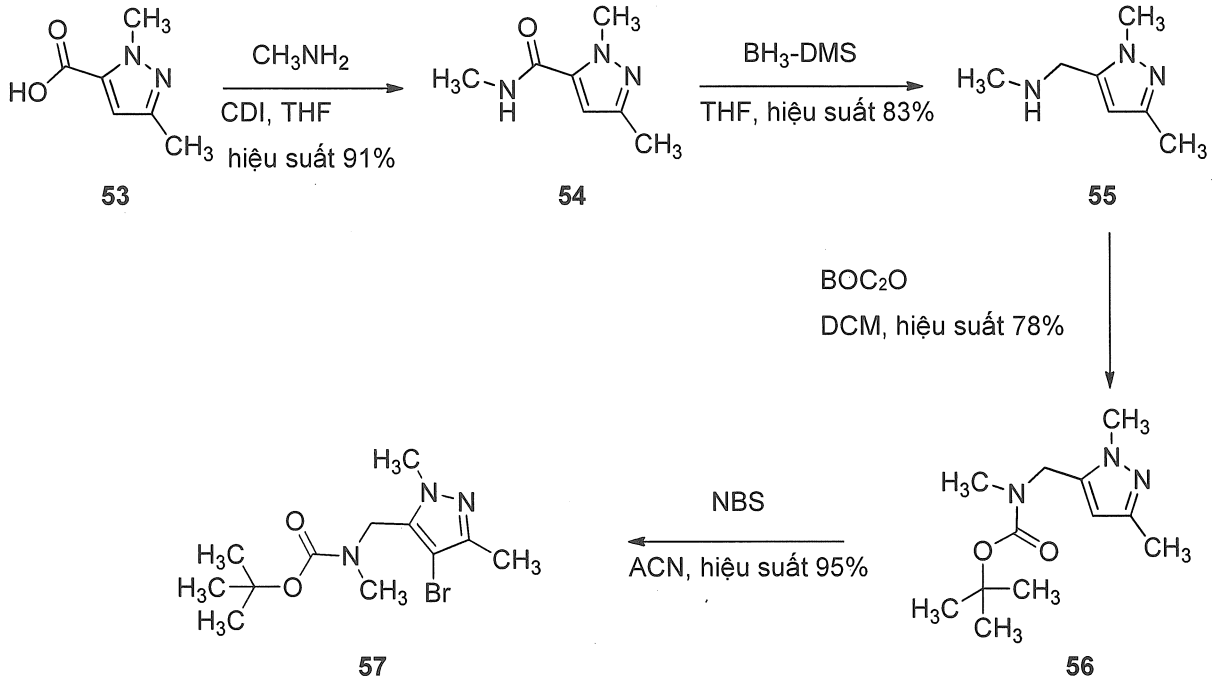
Dung dịch chứa hỗn hợp thu được từ bước 2 (50g, được tính toán để chứa 28g, 83mmol hợp chất tinh khiết có công thức **31**) trong THF (20ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa CH_3NH_2 (33% trong EtOH, 200ml, 2,1mol) pha loãng bằng EtOH bổ sung (200ml) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không tới thể tích khoảng 300ml. Etanol (150ml) được bổ sung và hỗn hợp này lại được cô tới thể tích khoảng 300ml. Dung dịch tạo ra được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và $(BOC)_2O$ (33g, 150mmol) được bổ sung từng phần trong 5 phút (thoát khí CO_2). Sau khi thêm hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 10% EtOAc trong heptan, để thu được hợp chất có công thức **51** dưới dạng

chất rắn màu kem (32g, hiệu suất 97%). TLC (R_f = 0,30, 10% EtOAc trong heptan). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 - 4,60 (m, 2H), 2,90 - 2,99 (m, 3H), 1,35 - 1,55 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 287 ES $[M\text{-Boc}]^+$.

Bước 4

Lithi (40mg, 5,7mmol) được bổ sung thận trọng vào metanol (6ml), kết hợp với khuấy trong bình phản ứng có lắp bộ ngưng tụ hồi lưu. Sau khi lithi được hòa tan, dung dịch chứa hợp chất có công thức **51** (350mg, 0,91mmol) hòa tan trong metanol (2ml) được bổ sung theo một phần và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 20 giờ. TLC (10% EtOAc trong heptan) cho thấy có một vết mới lớn (R_f = 0,20), cùng với khoảng 20% hợp chất có công thức **51** (Rf = 0,30) và vết của hai sản phẩm khác (R_f = 0,25 và đường gốc). Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng (lúc này là huyền phù) được bổ sung vào nước (30ml) và hỗn hợp này được chiết vào EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 10% EtOAc trong heptan, để thu được hợp chất có công thức **52** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (150mg, hiệu suất 48%). TLC: R_f = 0,20 (10% EtOAc trong heptan. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 - 4,55 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 237/239 $[M - Boc]^+$.

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)(metyl)-carbamat có công thức (57).



Bước 1

CDI (2,8g, 17mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất có công thức **53** (2,0g, 14mmol) trong THF (25ml) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được làm ấm tới 50°C kết hợp với khuấy trong 30 phút (có hiện tượng thoát khí). Hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ -10°C và $MeNH_2$ (2M trong THF, 20ml, 40,0mmol) được bổ sung theo một phần. Bể nước đá được lấy đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 100% EtOAc, để thu được hợp chất có công thức **54** (2,0g, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu trong. TLC: R_f = 0,60 (100% EtOAc). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □2,23 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,00 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H). LCMS ES *m/z* 154 $[M+H]^+$.

Bước 2

BH_3·DMS (8,0g, 105mmol) được bổ sung từ từ dung dịch chứa hợp chất có công thức **54** (2,0g, 13,0mmol) trong THF ở nhiệt độ -5°C. Sau khi thêm hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ, trước khi làm nguội và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và dung dịch HCl 6M (30ml) được bổ sung từ từ (xảy ra hiện tượng sủi bọt). Sau khi thêm hết hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút, trước khi làm lạnh

tới 0°C và bazơ hóa bằng NaOH (dung dịch 30% trong nước) tới độ pH=13 (giấy thử độ pH). Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và tiếp đó chiết vào DCM (5 x 40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **55** (1,5g, hiệu suất 83%). TLC: R_f = 0,20 (98% EtOAc và 2% NH_3 7M trong MeOH). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,91 (s, 1H).

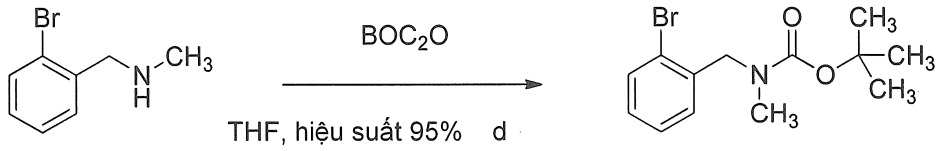
Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **55** (1,5g, 10,7mmol) trong DCM (30ml) được bổ sung $(BOC)_2O$ (3,27g, 15mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 30-50% EtOAc trong xyclohexan, và thu được hợp chất có công thức **56** (2,0g, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu không màu. TLC: Rf = 0,50 (1:1 EtOAc/xyclohexan). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,94 (s, 1H).

Bước 4

Hợp chất có công thức **56** (2,1g, 8,8mmol) được hòa tan trong axetonitril (31ml), natri bicarbonat (0,88g, 10mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. NBS (1,6g, 9,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ ~5°C. LCMS cho thấy sự tiêu thụ hợp chất có công thức **56.** Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, lọc và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. MTBE được bổ sung và chất rắn màu trắng được quan sát và lọc. Nước cái được cô và MTBE lại được bổ sung. Chất rắn màu trắng tạo ra được lọc và nước cái được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat loãng trong nước, nước, tiếp đó rửa bằng nước muối. Dung dịch này được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **57** dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7g, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 318/320 $[M+H]^+$.

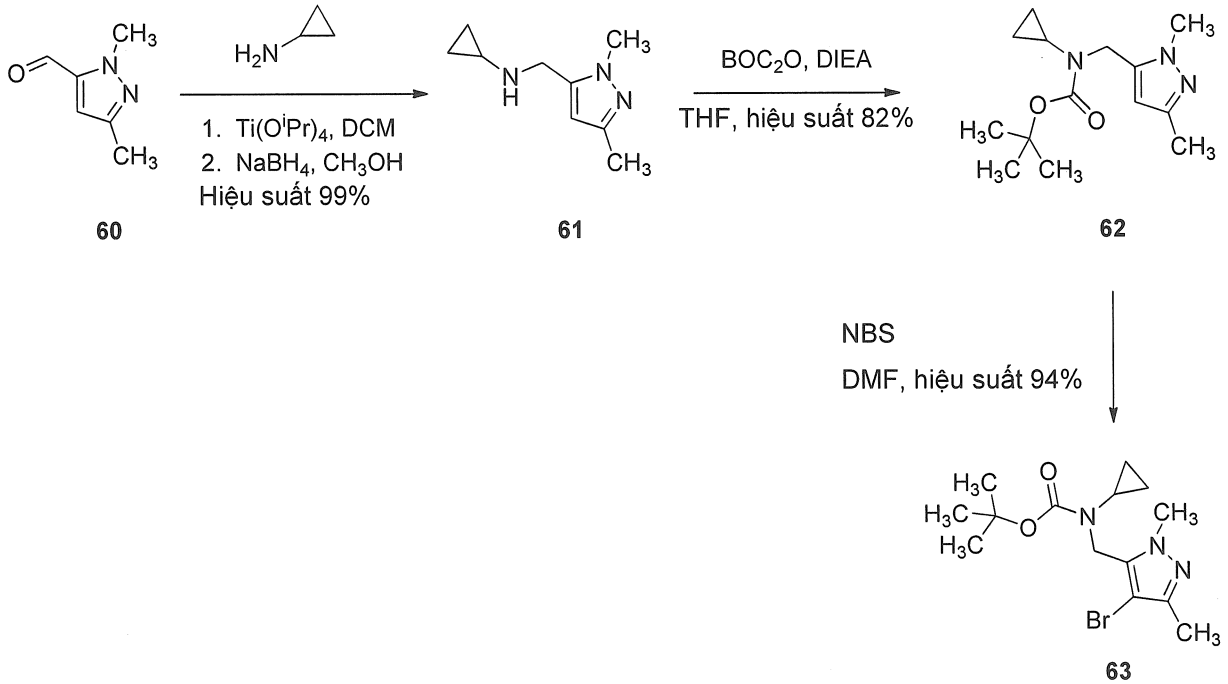
Điều chế *tert*-butyl 2-bromobenzyl(metyl)carbamat có công thức (59).



58 59

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **58** (2,0g, 10,0mmol) và Boc_2O (2,29g, 10,5mmol) trong THF (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 10% EtOAc trong heptan, và thu được hợp chất có công thức **59** dưới dạng dầu không màu (2,8g, hiệu suất 95%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 4,53 (br d, 2 H), 2,87 (br s, 3H), 1,46 (br d, 9 H).

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-(xyclopropyl) carbamat có công thức (63).



60 61 62 63

Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **60** (1,00g, 8,06mmol) trong DCM (80ml) được bổ sung xyclopropyl amin có công thức (0,850ml, 12mmol), tiếp đó bổ sung Ti(O*i*-Pr)$_4$ (4,7ml, 16mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, MeOH (20ml) được bổ sung, sau đó bổ sung từng phần $NaBH_4$ (610mg,

16mmol) (có khí thoát ra). Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, để tạo ra chất rắn màu trắng. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, tiếp đó, nước cái được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **61** (1,38 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ □5,88 (s, 1H), 3,68 - 3,66 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,57 (br. s., 1H), 2,07 (s, 3H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H).

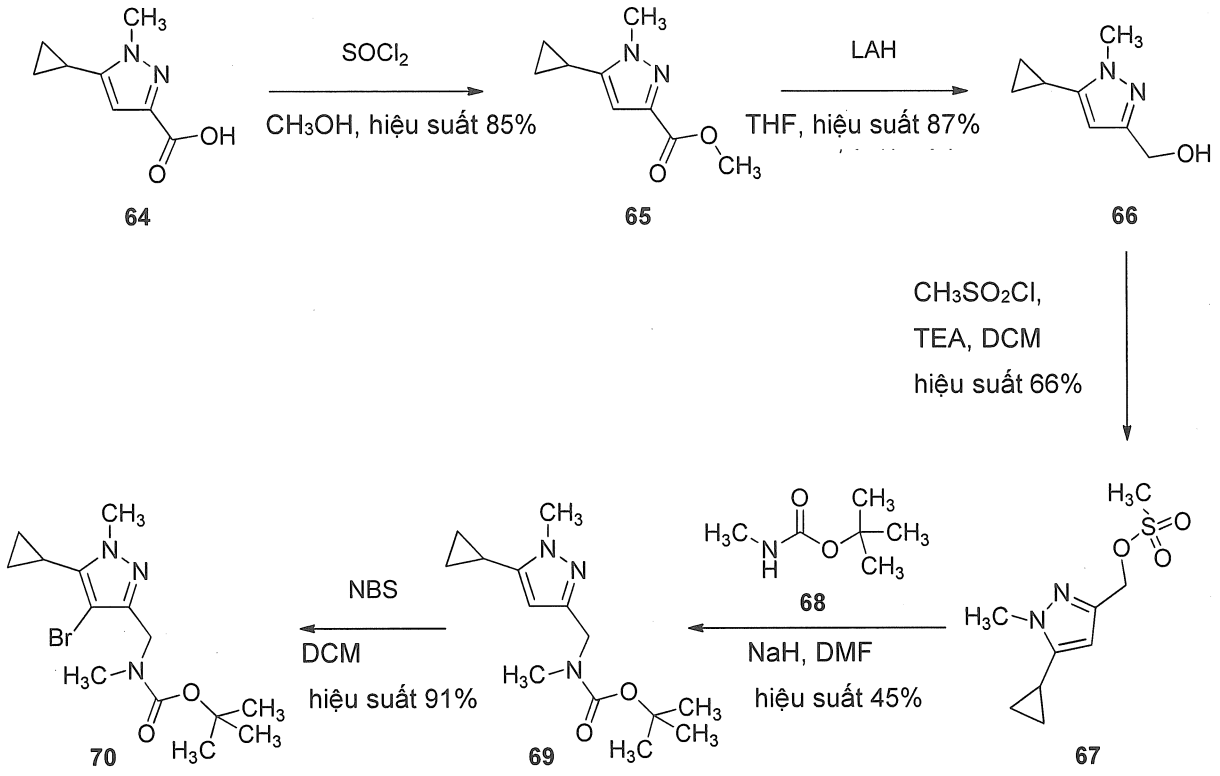
Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **61** (1,33g, 8,06mmol), DIEA (2,81ml, 16,1mmol) và Boc_2O (2,64g, 12,1ml) trong THF (27ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung dịch này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh. rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-50%) để thu được hợp chất có công thức **62** (1,75g, hiệu suất 82% theo 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,85 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (br s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,68 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 0,61 (br s, 2H).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **62** (1,75g, 6,60mmol) trong DMF (44ml) được bổ sung NBS (1,2g, 6,6mmol). Sau 1 giờ, dung dịch này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa 50% (2 lần) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **63** dưới dạng gôm màu vàng (2,14g, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,45 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,70 - 0,52 (m, 4H).

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-5-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-(metyl)carbamat có công thức (70).



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **64** (2,9g, 17,4mmol) trong metanol khan (100ml) được nhỏ giọt $SOCl_2$ (20ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. TLC (diclometan/metanol theo tỷ lệ 10/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và thu được phần cặn này được hòa tan bằng EtOAc (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml x 3 lần), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không và thu được hợp chất có công thức **65** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,7g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □6,63 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 2H), 0,94 - 0,91 (m, 2H).

Bước 2

Hỗn hợp của $LiAlH_4$ (0,85g, 22,5mmol) trong THF khan (40ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **65** (2,7g, 15mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy hỗn

hợp phản ứng kết thúc. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaOH 20% trong nước (4ml). Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (3/1) và thu được hợp chất có công thức **66** dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3g, hiệu suất 87%).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **66** (2,5g, 16,4mmol) và Et_3N (2,48g, 24,6mmol) trong DCM khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt MsCl (2,13g, 18,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (100ml x 3 lần), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml x 3 lần), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không và thu được hợp chất có công thức **67** dưới dạng dầu màu đỏ (2,5g, hiệu suất 66%).

Bước 4

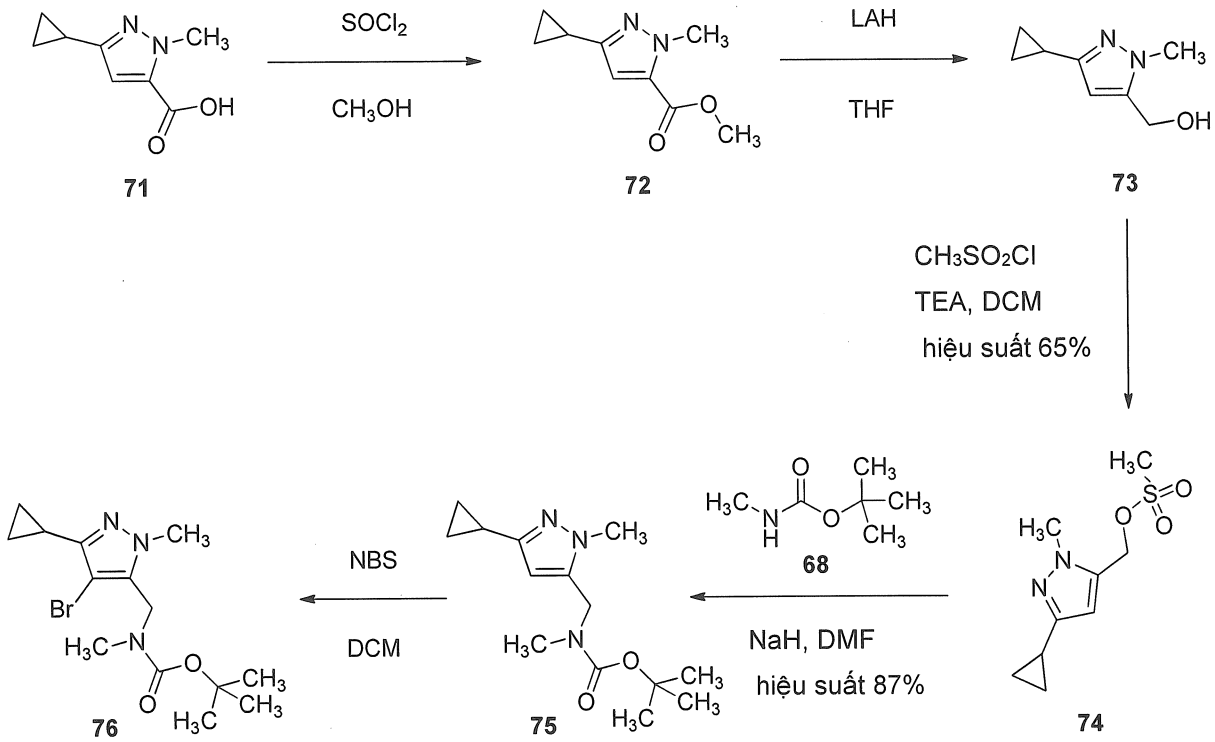
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **68** (2,8g, 21,3mmol) trong DMF khan (40ml) được bổ sung NaH (60% trong dầu, 0,96g, 121mmol) ở nhiệt độ 0°C theo các phần nhỏ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **67** (2,5g, 10,8mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào anion ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Không phát hiện thấy hợp chất có công thức **67** bằng phương pháp TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1). Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá-nước (100ml). Tiếp đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml x 3 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (3/1) và thu được hợp chất có công thức **69** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,3g, hiệu suất 45%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,32 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,64 - 0,63 (m, 2H).

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **69** (1,2g, 4,14mmol) trong DCM (50ml) được bổ sung từ từ NBS (0,77g, 4,35mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Không phát hiện thấy hợp

chất có công thức **69** bằng phương pháp TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1). Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50ml x 3 lần), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (4/1) và thu được hợp chất có công thức **70** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,3g, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 - 4,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,96 - 0,94 (m, 2H), 0,80 - 0,78 (m, 2H).

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl) (metyl)carbamat có công thức (76).



Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 1 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **72.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,43 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,83 - 1,81 (m, 1H), 0,87 - 0,83 (m, 2H), 0,65 - 0,62 (m, 2H).

Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **73**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,87 - 5,77

(d, 1H), 4,53 (s, 3H), 3,74 - 3,71 (t, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 3H), 1,60 (s, 1H), 0,84 - 0,80 (m, 2H), 0,61 - 0,57 (m, 2H).

Bước 3

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **74** (1,7g, hiệu suất 65%).

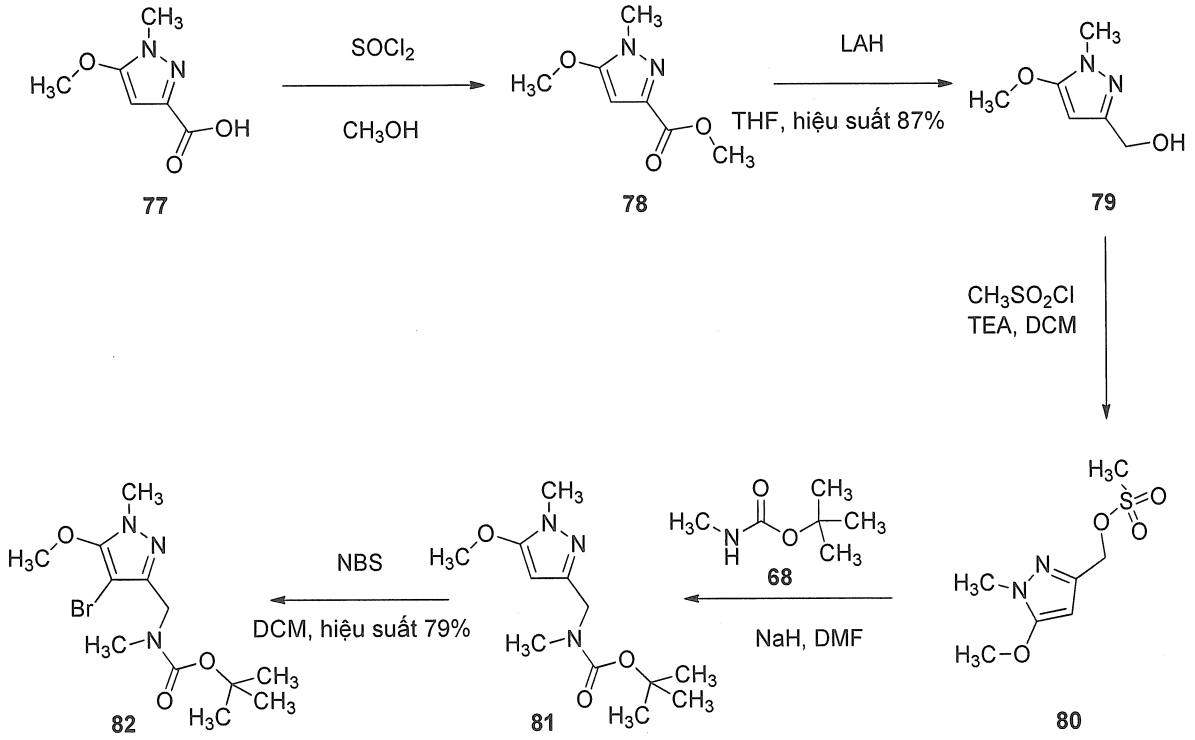
Bước 4

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **75** (1,6g, hiệu suất 87%).

Bước 5

Quy trình được mô tả trong bước 5 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **76.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □4,43 (s, 2H), 4,06 - 4,04 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,77 - 1,76 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,83 - 0,79 (m, 4H).

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-5-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)(metyl) carbamat có công thức (82).



Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 1 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **78**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □6,08 (s, 1H), 3,94 - 3,92 (m, 6 H), 3,75 - 3,72 (m, 3H).

Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **79** (0,6g, hiệu suất 87%).

Bước 3

Quy trình được mô tả trong bước 3 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **80.**

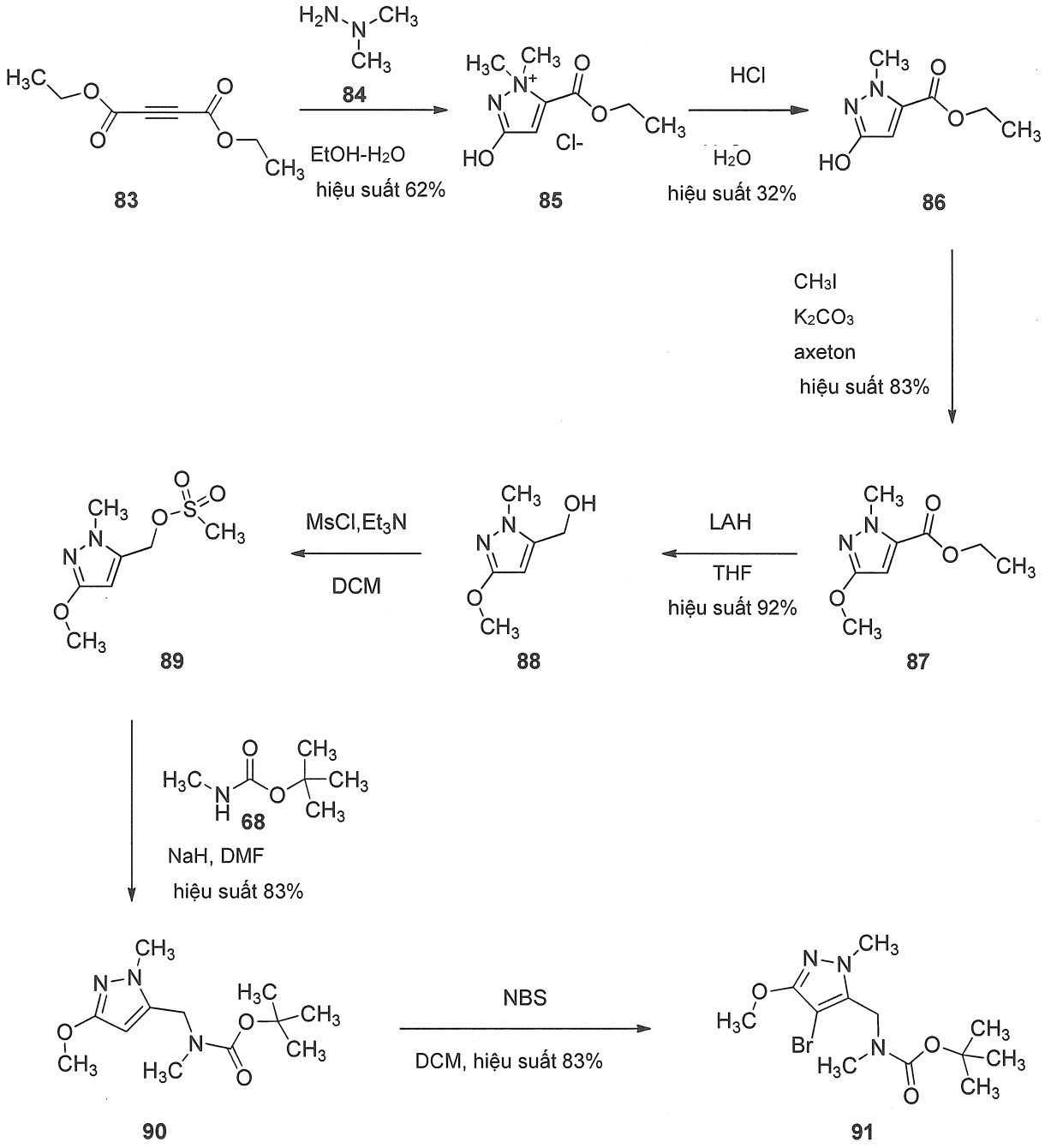
Bước 4

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **81.** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,47 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Bước 5

Quy trình được mô tả trong bước 5 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **82** (3,9g, hiệu suất 79%). LCMS *m/z* 333 $[M+H]^+$.

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)(metyl)-carbamat có công thức (91).



Bước 1

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **83** (10,7ml, 0,067mol) trong hỗn hợp EtOH/ H_2O theo tỷ lệ 1:1 (120ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa hợp chất có công thức **84** (7,72g, 0,08mol) và NaOH (3,2g, 0,08mol) trong EtOH/ H_2O theo tỷ lệ 1:1 (40ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được

phân bố giữa nước (100ml) và EtOAc (100ml). Lớp nước được cô và thu được hợp chất có công thức **85** dưới dạng dầu màu nâu (7,6g, hiệu suất 62%).

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **85** (7,6g, 41mmol) trong dung dịch HCl 1N (75ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (50ml), lớp nước được cô và thu được phần cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ / EtOAc theo tỷ lệ 6:1) và thu được hợp chất có công thức **86** dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2g, hiệu suất 32%).

Bước 3

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **86** (1,6g, 9,1mmol), K_2CO_3 (3,7g, 27,5mmol) và metyl iodua (6,5g, 46mmol) được gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 6:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô để thu được phần cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ / EtOAc (20:1) và thu được hợp chất có công thức **87** dưới dạng dầu màu vàng (1,4g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,18 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,36 (t, 3H).

Bước 4

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **88** (1,0g, hiệu suất 92%).

Bước 5

Quy trình được mô tả trong bước 3 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **89.**

Bước 6

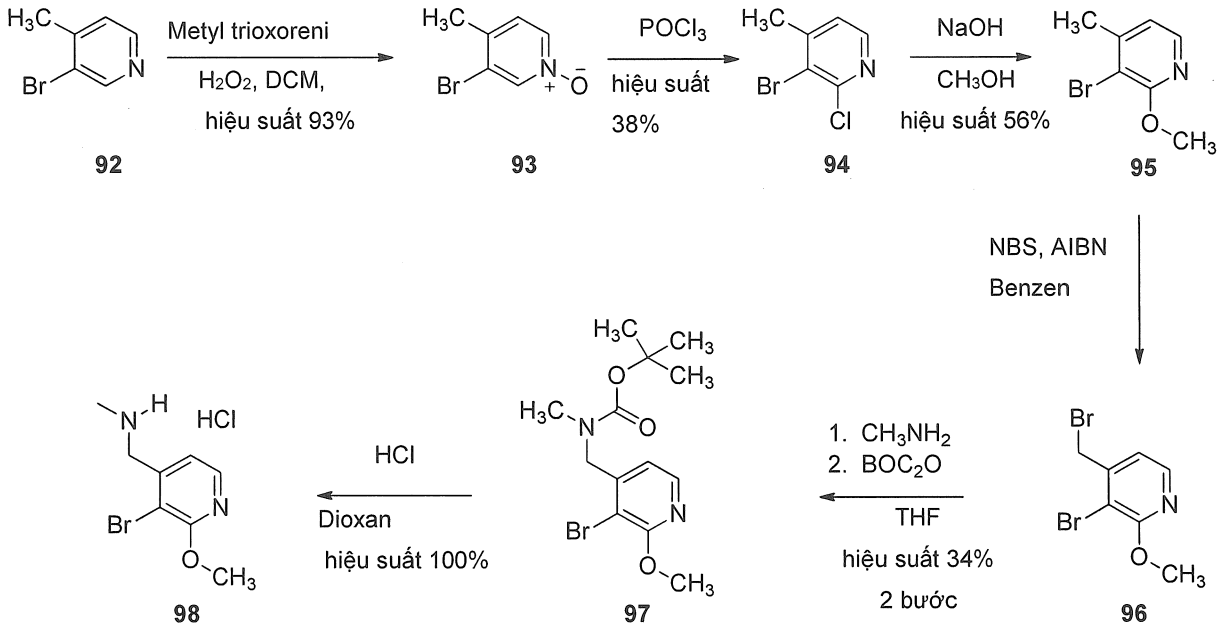
Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **90** (1,5g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,57 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Bước 7

Quy trình được mô tả trong bước 5 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **91** (1,3g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 4,47 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS *m/z* 335 $[M+H]^+$.

Điều chế 1-(3-bromo-2-metoxypyridin-4-yl)-N-metylmetanamin có công thức (98)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **92** (5,0g, 29mmol) trong DCM (15ml) được bổ sung metyl trioxoreni (73mg, 0,29mmol) sau đó H_2O_2 (50% trong nước, 3,6ml, 58mmol). Hỗn hợp hai pha màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (2 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **93** dưới dạng chất rắn màu trắng (5,1g, hiệu suất 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 3H).

Bước 2

Hợp chất có công thức 93 (4,0g, 21mmol) được bổ sung từng phần vào $POCl_3$ nguyên chất (14ml) ở nhiệt độ 0°C để thu được huyền phù đặc. Bể nước đá được lấy đi và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Phần lớn lượng $POCl_3$ được loại bỏ trong chân không. Nước đá được bổ sung từ từ vào phần cặn, sau đó bổ sung thận trọng dung dịch Na_2CO_3 1N. Khi sự thoát khí CO_2 kết thúc, dung dịch này được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel,

rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-20%) để thu được hợp chất có công thức **94** dưới dạng chất rắn màu trắng (1,65g, hiệu suất 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 3H).

Bước 3

Trong ống kín, NaOMe (25% trong MeOH, 3,1ml, 13mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **94** (1,8g, 8,7mmol) trong MeOH (17ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-15%) để thu được hợp chất có công thức **95** dưới dạng dầu trong (991mg, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **95** (990mg, 4,9mmol) trong benzen (33ml) được bổ sung NBS (870mg, 4,9mmol), sau đó bổ sung AIBN (40mg, 0,25mmol). Hỗn hợp này được cho vào bể cách dầu ở nhiệt độ 80°C. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 1M và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-10%) để thu được hợp chất có công thức **96** dưới dạng dầu (669mg, độ tinh khiết 70% theo phương pháp NMR). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Bước 5

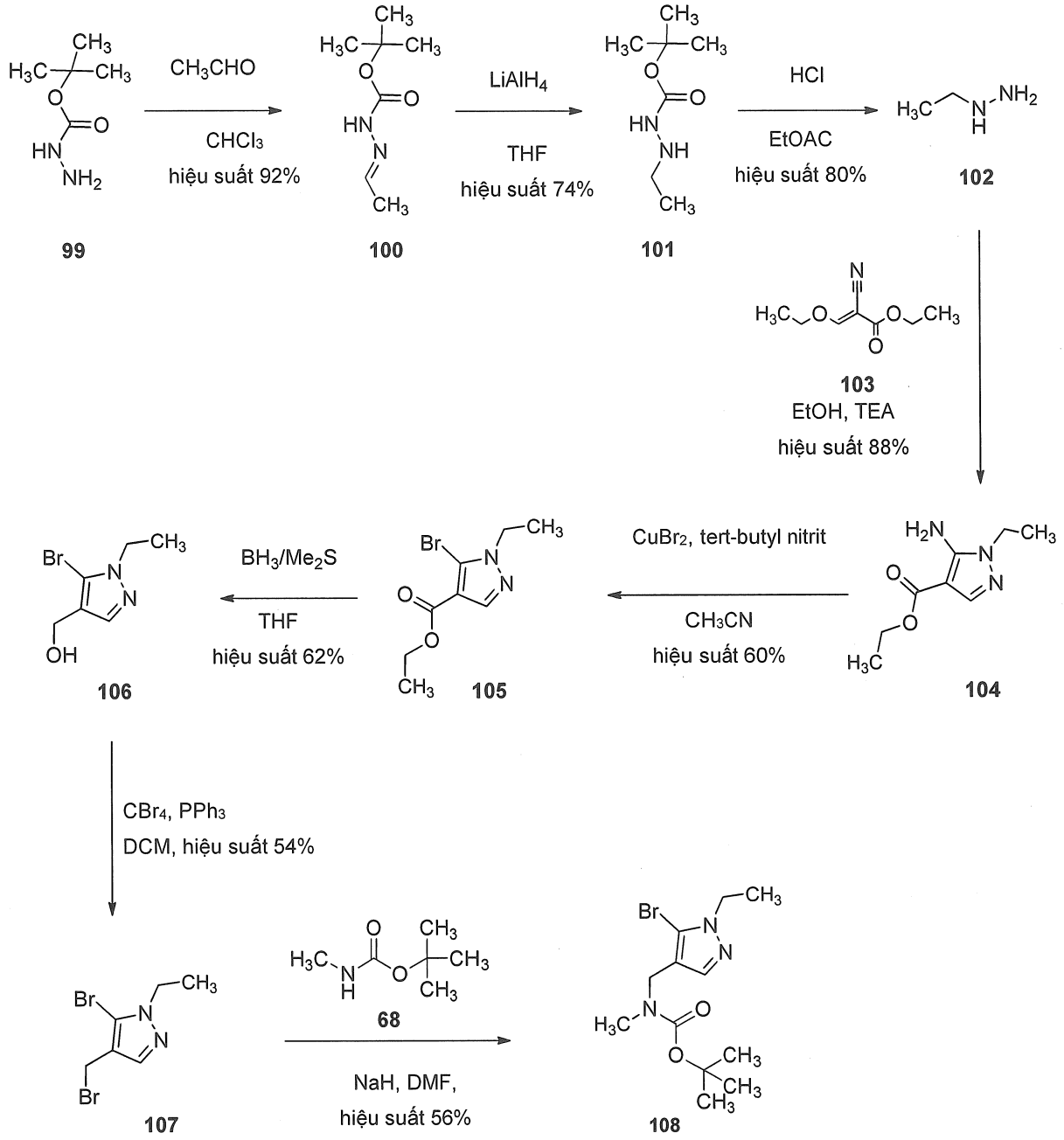
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **96** (665mg, độ tinh khiết 70%) trong THF (12ml) được bổ sung metyl amin có công thức (2M trong THF, 3,5ml, 6,9mmol). Sau 2 giờ, Boc_2O (1,5g, 6,9mmol) được bổ sung vào. Sau 2 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-20%) để thu được hợp chất có công thức **97** dưới dạng gôm trong suốt (552mg, 34% theo 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d,

J = 5,0 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,56 - 1,16 (m, 9 H).

Bước 6

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **97** (530mg, 1,6mmol) trong DCM (8,0ml) được bổ sung HCl (dung dịch 4N trong dioxan, 8ml). Bể nước đá được lấy đi và chất kết tủa màu trắng tạo ra. Khi phản ứng kết thúc theo LCMS, hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất có công thức **98** dưới dạng chất rắn màu trắng (định lượng).

Điều chế *tert*-butyl ((5-bromo-1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)(metyl)-carbamat có công thức (108).



Bước 1

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **99** (145g, 1,1mol) trong $CHCl_3$ (1,4 L) được bổ sung nhỏ giọt MeCHO (40% trong nước, 500g, 4,5mol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **100** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (160g, hiệu suất 92%).

Bước 2

Huyền phù được khuấy chứa $LiAH_4$ (22,5g, 0,505mol) trong THF khan (1 L) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **100** (80g, 0,505mol) ở nhiệt độ -10°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100ml) ở nhiệt độ thấp hơn 0°C, EtOAc (500ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được rửa bằng nước muối (100ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, cô trong chân không và thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột (trên silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 20/1~10/1) để thu được hợp chất có công thức **101** dưới dạng dầu không màu (60g, hiệu suất 74%).

Bước 3

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **101** (60g, 0,375mol) trong EtOAc (100ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 4N trong EtOAc (200ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được thu hồi và sấy dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức **102** dưới dạng chất rắn màu trắng (40g, hiệu suất 80%).

Bước 4

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **102** (40g, 0,3mol) và hợp chất có công thức **103** (56g, 0,33mol) và TEA (105ml, 0,76mol) trong EtOH (500ml) được hồi lưu trong 24 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được pha loãng bằng EtOAc (500ml). Dung dịch này được rửa bằng nước muối (100ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10/1~3/1) để thu được hợp chất có công thức **104** dưới dạng chất rắn màu trắng (48g, hiệu suất 88%).

Bước 5

Dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl nitrit (35ml, 0,31mol) và $CuBr_2$ (56,3g, 0,252mol) trong CH_3CN (1 L) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **104** (38g, 0,21mol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl 6N trong nước (400ml) và chiết bằng DCM (200ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (20/1~1/1) để thu được hợp chất có công thức **105** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (35g, hiệu suất 60%).

Bước 6

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **105** (20g, 81mmol) trong THF khan (200ml) được bổ sung nhỏ giọt BH_3/Me_2S (1N, 81ml, 0,81mol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó hồi lưu trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch bão hòa trong nước NH_4Cl (100ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được chiết bằng EtOAc (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (6/1~3/1) để thu được hợp chất có công thức **106** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (10g, hiệu suất 62%).

Bước 7

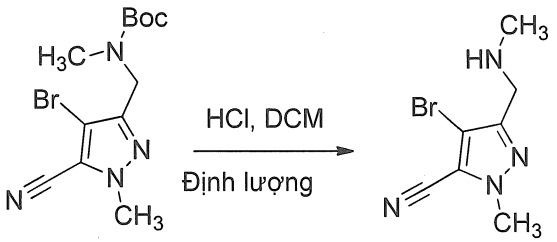
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **106** (10g, 48,8mmol) và PPh_3 (15,4g, 58,5mmol) trong DCM khan (200ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa CBr_4 (19,3g, 58,8mmol) trong DCM ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (50/1~10/1) để thu được hợp chất có công thức **107** dưới dạng chất rắn màu trắng (7,0g, hiệu suất 54%).

Bước 8

Quy trình được mô tả trong bước 4 đối với hợp chất có công thức **70** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **108** dưới dạng dầu không màu (4,8g, hiệu suất

56%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (s, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 4,23 (d, 2 H), 2,83 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,44 - 1,38 (m, 3H). LCMS *m/z* 318/320 $[M+H]^+$.

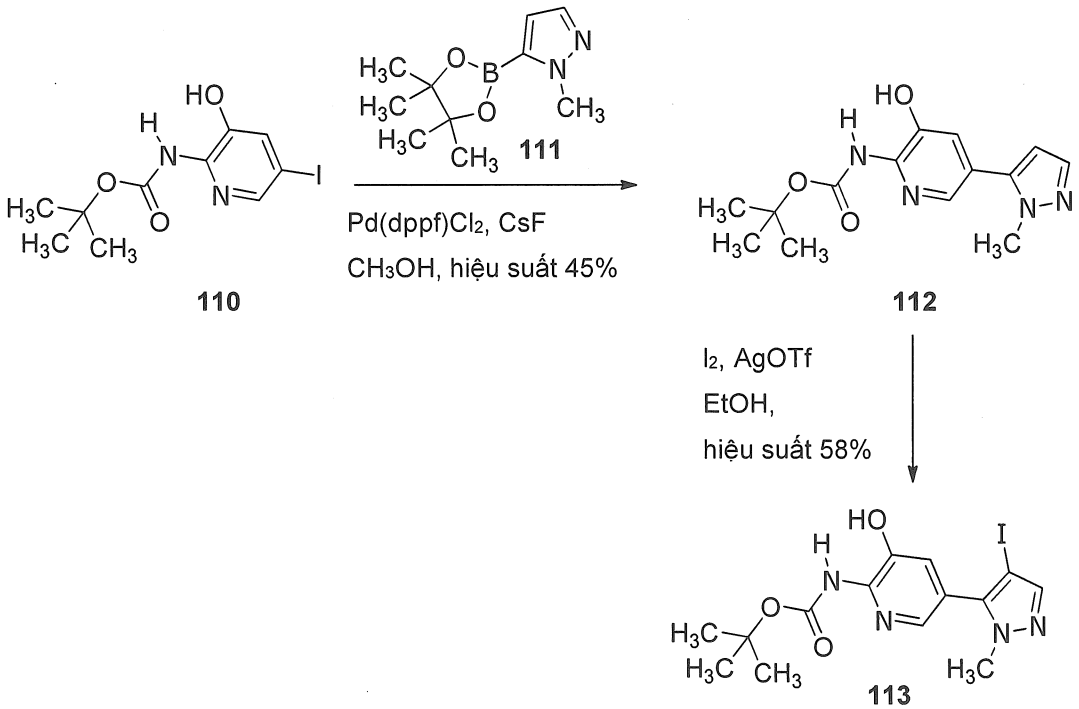
Điều chế 4-bromo-1-metyl-3-[(metylamino)metyl]-1*H*-pyrazol-5-carbonitril có công thức (109)



47 109

Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa hợp chất có công thức **47** (1,0g, 3,0mmol) trong DCM (15ml) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan (3,8ml, 15mmol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tiếp đó cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **109** (810mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế *tert*-butyl (3-hydroxy-5-(4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbamat có công thức (113).



Bước 1

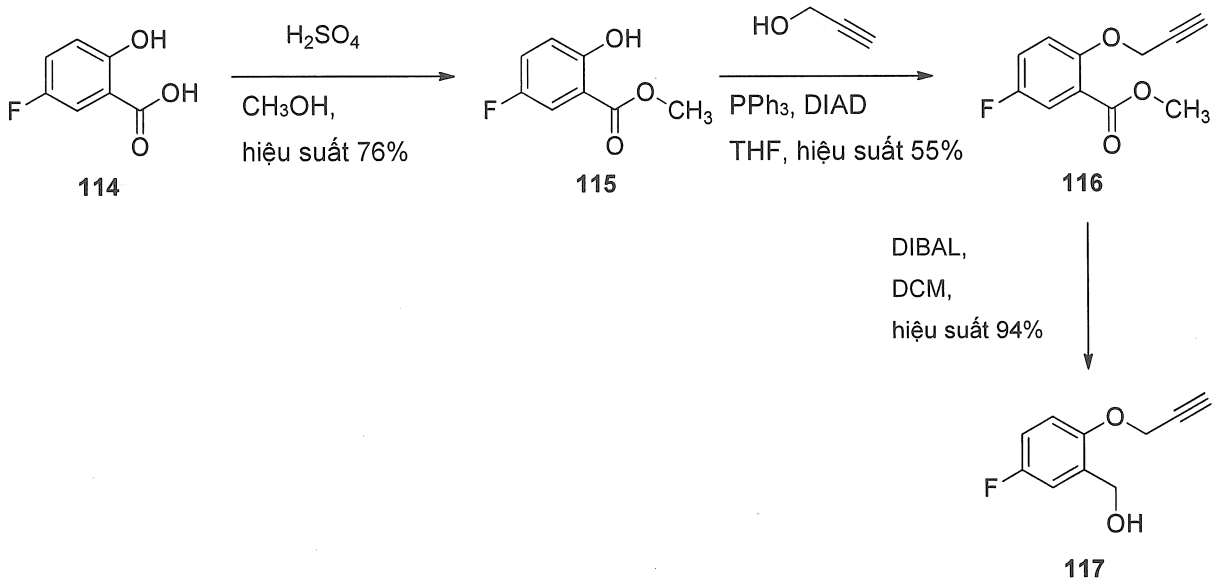
Hỗn hợp của hợp chất có công thức **110** và hợp chất có công thức **111** trong

MeOH được bổ sung dung dịch CsF 2M trong nước. Hỗn hợp này được sục khí nitơ trong 5 phút, tiếp đó $PdCl_2$dppf theo tỷ lệ 1:1 cùng với CH_2Cl_2 được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-75%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô và sản phẩm được nghiền bằng cách sử dụng DCM/Et_2O để thu được hợp chất có công thức **112** (960mg, hiệu suất 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ □1,46 (s, 9H) 3,85 (s, 3H) 6,44 (s, 1H) 7,31 (s, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 9,02 (s, 1H) 10,12 (s, 1H).

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **112** (960mg, 3,3mmol) và AgOTf (850mg, 3,3mmol) trong EtOH (30ml) được bổ sung dung dịch chứa I_2 (0,25M trong EtOH, 13ml, 3,31mmol). Sau 1 giờ, AgOTf (425mg, 1,66mmol) và I_2 (0,25 M trong EtOH, 6,6ml, 1,66mmol) lại được bổ sung. Khi LCMS cho thấy phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được lọc và nước cái được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 1N, dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa/nước, và nước muối. Các lớp nước kết hợp được trung hòa bằng dung dịch HCl 4N và chiết bằng DCM (2 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-100%) và thu được hợp chất có công thức **113** dưới dạng chất rắn màu kem (800mg, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,28 (br s, 1H).

Điều chế (5-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)metanol có công thức (117).



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **114** (2,5g, 16mmol) trong metanol (32ml) được bổ sung axit sulfuric có công thức (2,0ml, 21mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (3 lần), nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **115** dưới dạng chất rắn màu kem (2,1g, hiệu suất 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 7,01 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 10,28 (s, 1H).

Bước 2

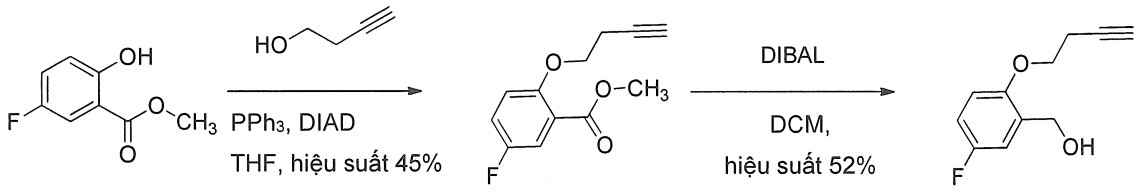
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **115** (2,1g, 12mmol), rượu propargylic (830µl, 14mmol), và triphenylphosphin (4,8g, 18mmol) trong THF (31ml) được bổ sung TEA (1,7ml, 12mmol), sau đó bổ sung DIAD (3,7ml, 18mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-30%) để thu được hợp chất có công thức **116** dưới dạng chất rắn giống tinh thể hình kim (1,4g, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ □3,51 - 3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,86 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,55 (m, 2H).

Bước 3

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa hợp chất có công thức **116** (1,4g, 6,7mmol) trong DCM (34ml) được bổ sung nhỏ giọt DiBAL (1M trong hexan, 18,5ml,

18,5mmol) bằng bơm tiêm ở tốc độ ~1ml/phút. Phản ứng được dập tắt bằng MeOH (10ml) ở nhiệt độ -78°C. Bể nước đá khô được lấy đi, sau đó, dung dịch natri kali tartrat bão hòa (40ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **117** dưới dạng dầu trong (1,1g, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,79 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 5,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 1H).

Điều chế (2-(but-3-yn-1-yloxy)-5-flophenyl)metanol có công thức (120).



118 **119** **120**

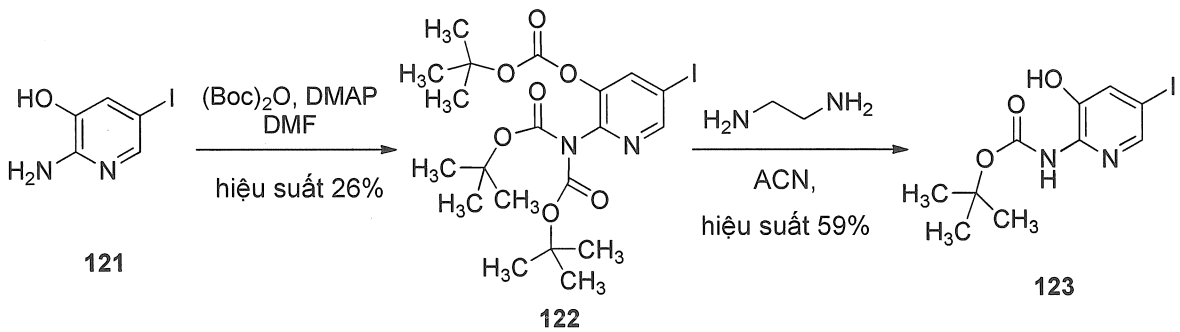
Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **117** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **119** (13g, hiệu suất 45%).

Bước 2

Quy trình được mô tả trong bước 3 đối với hợp chất có công thức **117** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **120** (13g, hiệu suất 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,54 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 2,90 (t, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H). LCMS *m/z* 176 [M - OH]$^+$.

Điều chế tert-butyl este của axit (3-hydroxy-5-iodo-pyridin-2-yl)-carbamic có công thức (123)



121 **122** **123**

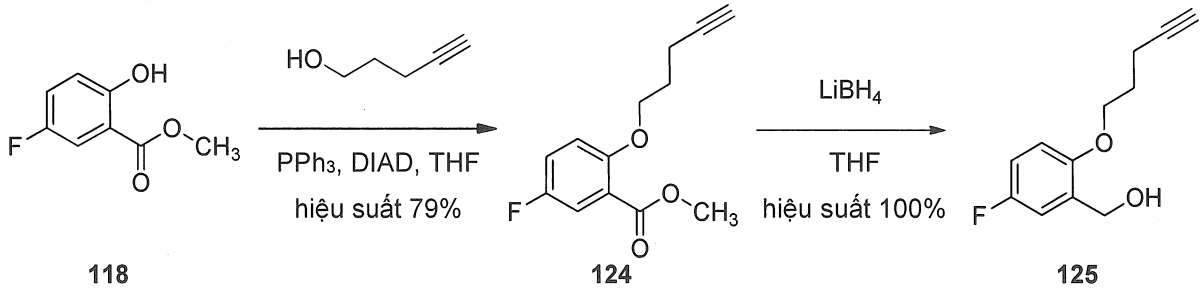
Bước 1

Hỗn hợp của 2-amino-5-iodopyridin-3-ol có công thức 121 (623mg, 2,64mmol), 4-dimetaminopyridin (64,5mg, 0,528mmol), và di-tert-butyl dicarbonat (1,73g, 7,92mmol) trong DMF (7,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch bicarbonat bão hòa trong nước (2 lần), nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô cho đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (cột ISCO 40g) bằng cách sử dụng gradien 0-35% EtOAC/heptan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất có công thức **122** (372mg, 26,3%) dưới dạng gôm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8,62 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 8,36 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 1,48 (2, 9H), 1,39 (s, 18 H).

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **122** (106mg, 0,98mmol) và N,N-dietylendiamin có công thức (30,6µl, 0,218mmol)) trong axetonitril (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất ban đầu vẫn còn theo phân tích LCMS. N,N-dietylendiamin (28µl, 0,198mmol) lại được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa, LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô cho tới khi khô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradien 0-50% diclometan/heptan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất có công thức **123** dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)□□ δ □ppm 10,29 (br. s., 1H), 8,83 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Điều chế (5-flo-2-(pent-4-yn-1-yloxy)phenyl)metanol có công thức (125).



118 **124** **125**

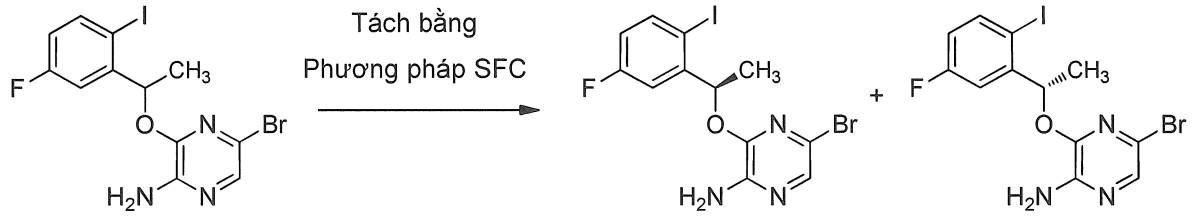
Bước 1

Quy trình được mô tả trong bước 2 đối với hợp chất có công thức **117** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **124** (10,0g, hiệu suất 79%).

Bước 2

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **124** (9,0g, 38,1mmol) trong THF khan (180ml) được bổ sung từng phần $LiBH_4$ (2,1g, 95,2mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 6: 1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, và nước (50ml) được bổ sung nhỏ giọt. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (150ml × 2 lần). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150ml × 2 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc = 15:1) để thu được hợp chất có công thức **125** dưới dạng dầu màu vàng (9,0g, hiệu suất 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,55 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 2,88 (t, 1H), 2,40 - 2,38 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 2H). LCMS *m/z* 191 $[M - OH]^+$.

Tách 5-bromo-3-[1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy]pyrazin-2-amin có công thức (30) thành 5-bromo-3-[(1*R*)-1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy]pyrazin-2-amin có công thức (126) và 5-bromo-3-[(1*S*)-1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy]pyrazin-2-amin có công thức (127) bằng phương pháp SFC



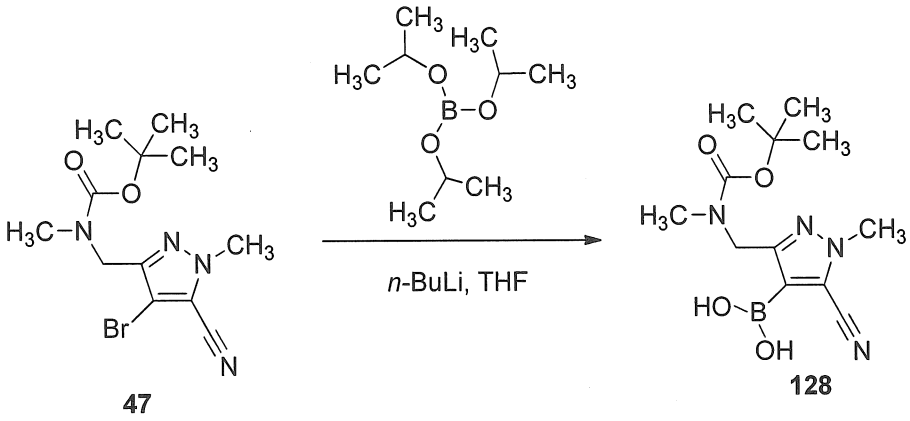
30 **126** **127**

Hợp chất có công thức **30** (18g) được tách bằng cột SFC và thu được hợp chất có công thức **126** (đỉnh 1) (7,75g, 86%) và hợp chất có công thức **127** (đỉnh 2) (7,72g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Cột Chiralpak AD-H (250 x 4,6mm, cỡ hạt 5 micron) được rửa giải bằng 15% metanol trong CO_2 ở áp suất 140 ba (140 x 10^5Pa), tốc độ dòng 3ml/phút và thu được thời gian lưu của đỉnh 1 là 3,76 phút và thời gian lưu của đỉnh 2 là 4,51 phút.

Hợp chất có công thức 126 (đỉnh 1): lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (dd, J = 5,8, 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 6,98 (dt, J = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,18 - 6,04 (m,1 H), 1,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H). LCMS m/z 437/439 $[M+H]^+$.

Hợp chất có công thức 127 (đỉnh 2): lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, J = 5,8, 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 6,97 (dt, J = 3,1, 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,17 - 6,04 (m,1 H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS m/z 437/439 $[M+H]^+$.

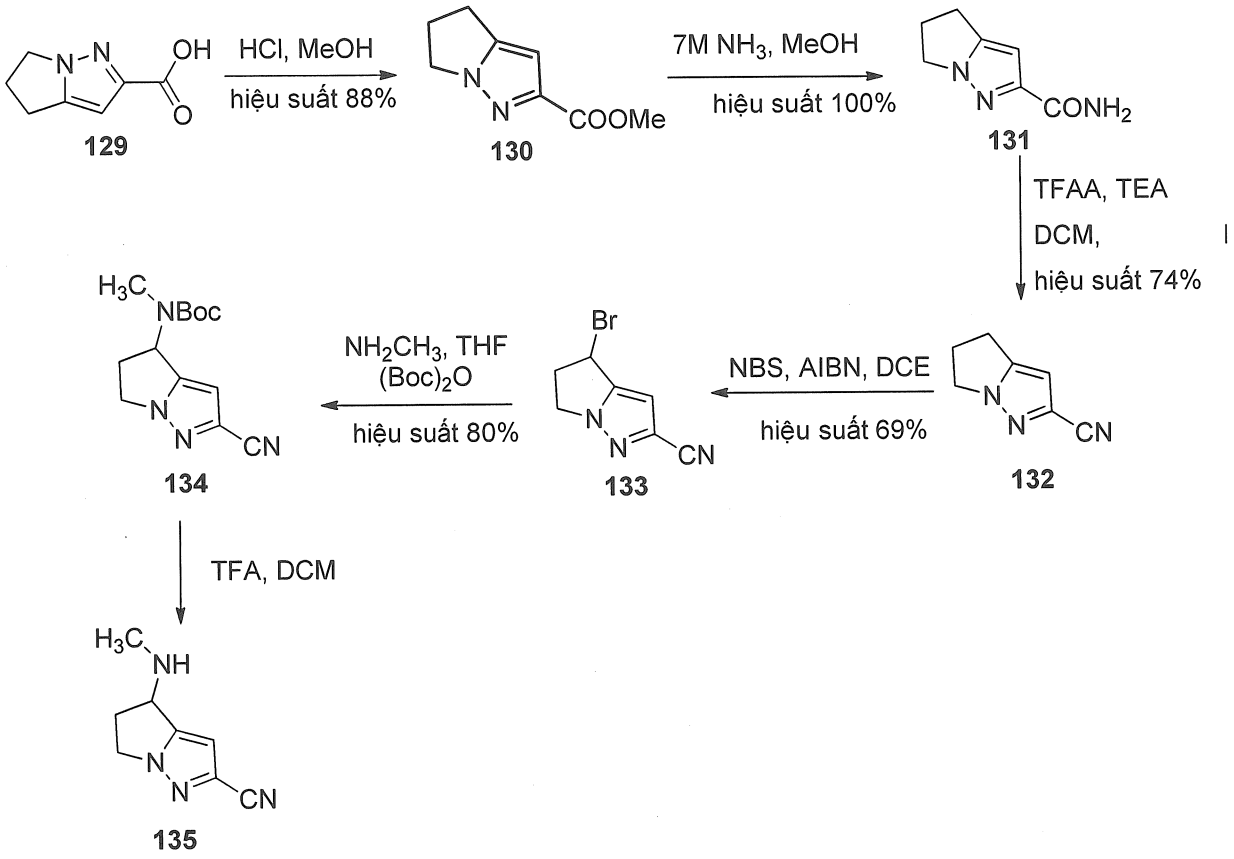
Điều chế axit (3-{[(tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino]metyl}-5-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) boronic có công thức (128)



47 128

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **47** (800mg, 2,43mmol) trong THF khan (30ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung nhỏ giọt *n*-BuLi (1,2ml, 2,5M trong hexan, 3,2mmol) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này chuyển màu thành màu da cam và được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Dung dịch chứa triisopropyl borat (0,85ml, 3,64mmol) trong THF (5ml) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Dung dịch HCl 1N (6ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và bể làm lạnh được lấy đi. Hỗn hợp này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc/nước muối, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và giảm tới thể tích tối thiểu để thu được 738mg phần cặn, phần cặn này được hòa tan trong MeOH (17,2ml) để thu được dung dịch hợp chất có công thức **128** 0,14M, dung dịch này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 4-(metylamino)-5,6-dihydro-4*H*-pyrolo[1,2-*b*]pyrazol-2-carbonitril có công thức (135)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **129** (284mg, 1,87mmol) trong MeOH (10ml) được xử lý bằng 4 giọt dung dịch HCl đậm đặc. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phân bố giữa EtOAc và dung dịch bão hòa trong nước $NaHCO_3$. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **130** (273mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS ES *m/z* 167 $[M+H]^+$.

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **130** (273mg, 1,64mmol) trong dung dịch NH_3 7M trong MeOH (5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong ống kín trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô tới chất rắn màu trắng nhạt, chất này được hòa tan lại trong dung dịch NH_3 7M trong MeOH (5ml), và gia nhiệt trong 60 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất có công thức **131** (276mg, 100%) dưới dạng chất

rắn màu hơi nâu, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS ES *m/z* 152 $[M+H]^+$.

Bước 3

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **131** (248mg, 1,64mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung TEA (0,686ml, 4,92mmol). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và TFAA (0,456ml, 3,28mmol) được bổ sung vào. Sau 1,5 giờ, LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô, và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (0-50% EtOAc/heptan) để thu được 5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carbonitril, hợp chất có công thức **132** (168mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,70 (s, 1H) 4,13 - 4,21 (m, 2H) 2,89 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2H).

Bước 4

Hợp chất **132** (165mg, 1,24mmol), NBS (451mg, 2,51mmol), và AIBN (10,2mg, 0,062mmol) được kết hợp trong DCE (8ml), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 60 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất rắn màu kem. Nước (10ml) được bổ sung vào, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (0-30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **133** (182mg, 69%) dưới dạng dầu đặc màu da cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,59 (s, 1H) 5,35 (dd, J = 6,82, 1,77 Hz, 1H) 4,35 - 4,46 (m, 1H) 4,21 - 4,29 (m, 1H) 3,28 (ddt, J = 14,81, 8,32, 8,32 Hz, 1H) 2,95 (ddt, J = 14,59, 6,76, 1,96 Hz, 1H).

Bước 5

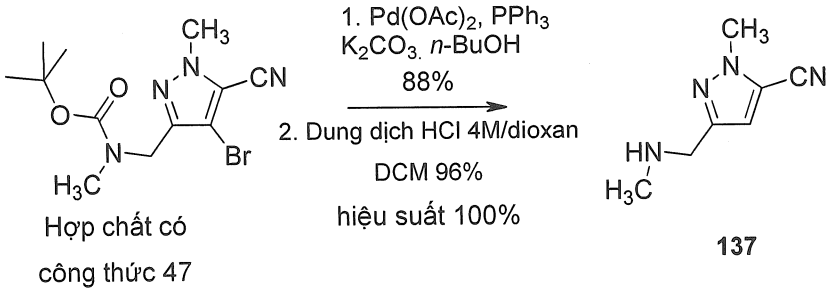
Dung dịch được làm lạnh chứa hợp chất **133** (182mg, 0,858mmol) trong THF (8ml) được bổ sung dung dịch NH_2CH_3 2M trong THF (1,27ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 14 giờ. LCMS cho thấy mức độ hoàn toàn của phản ứng khoảng 50%. 4ml dung dịch NH_2CH_3 2M trong THF lại được bổ sung vào, và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, $(Boc)_2O$ (281mg, 1,29mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được phần cặn màu nâu, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (0-50% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **134** (180mg, 80%) dưới dạng dầu

không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,44 (d, *J* = 0,76 Hz, 1H) 5,53 - 5,82 (m, 1H) 4,33 (ddd, *J* = 11,68, 9,28, 4,55 Hz, 1H) 4,13 (ddd, *J* = 11,75, 8,72, 6,82 Hz, 1H) 2,98 (dtd, *J* = 13,58, 8,94, , 4,67 Hz, 1H) 2,64 (br. s., 3 H) 2,49 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H) 1,43 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 263 $[M+H]^+$.

Bước 6

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **134** (180mg, 0,686mmol) trong **DCM** (2ml) được bổ sung TFA (2ml). Phản ứng kết thúc sau 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất có công thức **135** (237mg) dưới dạng dầu đặc màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS ES *m/z* 163 $[M+H]^+$.

Điều chế 1-metyl-3-((metylamino)metyl)-1*H*-pyrazol-5-carbonitril có công thức (137)



Hợp chất có công thức 47

137

Bước 1

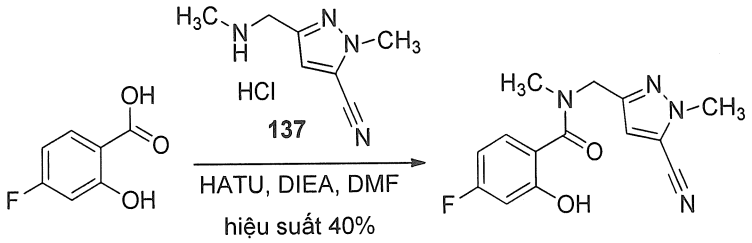
Huyền phù chứa hợp chất có công thức **47** (118g, 358mmol) trong *n*-butanol (1,20 L) được loại khí và để trong môi trường nitơ. K_2CO_3 (99,0g, 716mmol), triphenylphosphin (18,7g, 71,3mmol) và paladi (II) axetat (4,00g, 17,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong 4 giờ, đạt tới nhiệt độ 80°C sau 1 giờ, và đạt tới nhiệt độ hồi lưu sau 3 giờ. Hỗn hợp này được để nguội tới nhiệt độ trong phòng, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc (1 L) và rửa bằng nước (1 L) và nước muối (1 L). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và lọc. Khi để yên qua đêm, một lượng nhỏ chất kết tủa được tạo ra và hỗn hợp này được lọc và tiếp đó cô trong chân không để thu được 117,4g dầu màu nâu. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (10-30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc **137A** dưới dạng dầu màu vàng (74,8g, 83,5%). Các phân đoạn không tinh khiết được kết hợp để thu được 5,98g dầu màu vàng, dầu này được tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 10% EtOAc trong heptan khi tăng dần độ phân cực tới

EtOAc tinh khiết. Quá trình tinh chế này tạo ra thêm 3,92g hợp chất **137A** dưới dạng dầu màu vàng (4,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 251 [M+H]+.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **137** (78,7g, 314mmol) trong diclometan (400ml) được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ và dung dịch HCl 4M trong dioxan (400ml, 1,6mol) được bổ sung trong 5 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, hỗn hợp này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô tới khoảng 150ml, làm nguội và lọc, rửa bằng TBME 100ml). Phần cặn được làm khô trong không khí để thu được hợp chất có công thức **137** dưới dạng chất rắn kết tinh không màu (56,12g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 151[M+H]$^+$.

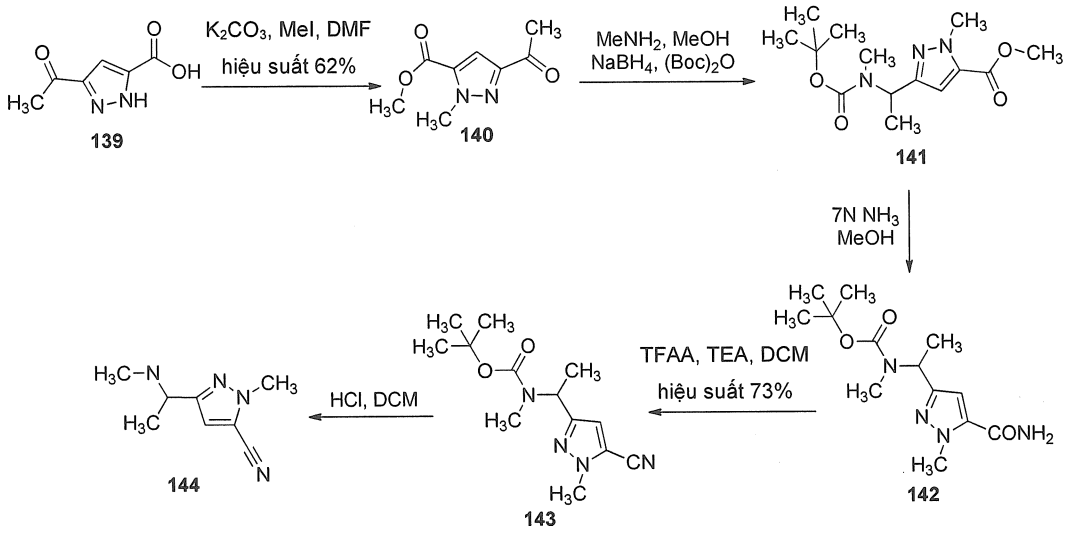
Điều chế *N*-[(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-4-flo-2-hydroxy-*N*-metylbenzamit có công thức (138)



136 138

Dung dịch chứa axit 4-flo-2-hydroxybenzoic **136** (500mg, 3,2mmol), (5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-metylmetanaminium clorua **137** (600mg, 3,2mmol), và HATU (1,4g, 3,5mmol) trong DMF (21ml) được bổ sung DIEA (2,8ml, 16mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, dung dịch này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng heptan/etyl axetat(0-75%) để thu được hợp chất có công thức **138** (370mg, 40%) dưới dạng chất bán rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H) 7,19 (m, 1H) 6,94 (s, 1H) 6,70 - 6,59 (m, 2H) 4,52 (s, 2H) 3,98 (d, J = 0,8 Hz, 3 H) 2,86 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 298 [M+H]$^+$.

Điều chế 1-metyl-3-[1-(metylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-carbonitril có công thức (144)



Bước 1

Huyền phù được khuấy chứa hợp chất có công thức **139** (200mg, 1,3mmol), kali carbonat (450mg, 3,26mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung metyl iodua (456mg, 3,21mmol) theo kiểu nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Bình được bịt kín, và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy đã tiêu thụ hết chất ban đầu và thu được 2 sản phẩm theo tỷ lệ khoảng ~ 3 : 1. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc/nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), nước muối (1 lần), làm khô bằng $MgSO_4$ và giảm tới thể tích tối thiểu. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 10-75% EtOAc/heptan làm dung môi rửa giải. Hai chất đồng phân được tách ra vứi chất đồng phân chủ yếu là hợp chất **140** (146mg chất rắn màu trắng, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s, 1H) 4,25 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 2,59 (s, 3H). Chất đồng phân vùng thứ yếu (49mg, 21%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H) 4,24 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 2,56 (s, 3H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **140** (1,13g, 6,2mmol) trong metanol (50ml) được bổ sung dung dịch metylamin (3,8ml, 2M trong THF, 7,6mmol), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $NaBH_4$ (235mg, 6,21mmol). Bắt đầu quan sát thấy hiện tượng thoát khí mạnh, hiện tượng này ngừng sau ~30 phút. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành amin. Hỗn hợp thu được

được bổ sung $(Boc)_2O$ (2g, 9,1mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô tới khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 10-75% EtOAc/heptan làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô để thu được hợp chất có công thức **141** (1,6g, độ tinh khiết ~85%) dưới dạng dầu. Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 6,67 (s, 1H) 5,26 (q, J = 7,05 Hz, 1H) 4,05 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 2,60 (s, 3H) 1,43 (d, J = 7,30 Hz, 12 H).

Bước 3

Hợp chất có công thức **141** (1,6g, 5,4mmol) được hòa tan trong dung dịch amoniac 7M trong metanol (20ml). Bình được bịt kín, và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 5 ngày. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất có công thức **142** (1,496g, độ tinh khiết ~85%) dưới dạng gôm. Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 7,38 (br. s., 2 H) 6,69 (s, 1H) 5,26 (q, J=6,97 Hz, 1H) 4,01 (s, 3H) 2,60 (s, 3H) 1,44 (s, 9H) 1,41 (d, J=7,05 Hz, 3 H).

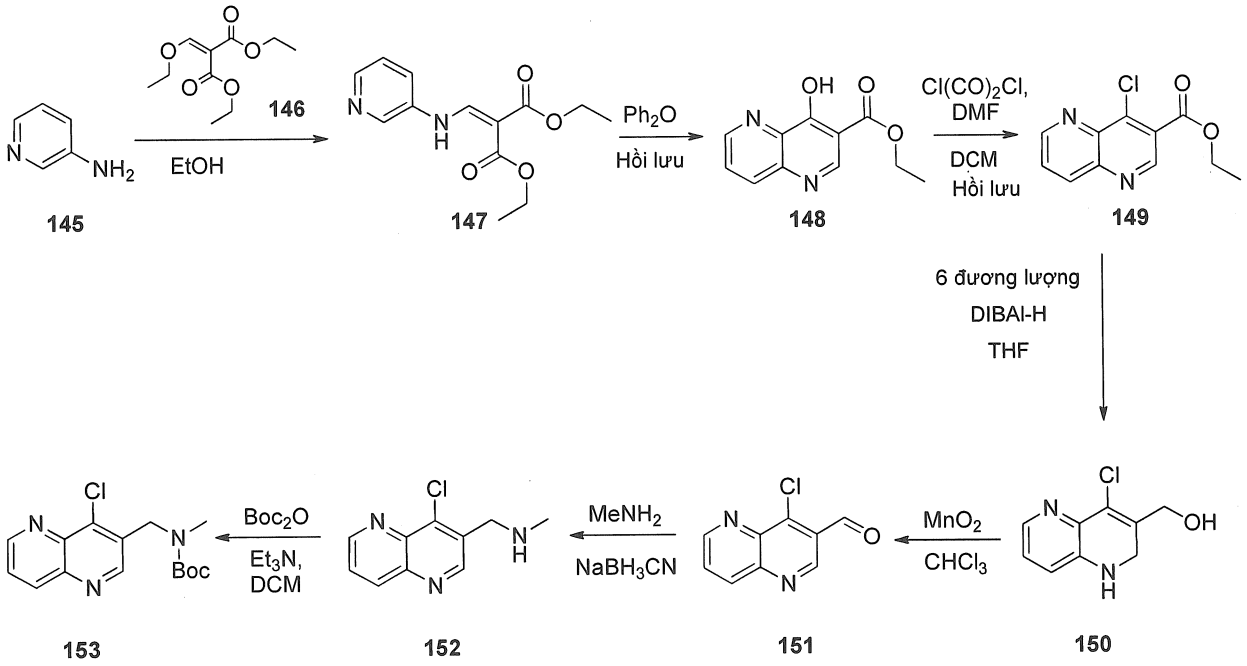
Bước 4

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **142** (1,496g, 5,3mmol) trong diclometan (20ml) được bổ sung trietylamin có công thức (2,2ml, 15,9mmol). Huyền phù thu được được làm lạnh tới nhiệt độ -10°C và dung dịch chứa anhydrit trifloaxetic (1,5ml, 10,6mmol) trong diclometan (10ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 20 phút. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa diclometan và dung dịch $NaHCO_3$ trong nước. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được dầu màu vàng sẫm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 10-75% EtOAc/heptan làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được cô để thu được hợp chất có công thức **143** (1,026g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 6,90 (s, 1H) 5,27 (q, J=7,13 Hz, 1H) 3,97 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 1,37 - 1,51 (m, 12 H).

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **143** (300mg, 1,14mmol) trong diclometan (4,5ml) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 4,5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch tạo ra được giảm tới thể tích tối thiểu. Phần cặn được cô để loại toluen và sấy ở nhiệt độ 50°C trong lò chân không trong 1,5 giờ để thu được hợp chất có công thức **144** (228mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 9,39 (br. s., 2 H) 7,30 (s, 1H) 4,42 (q, *J*=6,88 Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 2,46 (s, 3H) 1,59 (d, *J*=6,80 Hz, 3 H).

Điều chế *tert*-butyl [(4-clo-1,5-naphthyridin-3-yl)metyl]metylcarbamat có công thức (153)



Bước 1

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **145** (35g, 0,372mol) và hợp chất có công thức **146** (96,5g, 0,447mol) trong EtOH (300ml) được hồi lưu qua đêm. TLC (PE/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần cặn. Ete dầu mỏ (200ml) được bổ sung vào, và then khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc để thu được hợp chất có công thức **147** (95g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 11,03-11,00 (d, 1H), 8,50-8,41 (m, 3H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 1,62-1,18 (m, 6H).

Bước 2

Dung môi hồi lưu chứa Ph_2O (200ml) được bổ sung hợp chất **147** (30g, 0,113mol) theo từng phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 250 đến 260°C trong 30 phút. TLC (PE/EtOAc 1/1) cho thấy chất ban đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó rót vào EtOAc (200ml). Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOH (50ml), EtOAc (50ml) và ete dầu mỏ (50ml) để thu được hợp chất có công thức **148** (11g, 45%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **148** (12g, 55mmol) và DMF (5ml) trong DCM (200ml) được bổ sung nhỏ giọt oxalyl clorua (20ml) ở nhiệt độ thấp hơn 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo ra được hồi lưu trong 3 giờ. TLC (PE/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được rót thận trọng vào nước đá-nước. Hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ DCM. Hỗn hợp này được chiết bằng MTBE (500ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml x 2 lần), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, PE/EtOAc 5/1) để thu được hợp chất có công thức **149** (6g, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 9,17-9,16 (d, 1H), 8,49-8,16 (d, 1H), 7,81-7,78 (t, 1H), 4,56-4,51 (q, 2H), 1,50-1,47 (m, 3H).

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **149** (4g, 16,9mmol) trong THF khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (101,4ml, 101,4mmol, 1M trong toluen) ở nhiệt độ thấp hơn 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. TLC (PE/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa trong nước (100ml) ở nhiệt độ thấp hơn 0°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (100ml x 5 lần). Nước lọc kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách kết tinh bằng DCM

(10ml) để thu được hợp chất có công thức **150** (2,5g, 75,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-7,95 (d, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,75-6,68 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79-3,71 (brs, 1H), 1,70-1,63 (brs, 1H)

Bước 5

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **150** (2,5g, 12,7mmol) và MnO_2 (10g, 115mmol) trong $CHCl_3$ (100ml) được hồi lưu qua đêm. TLC (PE/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng DCM (20ml x 5 lần). Nước lọc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **151** (2,1g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,19-9,11 (m, 1H), 8,51-8,44 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H).

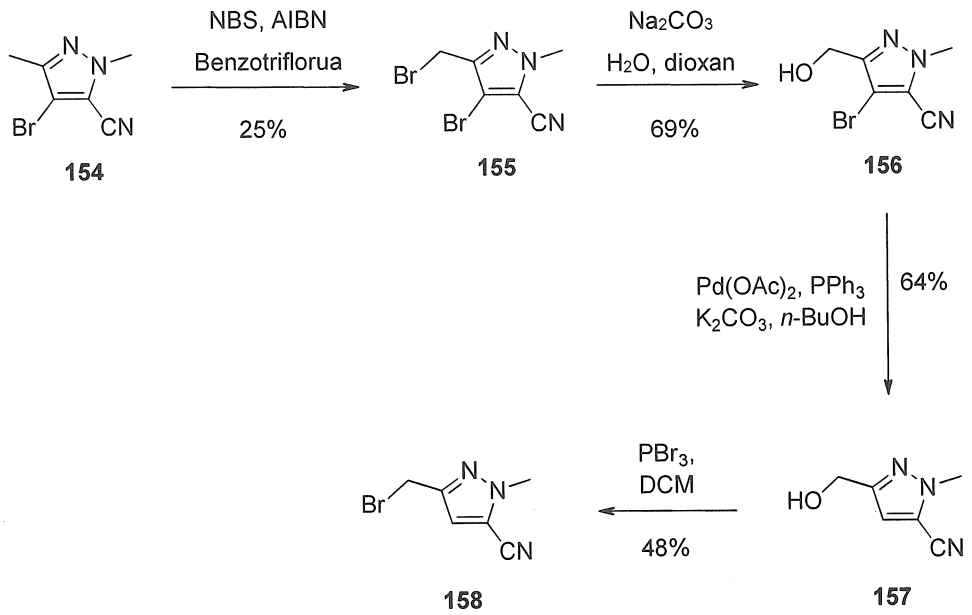
Bước 6

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **151**(2,7g, 14,02mmol), $MeNH_2$,HCl (1,9g, 28,04mmol), $MgSO_4$ (5g) và Et_3N (2,83g, 158,04mmol) trong metanol (50ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. $NaBH_3CN$ (2,5g, 42,06mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. TLC (PE/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất thô có công thức **152**, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11-9,10 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất thô có công thức **152** (khoảng 14,02mmol) và $(Boc)_2O$ (6,1g, 28,06mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung nhỏ giọt Et_3N (2,86g, 28,04mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TLC (PE/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc 3/1, Rf= 0,15) để thu được hợp chất có công thức **153** (1,7g, 36% theo 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10-9,09 (d, 1H), 8,88-8,86 (d, 1H), 8,45-8,43 (d, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 4,87-4,83 (d, 2H), 2,99-2,93 (d, 3H), 1,51-1,47 (d, 9H). LCMS *m/z* 308 $[M+H]^+$.

Điều chế 3-(bromometyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carbonitril có công thức (158)



Bước 1

Hợp chất **154** (25,0g, 124,9mmol) được hòa tan trong benzotriflorua (300ml) và NBS (31,1g, 174,9mmol) và AIBN (0,25g, 1,53mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 45°C. Sau đó, nhiệt độ được tăng tới 80°C và gia nhiệt trong 1 giờ. AIBN (0,25g, 1,53mmol) lại được bổ sung và tiếp tục gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được gôm màu vàng. Gôm này được hòa tan trong DCM (300ml) và chất rắn còn lại được loại bỏ bằng cách lọc. Nước lọc được cô và MeOH lạnh được bổ sung vào dầu màu vàng. Sau khi để yên ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, chất rắn không màu tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng MeOH lạnh (2 x 20ml). Sau đó, chất rắn này được kết tinh lại bằng metylxyclohexan để thu được hợp chất có công thức **155** dưới dạng chất rắn không màu (9,4g, hiệu suất 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,42 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

Bước 2

Hợp chất **155** (16,0g, 57,36mmol) được hòa tan trong dioxan (200ml) và dung dịch chứa Na_2CO_3 (30,4g, 286,8mmol) trong H_2O (200ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp hai pha được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và dioxan được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa DCM (150ml) và nước muối (100ml) và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 50ml) và các phần chiết hữu cơ kết hợp làm khô bằng

$MgSO_4$ và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (1:3 EtOAc:heptan đến 1:1 EtOAc:heptan) để thu được hợp chất có công thức **156** dưới dạng chất rắn không màu (8,60g, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

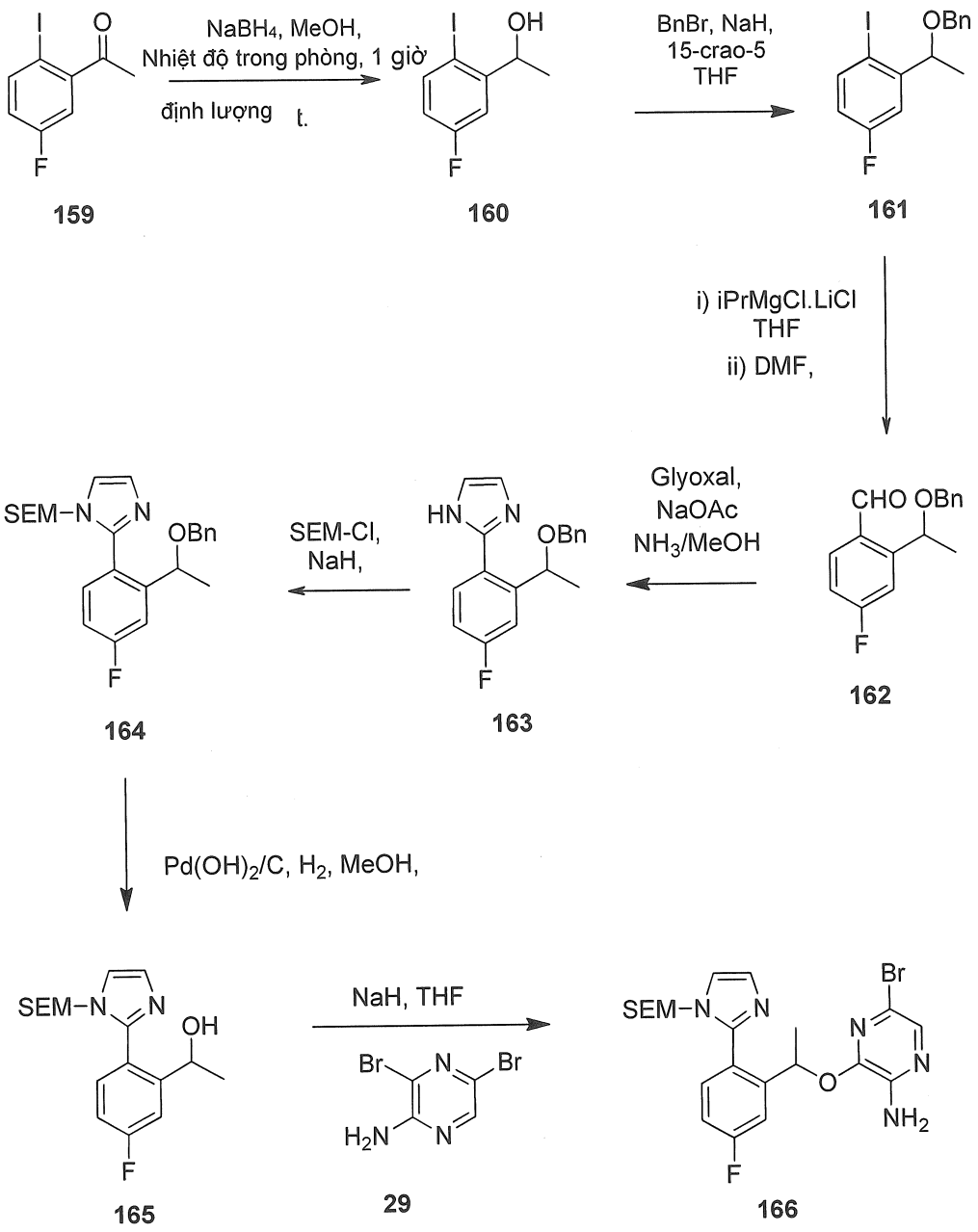
Bước 3

Hợp chất **156** (8,60g, 39,81mmol) được hòa tan trong *n*-butanol (90ml) và PPh_3 (2,09g, 7,97mmol), $Pd(OAc)_2$ (440mg, 1,96mol) và K_2CO_3 (11,0g, 79,6mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (150ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và nước muối (100ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (1:1 EtOAc : heptan) để thu được hợp chất có công thức **157** dưới dạng chất rắn không màu (3,49g, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

Bước 4

Hợp chất có công thức **157** (3,47g, 25,30mmol) được hòa tan trong DCM (50ml) và làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. PBr_3 (3,12ml, 32,89mmol) được bổ sung nhỏ giọt để thu được huyền phù màu trắng, huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch chứa gôm màu vàng nhạt tạo ra được pha loãng bằng DCM (30ml) và tôi bằng cách bổ sung thận trọng H_2O (20ml) và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách ra và pha nước chiết bằng DCM (2 x 60ml). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được dầu màu vàng. Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (1:1 DCM : heptan) để thu được hợp chất có công thức **158** dưới dạng dầu không màu (2,43g, hiệu suất 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Điều chế 5-bromo-3-{1-[5-flo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-imidazol-2-yl)phenyl]etoxy}pyrazin-2-amin có công thức (166)



Bước 1

Phản ứng được thực hiện theo 2 mẻ, mỗi mẻ 50g để bổ sung từng phần $NaBH_4$). Dung dịch được làm lạnh (bằng bể nước đá) chứa hợp chất **159** (100g, 379mmol) trong THF (800ml) và MeOH (400ml), $NaBH_4$ (28,7g, 757mmol) được bổ sung theo từng phần (mỗi lần 2g) trong thời gian 2 giờ (hiện tượng thoát khí mạnh được quan sát). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phân tích TLC cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch

NH_4Cl trong nước (300ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (500ml), các pha hữu cơ được tách ra và rửa lại bằng NH_4Cl (300ml), nước (1x 300ml), tiếp đó bằng nước muối (1x 400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức **160** (104,1g, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,71-4,76 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **160** (119,7g, 450mmol) trong THF (300ml) được bổ sung bằng phễu bổ sung vào huyền phù được làm lạnh bằng nước đá chứa NaH (60% trọng lượng, 19,8g, 495mmol) trong THF (500ml) (thời gian bổ sung khoảng 1 giờ). 15-crao-5 (13,3ml, 67,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dung dịch chứa BnBr (51ml, 427mmol) trong THF (300ml) được bổ sung (~20 phút, sự phát nhiệt nhỏ được quan sát ở nhiệt độ tới ~40°C). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó tôi bằng NH_4Cl (200ml). Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (200ml), các pha hữu cơ được tách ra, tiếp đó rửa lại bằng NH_4Cl (200ml), nước (300ml), tiếp đó bằng nước muối (2 lần x 300ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu da cam, dầu này được tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc – 99:1 đến 8:2) để thu được hợp chất có công thức **161** (144,3g, 90%) dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,24 (m, 6H), 7,00 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 4,63 (qd, J = 6,4, 1,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **161** (50g, 140mmol) trong THF (500ml) được làm lạnh tới nhiệt độ -45°C (nhiệt độ trong hỗn hợp). Dung dịch chứa *i*-PrMgCl.LiCl (1,3M trong THF, 121ml, 160mmol) được bổ sung bằng phễu bổ sung (thời gian bổ sung khoảng 20 phút) trong khi duy trì nhiệt độ trong hỗn hợp phản ứng nằm trong khoảng từ -40 đến -50°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, huyền phù màu trắng tạo ra. Sau 1 giờ nữa, dung dịch chứa DMF (15,5ml, 201mmol) trong THF (100ml) được bổ sung (bổ sung trong khoảng 30 phút). Hỗn hợp phản ứng trong suốt thu được

được để ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200ml), rửa bằng NH_4Cl (3x 300ml) tiếp đó bằng nước muối (2x 400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất 2-(1-(benzyloxy)etyl)-4-flobenzaldehyt có công thức **162** (37,9g, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này được sử dụng trong bước sau đây mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,16 (m, 8H), 5,61 – 5,38 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Bước 4

Glyoxal (88,2ml, 771,6ml), sau đó NaOAc (95,5g, 701,5mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh (bằng bể nước đá) chứa hợp chất có công thức **162** (38,22g, 140,3mmol) trong MeOH (100ml). Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch NH_3 7N trong MeOH (425ml) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút nữa trước khi được đậy kín trong nồi hấp và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ môi trường, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được bột nhão màu đen, bột nhão này được hòa tan lại trong DCM (600ml), tiếp đó rửa bằng dung dịch trong nước chứa NH_4Cl/1M HCl theo tỷ lệ 1:1 (2 lần x 500ml), tiếp đó rửa bằng nước muối (1x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn (hấp thụ trên xelit) được tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc – 9:1 đến 1:1). Chất rắn màu nâu tách ra được tinh chế tiếp bằng cách tạo huyền phù đặc trong một lượng tối thiểu EtOAc, sau đó lọc. Sau khi làm khô trong chân không, hợp chất có công thức **163** (16,2g, 39%) được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 8H), 5,47 (s, 1H), 4,43 – 4,12 (m, 2H), 1,40 (d, J = 5,1 Hz, 3H). LCMS ES m/z 297 $[M+H]^+$.

Bước 5

NaH (60% trọng lượng, 2,23g, 55,7mmol) được bổ sung từng phần dung dịch được làm lạnh (bằng bể nước đá) chứa hợp chất có công thức **163** (14g, 47,2mmol) trong THF (250ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi SEM-Cl (9,28ml, 55,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp tạo ra được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được để trong bể nước đá, tiếp đó tôi

bằng cách bổ sung từ từ nước (150ml), sau đó pha loãng bằng EtOAc. Các pha được tách ra và lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (2x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc – 7:3 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **164** (32g, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,49 (m, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 7H), 7,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,22 – 5,05 (m, 2H), 4,57 (qd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 4,37 – 4,12 (m, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 – 0,63 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 427 $[M+H]^+$.

Bước 6

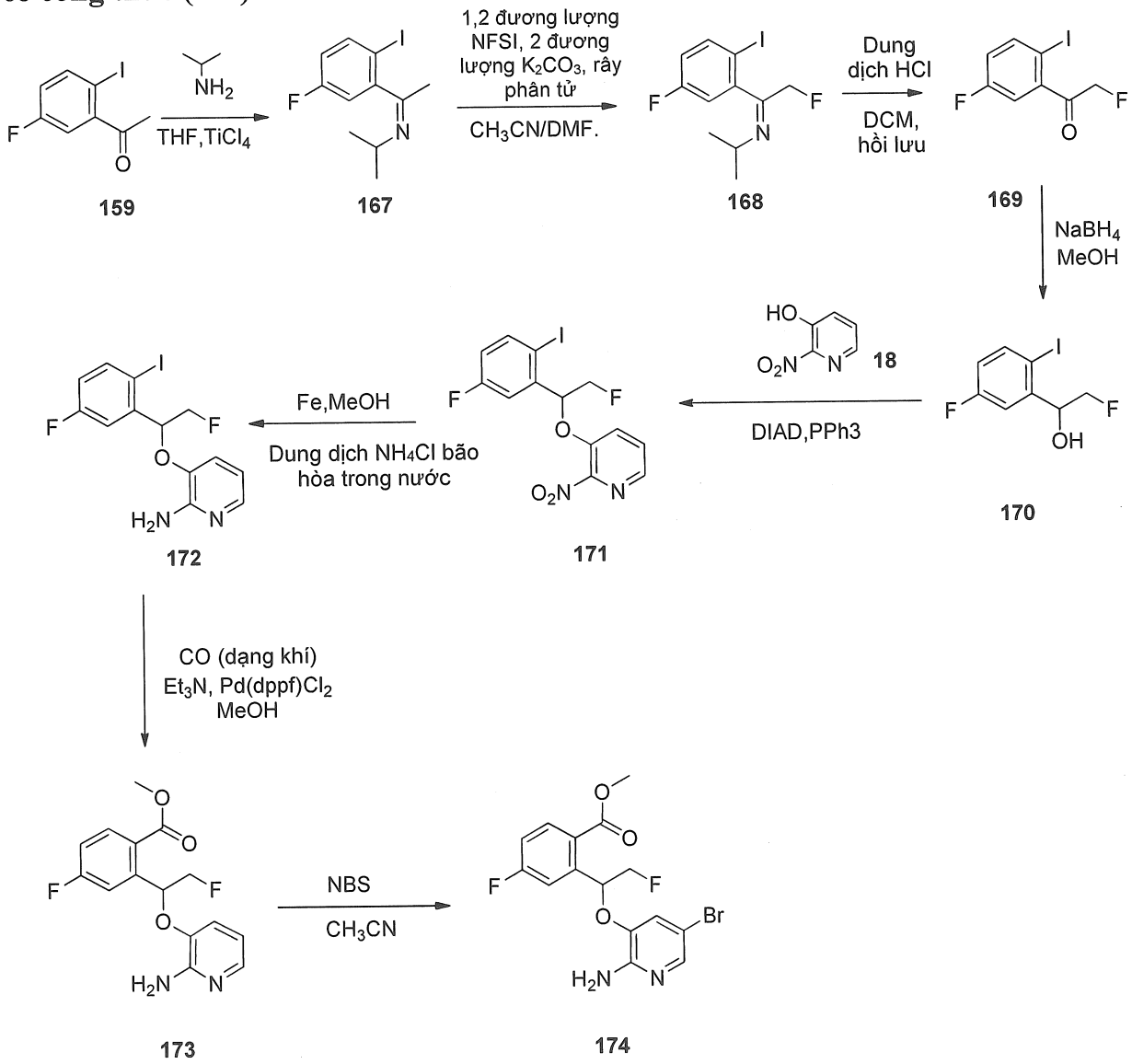
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **164** (24g, 56,3mmol) trong MeOH (375ml) được bổ sung 20% trọng lượng. $Pd(OH)_2/C$ (5g), và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong môi trường H_2 (30 psi) trong 6 giờ, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celit, rửa nước lọc bằng MeOH. Nước cái được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc – 3:1 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **165** (18,19g, 96%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,16 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 9,0, 7,3 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 – 0,73 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 337 $[M+H]^+$.

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **165** (18,19g, 54,06) trong THF (200ml) được làm lạnh trong bể nước đá trước khi NaH (60% trọng lượng, 2,59g, 64,87mmol) được bổ sung (theo 3 lần). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **29** (16,4g, 64,87mmol) trong THF (50ml) được bổ sung bằng phễu bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ, tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (300ml), tiếp đó rửa bằng nước (2 lần x 300ml). Các pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn thô màu sẫm. Chất này được tinh chế bằng cách sắc ký cột

trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc – 9:1 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **166** (19,36g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,29 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,08 – 5,89 (m, 1H), 5,32 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (ddd, J = 10,1, 6,2, 2,5 Hz, 2H), -0,00 (s, 9H). LCMS APCI m/z 508/509 $[M+H]^+$.

Điều chế metyl 2-{1-[(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-2-floetyl}-4-flobenzoat có công thức (174)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **159** (40g, 0,153mol) và isopropylamin có công thức (36,2g, 0,613mol) trong THF khan (500ml) được bổ sung nhỏ giọt $TiCl_4$

(10ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 10/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc. Nước lọc được rót vào dung dịch NaOH 0,5M (500ml). Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (200ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất có công thức **167** (43g, 93,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2

Hỗn hợp của NFSI (25g, 79,4mmol) K_2CO_3 (18,4g, 132,4mmol) và rây phân tử 4Å (25g) trong CH_3CN/DMF khan (250ml/50ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ trong 15 phút. Hợp chất có công thức **167** (20g, 66,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 10: 1) cho thấy 90% hợp chất có công thức **167** được tiêu thụ. Et_3N (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa. Hỗn hợp này được lọc. Nước lọc được rót vào dung dịch NaOH 0,5M (300ml). Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (100ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml × 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất có công thức **168** (20g, 95%) dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **168** (27,8g, 86,3mmol) trong CH_2Cl_2/H_2O (250ml/200ml) được bổ sung dung dịch HCl đậm đặc (50ml). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được hồi lưu trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc = 50:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (200ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha để thu được hợp chất có công thức **169** (13g, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **169** (13g, 45,9mmol) trong MeOH (100ml) được bổ sung $NaBH_4$ (3,4g, 91,9mol) theo từng phần ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc = 10:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô. Phần cặn được pha loãng bằng H_2O (100ml) và chiết bằng EtOAc (100ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml × 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất có công thức **170** (13g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **170** (4,5g, 15,8mmol), hợp chất có công thức **18** (2,23g, 15,8mmol) và PPh_3 (5,59g, 22mmol) trong THF khan (80ml) được bổ sung nhỏ giọt DIAD (4,4g, 0,22mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3: 1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc 20:1 đến 10:1) để thu được hợp chất có công thức **171** (5g, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **171** (6g, 14,7mmol) và Fe (3,3g, 59mmol) trong MeOH (80ml) và dung dịch bão hòa trong nước NH_4Cl (80ml) được hồi lưu trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 2:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô để thu được dung dịch nước, dung dịch này được chiết bằng EtOAc (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc 6/1 ~ 3/1 để thu được hợp chất có công thức **172** (5g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 7

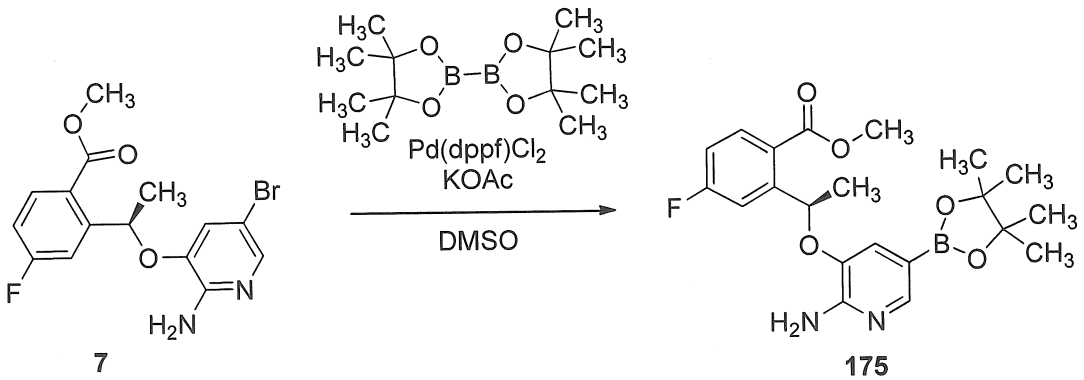
Hỗn hợp của hợp chất có công thức **172** (5g, 13,3mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,15g, 1,33mmol) và TEA (2,65g, 26,5mmol) trong metanol (100ml) được bịt kín trong môi

trường CO (4 ba, 4 x 10^6Pa) ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Phân tích TLC (ete dầu mỏ/EtOAc=1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc và nước lọc được cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, (ete dầu mỏ/EtOAc theo tỷ lệ từ 8:1 đến 6:1) để thu được hợp chất có công thức **173** (3,5g, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 8

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **173** (3,5g, 11,3mmol) trong CH_3CN (50ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa NBS (2g, 11,3mmol) trong CH_3CN (30ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (200ml), rửa bằng dung dịch bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (50ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc 3:1) để thu được hợp chất có công thức **174** (3,5g, 79%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17-8,22 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45-6,51 (m, 1H), 4,85-4,9 (s, 2H), 4,59-4,76 (m, 2H), 4,01(s, 3H). LCMS *m/z* 388 $[M+H]^+$.

Điều chế metyl 2-[(1*R*)-1-{[2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]oxy}etyl]-4-flobenzoat có công thức (175)

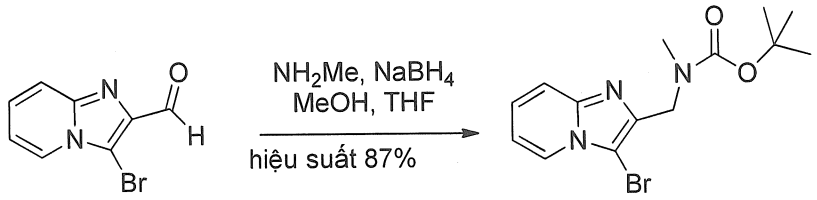


7 175

Quy trình được mô tả trong bước 1 ví dụ **45** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **175.** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, J = 8,80, 5,87 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 10,56, 2,35 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 8,36, 2,64 Hz, 1H), 6,87

(s, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,26 (q, J = 6,46 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,57 (d, J = 5,87 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 5,87 Hz, 12 H).

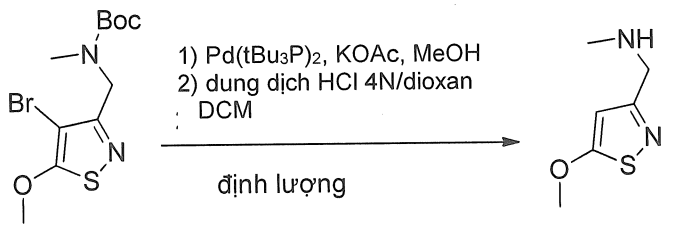
Điều chế *tert*-butyl [(3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metyl]metyl-carbamat có công thức (177)



176 177

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **176** (0,5g, 2,22mmol) trong MeOH (20ml) được bổ sung dung dịch metyl amin (2M trong THF, 1,33ml, 2,67mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $NaBH_4$ (84mg, 2,22mmol). Hiện tượng thoát khí mạnh được quan sát. Hiện tượng thoát khí ngừng sau 30 phút. Phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành amin. Di-tert-butyl dicarbonat (735mg, 3,33mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Dung dịch này được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cột Biotage (40+S) bằng cách sử dụng gradien 10-75% EtOAc/heptan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất có công thức **177** (654mg, 86,5%) dưới dạng dầu. HNMR được thực hiện ở nhiệt độ 80°C. ^{1}H NMR (400 MHz. 80°C, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 - 8,44 (m, 1H), 7,50 - 7,64 (m, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 1H), 6,96 - 7,14 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,42 (s, 8 H).

Điều chế 1-(5-metoxy-1,2-thiazol-3-yl)-*N*-metylmetanamin có công thức (178)

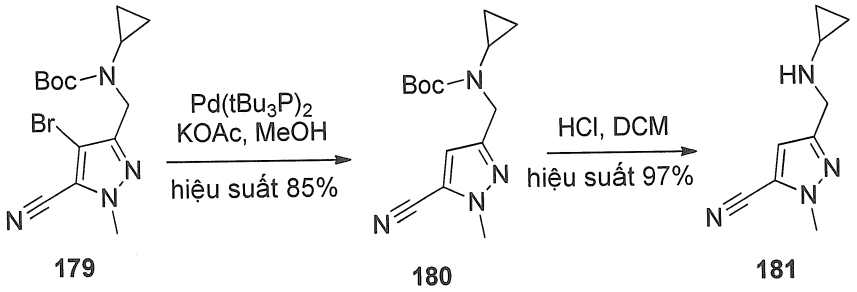


52 178

Trong lọ vi sóng đậy kín có dung tích 20ml, dung dịch chứa hợp chất có công thức **52** (340mg, 1,01mmol), KOAc (297mg, 3,02mmol) và $Pd(P^tBu_3)_2$ (52,7mg,

0,101mmol) trong MeOH (5ml) được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 45 phút ở nhiệt độ 100°C. Pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (2,50ml), tiếp đó dung dịch HCl 4N trong dioxan (2,52ml, 10,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **178** (196mg, định lượng) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d6) δ 9,46 (br. s., 2 H), 6,92 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Điều chế 3-[(xyclopropylamino)metyl]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carbonitril có công thức (181).



179 **180** **181**

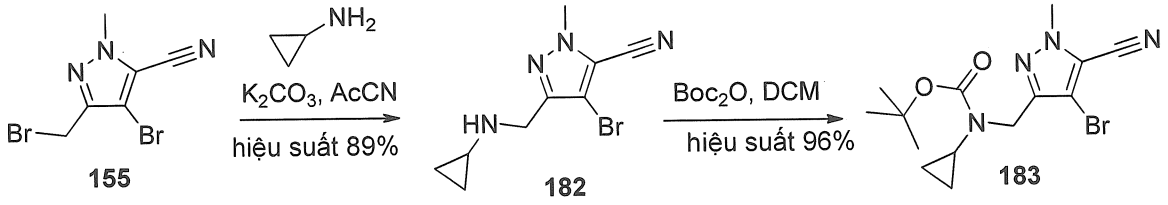
Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **179** (1,50g, 4,22mmol) trong MeOH đã loại khí được bổ sung KOAc (1,24g, 3,00mmol) và $Pd(tBu_3P)_2$ (220mg, 0,10mmol). Gia nhiệt tới 120°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột (0-40% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **180** (990mg, 85%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d6) δ 6,91 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,72 - 0,53 (m, 4H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **180** (990mg, 3,58mmol) trong DCM (9ml) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan (8,96ml, 35,8mmol). Huyền phù được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **181** (739mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng ^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d6) δ 9,72 (br. s., 2 H), 7,33 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,66 (tt, J = 3,8, 7,4 Hz, 1H), 0,95 - 0,83 (m, 2H),0,77 - 0,66 (m, 2H).

Điều chế *tert*-butyl [(4-bromo-5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-xyclopropyl-carbamat có công thức (183).



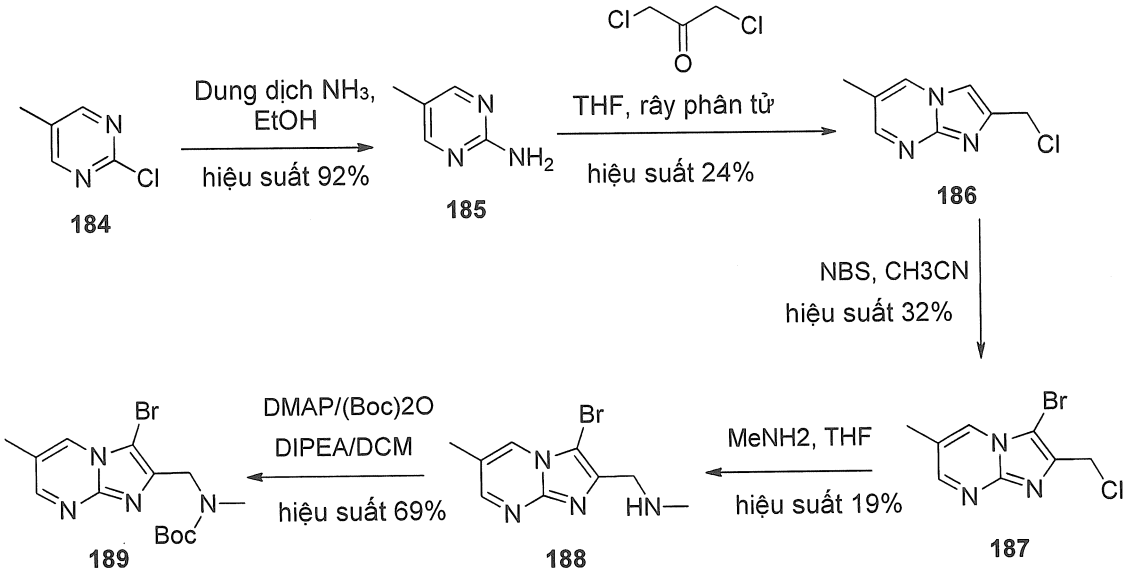
Bước 1

Xyclopropylamin có công thức (31,07g, 544mmol) được pha loãng trong axetonitril (30ml), tiếp đó kali carbonat (8,4g, 61mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung hợp chất có công thức **155** (8,5g, 279mmol) hòa tan trong axetonitril (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung EtOAc (400ml) và nước (80ml). Các pha được tách ra, tiếp đó pha hữu cơ được làm bay hơi để loại bỏ lượng xyclopropylamin dư. Hợp chất thô này được bổ sung EtOAc (400ml) và dung dịch HCl 1M trong nước (80ml). Pha nước được điều chỉnh tới độ pH=7 bằng dung dịch NaOH 1M trong nước và chiết bằng EtOAc (3 lần x400ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức **182** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,95g, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,99 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,05 (tt, 1H, J = 6,65, 3,53 Hz), 0,34 (td, 2H, J = 4,06, 6,43 Hz), 0,23 - 0,19 (m, 2H), [M+H]+= 257,06 – 258,14 (1/1)

Bước 2

Hợp chất có công thức **182** (6,95g, 27,2mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong diclometan (90ml, 0,3M), tiếp đó Boc anhydrit (5,94g, 27,2mmol, 1 đương lượng) được bổ sung theo các phần nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô này được kết hợp với sản phẩm phản ứng ở quy mô nhỏ hơn (792mg) và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh để thu được hợp chất có công thức **183** dưới dạng chất rắn màu trắng (10,29g, hiệu suất 96%, độ tinh khiết 97% theo phương pháp LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (tt, J = 6,6, 4,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 8H), 0,63 (ddt, J = 5,1, 3,4, 2,1 Hz, 4H). [M+H-Boc]= 255,01 – 256,99 (1/1).

Điều chế tert-butyl((3-bromo-6-metylimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)metyl)-(metyl)-carbamat (189).



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **184** (10,0g, 77,79mmol) trong IMS (100ml) được bổ sung dung dịch amoniac trong nước (35%, 100ml). Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang bình kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội tới nhiệt độ trong phòng và được cô để loại bỏ phần lớn lượng dung môi và nước (25ml) được bổ sung vào. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn có công thức **185** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (7,85g, hiệu suất 92%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (s, 2H), 6,30 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). LCMS *m/z* 110 $[M+H]^+$.

Bước 2

Phản ứng được thực hiện theo hai mẻ bằng cách sử dụng 1g và 9,36g hợp chất có công thức **185** và chất thô thu được từ hai mẻ được kết hợp để tinh chế. Huyền phù đặc chứa hợp chất có công thức **185** (9,36g, 85,82mmol) trong THF khan (250ml) được bổ sung dicloaxeton (21,80g, 171,64mmol) và rây phân tử 4A° (25g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 ngày, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được hòa tan trong nước (200ml). Dung dịch này được xử lý bằng K_2CO_3 dạng rắn (10g) và khuấy trong 10 phút trước khi chiết bằng etyl axetat (3 x 400ml). Các phần chiết etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml) và cô để

thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu đặc màu nâu. Pha nước được chiết lỏng-lỏng bằng DCM (500ml) và sản phẩm thu được được kết hợp với dầu thô thu được từ các phần chiết bằng etyl axetat để tinh chế. Tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel sử dụng 0,5% - 1% MeOH trong DCM để thu được hợp chất có công thức **186** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,2g, hiệu suất 24%). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 1,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 182 $[M+H]^+$.

Bước 3

Phản ứng được thực hiện theo hai mẻ bằng cách sử dụng 2,0g và 2,2g hợp chất có công thức **186** và chất thô thu được từ hai mẻ được kết hợp để tinh chế. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **186** (2,0g, 11,01mmol) trong axetonitril (30ml) được bổ sung NBS (2,14g, 12,0mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô kết hợp được hòa tan trong EtOAc (100ml). Chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô dưới dạng gôm màu vàng nhạt. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0,5% MeOH trong DCM để thu được hợp chất tinh khiết có công thức **187** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,9g, hiệu suất 32%),1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS *m/z* 260/262 $[M+H]^+$.

Bước 4

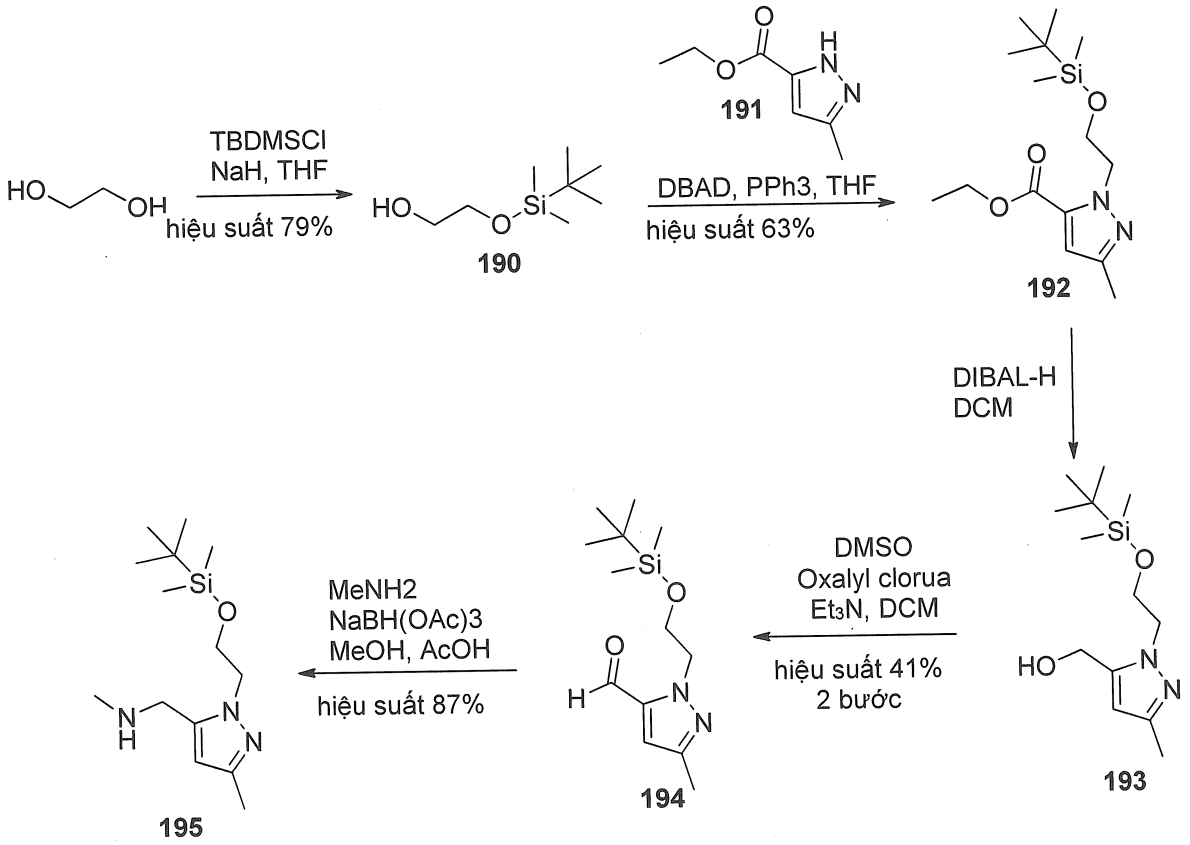
Huyền phù chứa hợp chất có công thức **187** (1,68g, 6,45mmol) trong THF (20ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C, bổ sung từ từ dung dịch chứa metyl amin trong THF (2M, 53,2ml, 96,75mmol) trong thời gian 30 phút bằng cách sử dụng bơm tiêm. Khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Sản phẩm thô thu được sau khi cô hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM cùng với 0,1% dung dịch amoniac 35% trong nước. Sản phẩm được phát hiện là chứa một lượng nhỏ dime không mong muốn và do đó được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký đảo pha sửa dụng dung môi gradien CH_3CN/H_2O. Sản phẩm thu được có lẫn một lượng vết tạp chất và được tinh

chế lại bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 4% MeOH trong DCM (chứa dung dịch amoniac 7N) để thu được hợp chất có công thức **188** dưới dạng chất rắn màu vàng (254mg, hiệu suất 15%),1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,89 – 8,22 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS *m/z* 255/257 $[M+H]^+$.

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **188** (250mg, 0,980mmol), DIEA (0,512ml, 2,94mmol) và DMAP (23,9mg, 0,196mmol) trong DCM (4ml) được bổ sung $(Boc)_2O$ (856mg, 3,92mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng cột ISCO (24g) bằng cách sử dụng 0% - 75% EtOAc/Heptan để thu được hợp chất có công thức **189** dưới dạng gôm (241mg, hiệu suất 69%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,85 (br. s., 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=15,9 Hz, 9H). LCMS *m/z* 355/357 $[M+H]^+$.

Điều chế 1-[1-(2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N*-metylmetanamin có công thức (195).



Bước 1

Trong môi trường trơ ở nhiệt độ 0°C (bể nước đá/nước), huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 6,44g, 0,161mol) (nhiệt độ bên trong=4°C) được bổ sung etylen glycol (10,0g, 0,161mol). Nhiệt độ bên trong hỗn hợp sau khi bổ sung là 6°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút trong bể nước đá/nước (nhiệt độ bên trong=4°C). Tert-butylclodimetylsilan (29,121g, 0,161mol) được bổ sung từng phần trong 15 phút trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 10°C. Sau khi bổ sung tert-butylclodimetylsilan, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (250ml) và nước (100ml). Hỗn hợp này được chiết bằng TBME (250ml x 2 lần), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và giảm thể tích tới khô để thu được dầu màu vàng. Dầu thô này được tinh chế bằng cách lọc trên tấm silic oxit, sử dụng heptan/EtOAc (rửa giải gradien 95/5, tiếp đó 9/1, 8/2, 7/3). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và giảm thể tích tới khô để thu được hợp chất có công thức **190** dưới dạng dầu không màu (22,5g, 79%). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,00 (t, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,62-3,64 (m, 2H).

Bước 2

Trong môi trường trơ, dung dịch chứa hợp chất có công thức **191** (20,00g, 129,7mmol), 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etanol **190** (27,45g, 155,7mmol) và triphenylphosphin (40,83g, 155,7mmol) trong THF (400ml) đã làm lạnh tới nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa DBAD (35,85g, 155,7mmol) trong THF (200ml) trong 1 giờ. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, 0,1 đương lượng 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etanol (2,2g, 12,48mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa, tiếp đó cô. Dầu màu vàng thu được được nghiền với heptan (1 L) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất này được loại bỏ bằng cách lọc. Nước lọc được cô và phần cặn dầu được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silic oxit, 2% đến 6% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **192** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (25,47g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,33 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,63 (t, 2H), 6,57 (s, 1H), [MH]+ 313.

Bước 3

Trong môi trường trơ, dung dịch chứa hợp chất có công thức **192** (24,8g, 79,4mmol) trong DCM (600ml) đã làm lạnh tới nhiệt độ –78°C được bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (dung dịch 1M trong DCM, 250ml, 250mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ –78°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (60ml), tiếp đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Nước và nước muối được bổ sung vào để tạo ra chất kết tủa màu xám. Nỗ lực chiết không thực hiện được do cả hai pha đều khó quan sát. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit và rửa bằng lượng lớn DCM (4 L). Lớp nước được tách ra và pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất có công thức **193** dưới dạng dầu (20g), dầu này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 0,04 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,97 (s, 1H), [MH]+ 271,

Bước 4

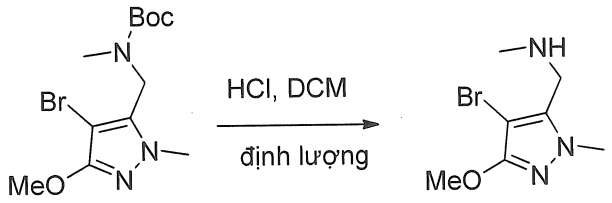
Trong môi trường trơ, dung dịch chứa oxalyl clorua (8,70ml, 103mmol) trong DCM (188ml) đã làm lạnh tới nhiệt độ –78°C được bổ sung dung dịch chứa DMSO (14,4ml, 205mmol) trong DCM (75ml) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ –78°C, tiếp đó dung dịch chứa hợp chất có công thức **193** (20g) trong DCM (188ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,25 giờ ở nhiệt độ –78°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt trietylamin có công thức (66,0ml, 474mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và nước (600ml) được bổ sung vào. Các pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silic oxit, 0% đến 2% EtOAc trong DCM) để thu được hợp chất có công thức **194** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (8,75g, 41% theo 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,63 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), [MH]+ 269.

Bước 5

Trong môi trường trơ, dung dịch chứa hợp chất có công thức **194** (11,15g, 41,54mmol) và metylamin có công thức (33% trọng lượng trong EtOH, 14,77g, 157,22mmol) trong metanol (280 ml) được bổ sung nhỏ giọt axit axetic (2,50ml,

41,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,3 giờ, làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, xử lý bằng $NaBH(OAc)_3$ (13,2g, 62,31mmol), tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, một lượng amin có công thức (3,90mg, 41,92mmol) được bổ sung, 30 phút sau, bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (8,80g, 41,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút nữa, cô, hòa tan trong EtOAc (375ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (275ml) và nước muối (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silic oxit đã trung hòa, 0% đến 6% NH_3 7N /MeOH trong DCM) để thu được hợp chất có công thức **195** (10,3g, 87%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,60 (br, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), MH]+ 284.

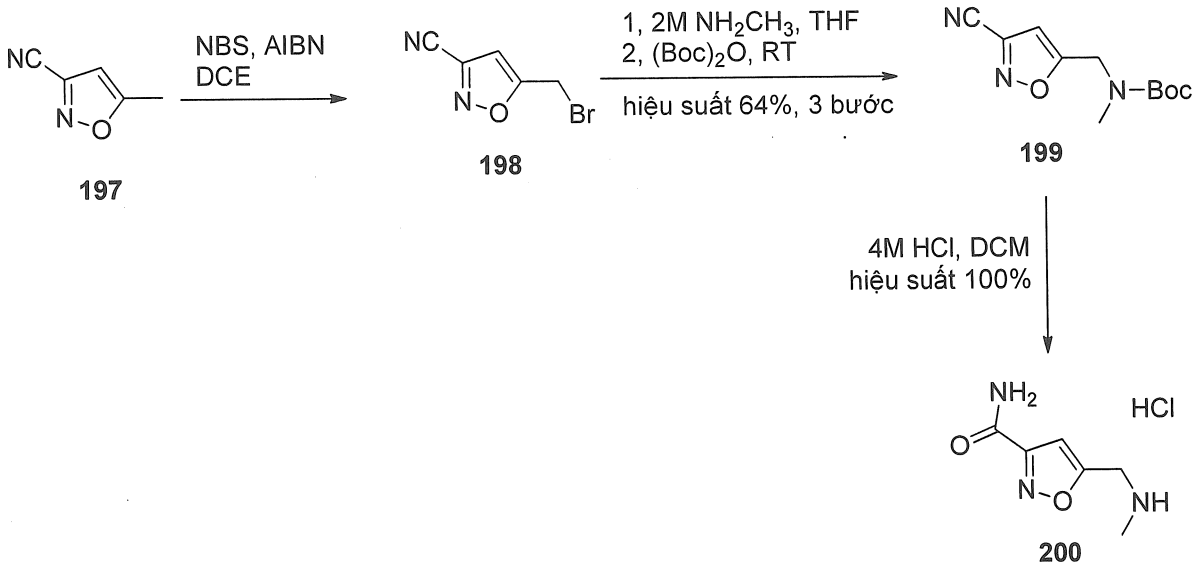
Điều chế 1-(4-bromo-3-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-metylmetan-amin có công thức (196)



91 **196**

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **91** (1613mg, 4,826mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan.(10ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất có công thức **196** (1357mg, 104%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Điều chế 5-((metylamino)metyl)isoxazol-3-carboxamit có công thức (200)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **197** (800mg, 7,40mmol) trong DCE (30ml) được bổ sung NBS (2,79g, 15,5mmol) và AIBN (60,8mg, 0,375mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Cô để thu được chất rắn màu kem. Nước (20ml) được bổ sung vào, và chiết bằng EtOAc (30ml × 2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất có công thức **198** (1,44g, 2,90mmol) dưới dạng chất bán rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **198** (1,44g, 2,90 mml) trong THF (15ml) được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, dung dịch NH_2CH_3 2M trong THF (4,36 ml, 8,73mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2,5 giờ. $(Boc)_2O$ (635mg, 2,91mmol) được bổ sung vào. Để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy có đỉnh mới và có chất ban đầu. 380mg $(Boc)_2O$ được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. LCMS cho thấy đỉnh mới lớn dần lên. Sau 2 giờ nữa, không phát hiện được sự tiến triển bất kỳ theo phân tích LCMS. 283mg $(Boc)_2O$ được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp thu được được phân bố giữa nước và EtOAc (50ml/50ml). Pha hữu cơ được

tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Pha này được tinh chế bằng cột ISCO bằng 0-40% EtOAc/heptan để thu được hợp chất có công thức **199** dưới dạng dầu không màu (445mg, hiệu suất 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (br. s., 9 H) 2,98 (s, 3H) 4,60 (br. s., 2 H) 6,56 (br. s., 1H).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **199** (445mg, 1,88mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 4M trong dioxan (5ml). Phản ứng kết thúc sau 2 giờ theo phân tích LCMS. Hỗn hợp thu được được cô và làm khô bằng lò chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để thu được hợp chất có công thức **200** là muối HCl dưới dạng chất rắn màu trắng (333mg, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2,59 (s, 3H) 4,44 (s, 2H) 7,00 (s, 1H) 7,90 (br. s., 1H) 8,21 (br. s., 1H) 9,77 (br. s., 2 H). LCMS *m/z* 156 $[M+H]^+$.

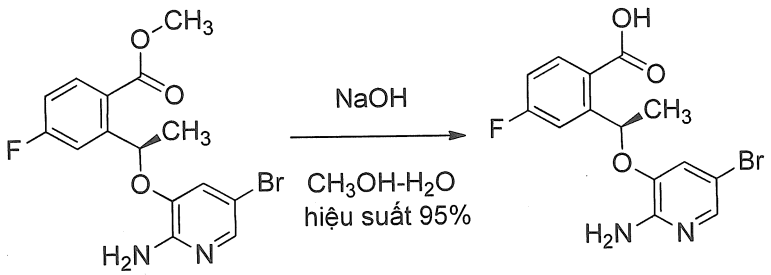
Điều chế 5-[(metylamino)metyl]-1,2-oxazol-3-carbonitril có công thức (201)



199 **201**

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **199** (850mg, 2,90mmol) trong DCM (3ml) được bổ sung nhỏ giọt TFA (3ml, 38,9mmol). Phản ứng kết thúc sau 1,5 giờ theo phân tích LCMS. Hỗn hợp tạo ra được cô và làm khô bằng lò chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để thu được hợp chất có công thức **201** dưới dạng gôm màu nâu (686mg, hiệu suất 95%).

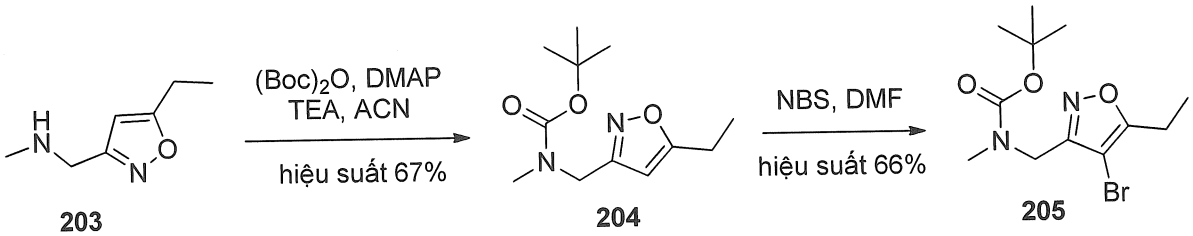
Điều chế axit 2-{(1*R*)-1-[(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]etyl}-4-flobenzoic có công thức (202)



7 202

Quy trình được mô tả trong bước 2 của ví dụ **41** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **202** (731mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br. s., 1H) 7,97 (dd, *J*=8,59, 6,06 Hz, 1H) 7,47 - 7,64 (m, 2H) 7,18 - 7,30 (m, 1H) 6,87 (s, 1H) 6,20 - 6,48 (m, 3H) 1,58 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H).

Điều chế *tert*-butyl [(4-bromo-5-etyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]metylcarbamat có công thức (205).



203 204 205

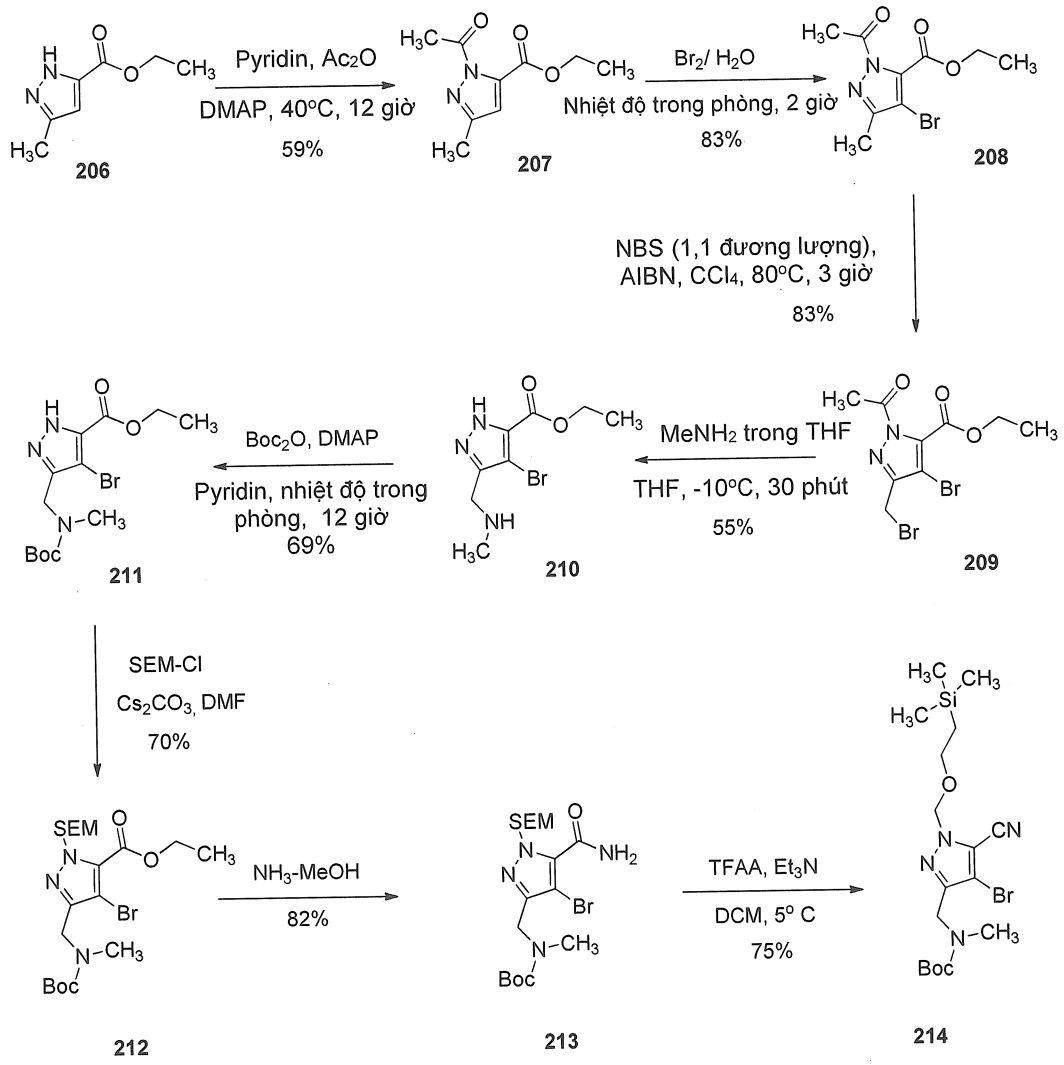
Bước 1

Huyền phù ở nhiệt độ 0°C chứa hợp chất có công thức **203** (1,81g, 12,9mmol), TEA (9,10ml, 64,6mmol), và DMAP (0,315g, 2,58mmol) trong ACN (50ml) được bổ sung di-t-butyl-dicarbonat (3,38g, 15,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột (2 đến 30 % EtOAc/Heptan) để thu được hợp chất có công thức **204** (2,09g, 67%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 1,28 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 1,47 (br. s., 9 H) 2,77 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 2,88 (s, 3H) 4,42 (s, 2H) 6,04 (s, 1H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **204** (500mg, 2,08mmol) trong DMF (2,2ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (444mg, 2,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 60°C trong 1 giờ. EtOAc (22ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó rửa bằng nước (1 x 22ml), và nước muối (22ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột (3% đến 30% EtOAc/Heptan) để thu được hợp chất có công thức **205** (441mg, 66%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,28 (t, J=7,71 Hz, 3 H) 1,48 (s, 4 H) 1,43 (s, 5 H) 2,82 (q, J=7,66 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3H) 4,50 (s, 2H).

Điều chế *tert*-butyl ((4-bromo-5-xyano-1-((-2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-3- yl)metyl)carbamat (hợp chất có công thức 214)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **206** (120g, 0,779mol) trong pyridin (800ml) được bổ sung Ac_2O (400ml) và tiếp đó bổ sung một lượng chất xúc tác DMAP (13g, 0,106mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được phân bố giữa CH_2Cl_2 (1 L) và H_2O (200ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng Na_2SO_4, cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được hợp chất có công thức **207** (90g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,57 (s, 1H), 4,40-4,35 (q, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,39-1,35 (t, 3H)

Bước 2

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **207** (50g, 0,255mol) trong H_2O (1,5 L) được bổ sung nhỏ giọt Br_2 (44g, 0,281mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (500ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200ml), H_2O (100ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách kết tinh lại bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 120ml) để thu được hợp chất có công thức **208** (58g, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,47-4,42 (q, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,44-1,40 (t, 3H).

Bước 3

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **208** (56g, 0,204mol) trong CCl_4 (800ml) được bổ sung NBS (40g, 0,225mol) và AIBN (9,6 g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được lọc, và chất rắn được rửa bằng CH_2Cl_2 (200ml). Nước lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (100ml x 2

lần), H_2O (100ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được kết tinh lại bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 120ml) để thu được hợp chất có công thức **209** (60g, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)□ δ 4,88 (s, 2H), 4,48-4,42 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,45-1,41 (t, 3H).

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **209** (59g, 0,167mol) trong THF (300ml) được bổ sung nhỏ giọt CH_3NH_2 trong THF (2N, 419ml, 0,835mol) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 30 phút. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc, và nước lọc được cô trong chân không ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút và tiếp đó ở nhiệt độ cao hơn để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (CH_2Cl_2/MeOH = 100:1~20:1, R_f = 0,3 trong CH_2Cl_2/MeOH = 10:1) để thu được hợp chất có công thức **210** (24g, 55%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-7,55 (br, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,29 (s, 0,62H, residual CH_2Cl_2), 4,36-4,31 (q, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,49 (s, 1,56H, residual MeOH), 2,68 (s, 3H), 1,37-1,24 (t, 3H).

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **210** (24g, 0,092mol) trong pyridin (300ml) được bổ sung DMAP (5,66g, 0,046mol) và Boc_2O (29,81g, 0,138mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc= 10:1~2:1) để thu được hợp chất có công thức **211** (23g, 69%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44-4,38 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,25-1,24 (t, 3H)

Bước 6

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **211** (23g, 0,0637mol) trong DMF khan (400ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (46,8g, 0,14mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau 30 phút, SEM-Cl (24,39g,

0,146mol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (1 L) và nước muối (200ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng H_2O (200ml x 2 lần), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được hợp chất có công thức **212** (22g, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90-5,76 (s, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 4,47-4,40 (q, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,43-1,39 (t, 3H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0-0,05 (m, 9H).

Bước 7

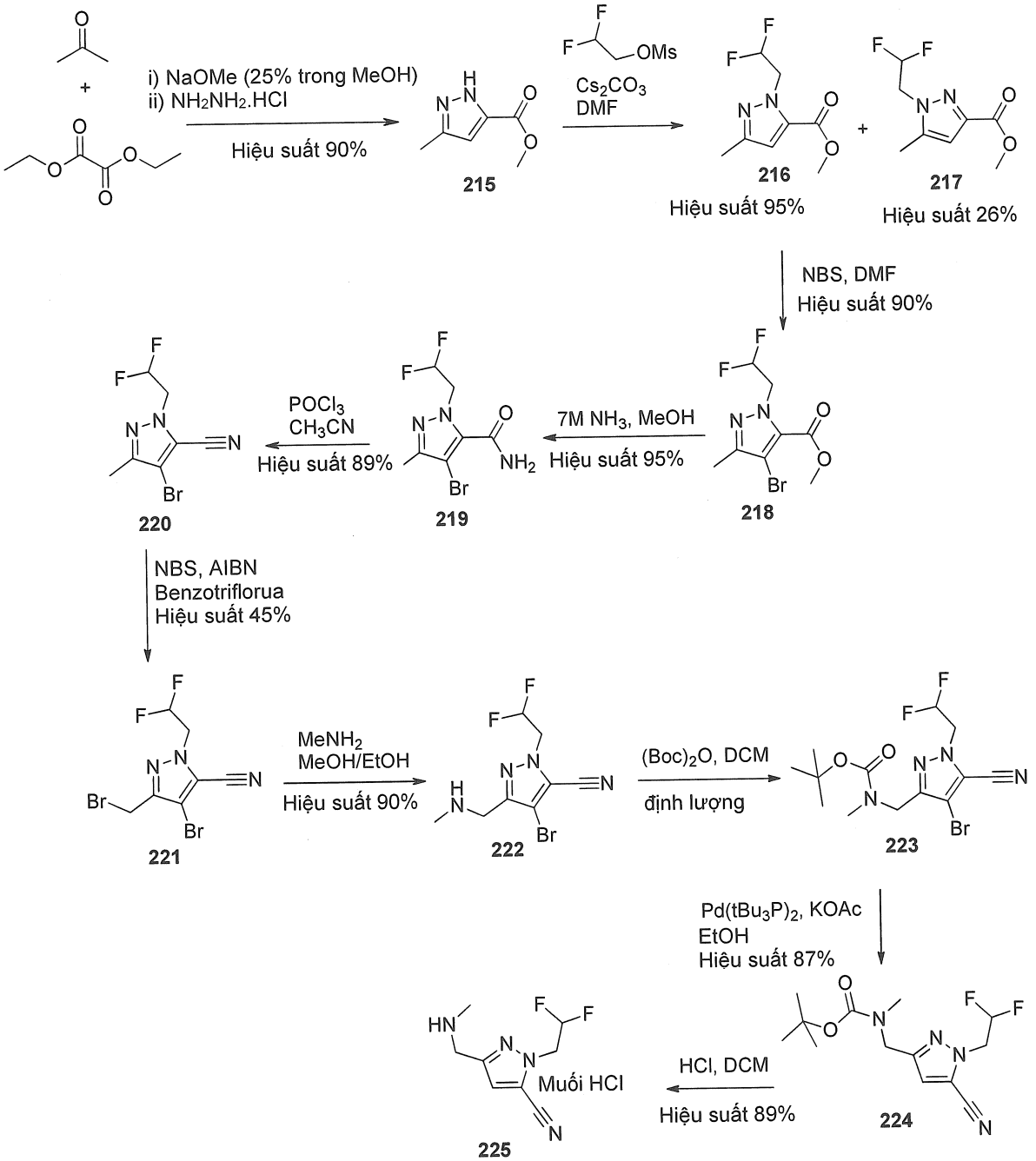
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **212** (22g, 0,0448mol) trong NH_3-MeOH (5 N, 350ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ trong ống kín. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được phân bố giữa CH_2Cl_2 (200ml) và axit xitric (2N, 30ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (2N, 30ml), nước muối (20ml) và làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1~3:1) để thu được hợp chất có công thức **213** (17g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0 (s, 9H).

Bước 8

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **213** (16g, 0,0346mol) trong CH_2Cl_2 khan (250ml) được bổ sung Et_3N (14,4ml, 0,104mol) và tiếp đó bổ sung TFAA (9,6ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được phân bố giữa CH_2Cl_2 (150ml) và axit xitric (40ml, 2N). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (2N, 50ml), nước muối (20ml) và làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách

sắc ký cột trên silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc = 50:1) để thu được hợp chất có công thức **214** (11,5g, 74,8%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,52 (s, 2H), 4,61-4,42 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0 (s, 9H). LC-MS *m/z* 468 $[M+Na]^+$.

Điều chế *tert*-butyl {[4-bromo-5-xyano-1-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]metyl}metylcarbamat có công thức (225)



Bước 1

Bình dung tích 5l có lắp máy khuấy trên đầu được bổ sung dung dịch NaOMe (25% trong MeOH, 500ml, 2,31mol) trong môi trường N_2. Hỗn hợp này được bổ sung MeOH (1,50 L), sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa dietyl oxalat (337g, 2,31mol) trong axeton (168ml, 2,31mol) trong 50 phút (sau 35 phút, hỗn hợp phản ứng hóa rắn nên 500ml MeOH nữa được bổ sung). Khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng đặc màu vàng nhạt này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày trong môi trường N_2. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C kết hợp với khuấy và dung dịch HCl 37% trong nước (190ml, 2,31mol) được bổ sung từ từ, sau đó bổ sung từ từ hydrazin monohydrat (112ml, 2,31mol) trong 60 phút, trong khi duy trì nhiệt độ trong hỗn hợp phản ứng thấp hơn 20°C. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, rửa tấm lọc bằng MeOH (200ml). Dung môi được loại bỏ tới thể tích rất thấp và phần cặn được phân bố giữa EtOAc (2,5 L) và nước/nước muối (2,0 L, 1:1). Pha hữu cơ được thu hồi và pha nước được chiết tiếp bằng EtOAc (500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 1,0 L), làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi tới khô, để thu được hợp chất có công thức **215** (226g, 70%) dưới dạng chất rắn màu kem. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 11,64 (s, 1H), 6,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,37 (d, J = 0,7 Hz, 3H), [MH]+ 140,99.

Bước 2

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **215** (30,8g, 0,22mol), 2,2-difloetyl metansulfonat (38,0g, 0,24mol) và Cs_2CO_3 (94,3g, 0,29mol) trong DMF (150ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200ml) và nước (800ml). Pha hữu cơ được thu hồi và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 300ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500ml), nước muối (500ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (20% đến 50% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **216** (28g, 62%) và hợp chất có công thức **217** (12g, 26%).

Hợp chất có công thức 216: 1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 6,64 (s, 1H), 6,09 (tt, J = 55,9, 4,5 Hz, 1H), 4,87 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Hợp chất có công thức 217: 1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 6,55 (s, 1H), 6,09 (tt, J = 55,5, 4,5 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), [MH]+ 205,06.

Bước 3

NBS (32,0g, 180mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **216** (35,0g, 172mmol) trong DMF (100ml) và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 giờ. Nước (200ml) và dung dịch $NaHSO_4$ 2% trong nước (150ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, tiếp đó chiết vào EtOAc/heptan (2:1, 400ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối (200ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **218** (41g, 90%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,36 (tt, J = 55,0, 3,8 Hz, 1H), 4,90 (td, J = 14,6, 3,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), [MH]+ 283 và 285 (100%).

Bước 4

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **218** (41g, 0,145mol) và dung dịch NH_3 7M trong MeOH (500ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 ngày. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **219** (37g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,31 (tt, J = 55,1, 3,7 Hz, 1H), 4,74 (td, J = 15,0, 3,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), [MH]+ 268 và 270 (100%).

Bước 5

$POCl_3$ (74g, 0,483mol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **219** (37g, 0,138mol) trong axetonitril (250ml) ở nhiệt độ 25°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước (1000ml) trong khi kiểm soát hiện tượng tỏa nhiệt bằng cách duy trì nhiệt độ của hỗn hợp thấp hơn 40°C bằng cách bổ sung nước đá vào hỗn hợp nước nếu cần. Sau khi khuấy trong 5 phút và không nhận thấy hiện tượng tỏa nhiệt nữa, hỗn hợp này được chiết vào EtOAc/heptan (1:1, 500ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi, để thu được hợp chất có công thức **220** (27g, 78%) dưới dạng chất rắn

màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,43 (tt, J = 53,9, 2,9 Hz, 1H), 4,81 (td, J = 15,9, 2,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

Bước 6

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **220** (15g, 60mmol), NBS (14,95g, 84mmol) và AIBN (492mg, 3,0mmol) trong benzotriflorua (200ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel mỏng và bánh lọc được rửa bằng toluen (20ml). Nước lọc được làm bay hơi, để thu được hợp chất có công thức **221** (9,0g, hiệu suất 45%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,72 – 6,21 (m, 1H), 5,03 – 4,72 (m, 2H), 4,64 (s, 2H).

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **221** (18g, 27,4mmol) trong EtOH (50ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa $MeNH_2$ (40% trong MeOH, 56ml, 0,55mol) trong EtOH (50ml) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không tới thể tích khoảng 50ml. EtOH (50ml) được bổ sung và hỗn hợp này lại được cô trong chân không tới thể tích khoảng 40ml. Dung dịch HCl 1M trong nước (90ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung TBME (150ml) và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 5 phút. Lớp nước được thu hồi và rửa một lần nữa bằng TBME (100ml). Lớp nước được thu hồi và bazơ hóa tới độ pH =12-13 (giấy thử độ pH) bằng cách sử dụng dung dịch NH_3 đậm đặc trong nước. Hỗn hợp tạo ra được chiết vào DCM (3 x 150ml). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **222** (6,8g, 90%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt, dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,44 (tt, J = 53,8, 2,8 Hz, 1H), 4,84 (td, J = 15,9, 2,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), [MH]+ 279,0 và 281,0 (60%).

Bước 8

Di-tert-butyl dicarbonat (5,6g, 25,6mmol) (dạng rắn) được bổ sung từng phần dung dịch chứa hợp chất có công thức **222** (6,8g, 24,4mmol) trong DCM (100ml) ở nhiệt độ 20°C trong 5 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được

tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (20% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **223** (9,24g, định lượng) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,44 (tt, J = 53,7, 2,7 Hz, 1H), 4,86 (td, J = 16,0, 2,7 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,47 – 1,28 (m, 9H), [MH-Boc]+ 268 và 270 (40%).

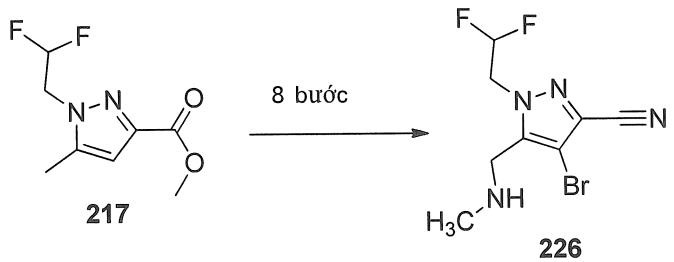
Bước 9

$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (240mg) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất có công thức **223** (1,80g, 4,75mmol), KOAc (1,39g, 14,3mmol) và IMS đã loại khí (95% EtOH, 18,0ml) theo một lần. Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện vi sóng (120°C) trong 60 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (30% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **224** (1,25g, 87%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,08 (s, 1H), 6,42 (tt, J = 54,0, 2,9 Hz, 1H), 4,80 (td, J = 15,8, 2,9 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), [MH-Boc]+ 201,06.

Bước 10

HCl (4M trong dioxan, 5,0ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **224** (1,40g, 4,66mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được tạo huyền phù đặc bằng EtOAc (10ml) và thu hồi bằng cách lọc. Hợp chất có công thức **225** (980mg, 89%) được điều chế dưới dạng muối hydroclorua (chất rắn màu kem). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,46 (tt, J = 53,8, 2,8 Hz, 1H), 4,88 (td, J = 16,0, 2,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), [MH]+ 201,11.

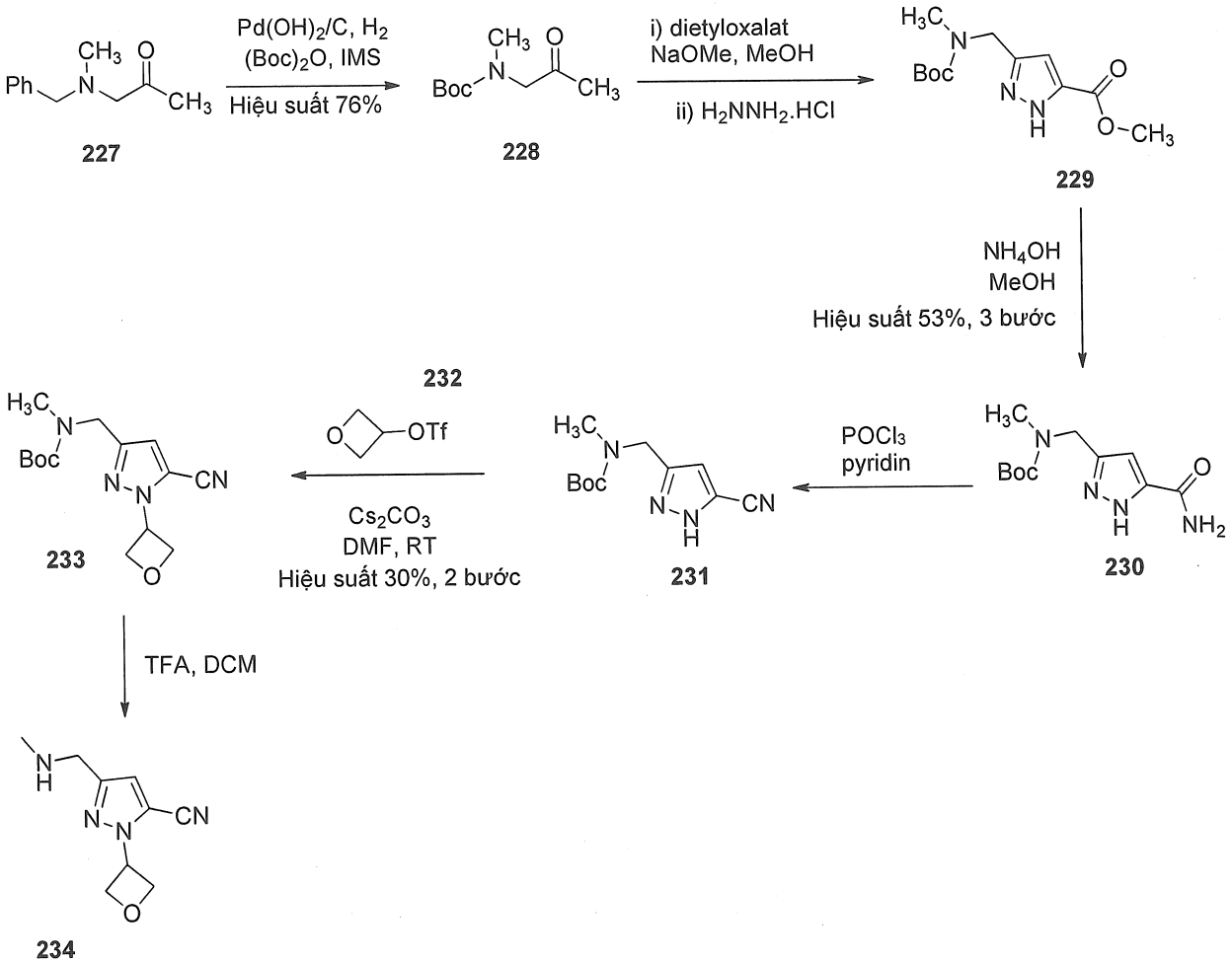
Điều chế *tert*-butyl {[4-bromo-5-xyano-1-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]metyl}metylcarbamat có công thức (226)



217 **226**

Quy trình được mô tả trong các bước 3-10 đối với hợp chất có công thức **225** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **226** (hiệu suất 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,47 (tt, J = 54,2, 3,4 Hz, 1H), 4,96 (td, J = 15,2, 3,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), [MH + CH3CN]+ 242,04.

Điều chế *tert*-butyl ((5-xyano-1-oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)(metyl) carbamat (hợp chất có công thức 234)



Bước 1

Hợp chất có công thức 227 (45,3g, 0,256mol) được hòa tan trong IMS (475ml) và $(Boc)_2O$ (58,6g, 0,269mol) và $Pd(OH)_2/C$ (4,0g, 9% trọng lượng) được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (50 psi, 5 x 10^5Pa) trong 3 giờ trước khi được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ nữa. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải bằng IMS bổ sung và nước lọc cô để thu được dầu màu nâu. Phần lớn lượng chất thô (43,2g) được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (10% đến

30% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **228** dưới dạng dầu màu vàng (29,5g, hiệu suất 76%, độ tinh khiết >95% theo phương pháp 1H NMR). 1H NMR cho thấy hỗn hợp tautome theo tỷ lệ ~1:1,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Bước 2

Dung dịch chứa 5,4M NaOMe trong MeOH (29,2ml, 0,157mol) được pha loãng bằng MeOH (150ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **228** (29,5g, 0,157mol) và dietyloxalat (21,3ml, 0,157mol) trong MeOH (40ml) được bổ sung bằng phễu nhỏ giọt trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng màu vàng tạo ra được gia nhiệt tới 50°C. Sau 3 giờ, dietyloxalat bổ sung (2ml, 0,015mol) và dung dịch NaOMe (2ml, 0,011mol) được bổ sung vào và tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 5-10°C và hydrazin monohydroclorua (10,7g, 0,157mol) được bổ sung theo từng phần trong 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 60 giờ. H_2O (200ml) và nước muối (100ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trước khi chiết bằng EtOAc (3 x 200ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được hợp chất có công thức **229** dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế (43,2g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (s, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS ES m/z 268 [M+H]+.

Bước 3

Hợp chất có công thức **229** (21,1g, 78,3mmol) được hòa tan trong MeOH (60ml) và dung dịch NH_3 33% trong nước (100ml) được bổ sung trước khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thể tích MeOH được giảm đi trong chân không, cho đến khi chất kết tủa vừa tạo ra. Hỗn hợp này được để kết tinh và chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng H_2O (2 x 30ml) và sấy khô hoàn toàn trong lò chân không (40°C qua đêm) để thu được hỗn hợp tautome (~1:1) của hợp chất có công thức **230** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (10,4g, hiệu suất 53% theo 2 bước). ^{1}H NMR cho thấy hỗn hợp tautome có tỷ lệ ~1:1,2. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H),1,41 (s, 18H). LC-MS ES *m/z* 252 $[M+H]^+$.

Bước 4

Hợp chất có công thức **230** (10,5g, 41,3mmol) được hòa tan trong pyridin (105ml) và $POCl_3$ (9,6ml, 103,2mmol) được bổ sung từ từ bằng phễu nhỏ giọt, trong khi duy trì nhiệt độ khoảng 15°C bằng cách sử dụng bể làm lạnh nước đá/H_2O. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút, trong thời gian này, hỗn hợp chuyển sang màu vàng và tiếp đó chuyển thành màu nâu sẫm hơn. Hỗn hợp này được rót theo từng phần vào H_2O (250ml), trong khi duy trì nhiệt độ khoảng 30°C bằng cách bổ sung nước đá. Khi thủy phân xong, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml) và các phần chiết hữu cơ kết hợp rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (150ml) trước khi làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Phần cặn được đun đồng sôi với toluen (3 x 100ml) và tiếp đó với heptan (3 x 100ml) để loại bỏ lượng pyridin còn lại để thu được hợp chất có công thức **231** dưới dạng gôm màu nâu, gôm này được sử dụng mà không cần tinh chế (9,1g, độ tinh khiết >85% theo phương pháp 1H NMR). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,56 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS ES *m/z* 235 $[M+H]^+$.

Bước 5

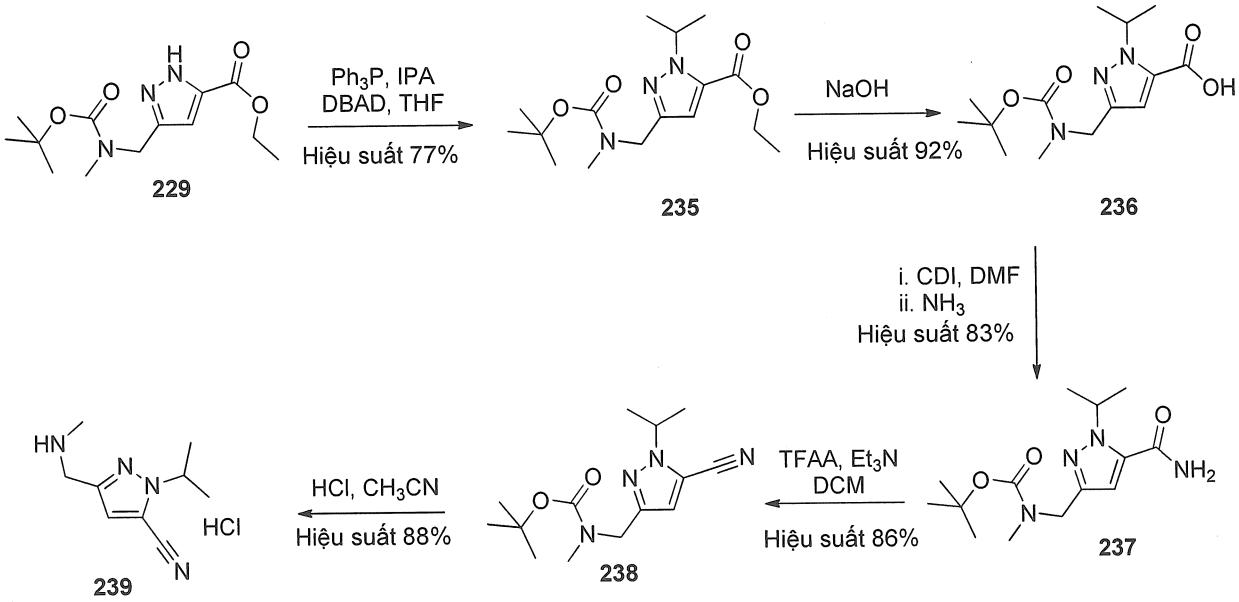
Hợp chất thô có công thức **231** (9,1g) được hòa tan trong DMF (85ml) trong môi trường nitơ và Cs_2CO_3 (37,6g) được bổ sung vào. Dung dịch chứa oxetan-3-yl triflometansulfonat **232** (9,5g) trong DMF (15ml) được bổ sung từ từ bằng phễu nhỏ giọt, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 20°C. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút trước khi pha loãng bằng H_2O (100ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được phần cặn màu nâu. Chất thô này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (1:2 EtOAc:heptan, tiếp đó 1:1 EtOAc:heptan) để thu được hợp chất có công thức **233** dưới dạng dầu màu vàng (4,00g, hiệu suất 30% theo 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 – 6,89 (m, 1H), 5,71 (tt, *J* = 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H),

4,41 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,47 – 1,34 (m, 9H). Rửa giải tiếp để thu được chất đồng phân vùng của pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (3,28g, hiệu suất 25% theo 2 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,93 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Bước 6

Hợp chất có công thức 233 (0,50g, 1,71mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và làm lạnh trong bể nước đá-nước trong môi trường nitơ. TFA (5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, trong thời gian này, hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và TFA còn lại được loại bỏ ra khỏi phần cặn bằng cách đồng bay hơi bằng DCM (2 x 10ml) và tiếp đó bằng toluen (2 x 10ml). Muối TFA của hợp chất **234** được điều chế dưới dạng gôm màu vàng (0,85g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,78 (tt, J = 7,6, 5,9 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

Điều chế 3-[(metylamino)metyl]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-carbonitril hydroclorua (1:1) (hợp chất có công thức 239)



Bước 1

Di tertbutylazodicarboxylat (6,5g, 28,2mmol) (dạng rắn) được bổ sung từng phần dung dịch chứa hợp chất có công thức **229** (8,0g, 28,2mmol), Ph_3P (7,4g,

28,2mmol) và isopropanol (2,55g, 42,5mmol) trong THF (80ml) ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến 20°C trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (10% đến 40% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **235** (7,1g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,36 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,39 (t, J = 5,6 Hz, 15H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), [MH]+ 326,12.

Bước 2

NaOH (3,4g, 87,3mmol) được hòa tan trong nước (6,0ml) và dung dịch này được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **235** trong MeOH và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (250ml) và axit hóa tới độ pH khoảng 2 (giấy thử độ pH) bằng cách sử dụng dung dịch $NaHSO_4$ 5% trong nước. Hỗn hợp này được chiết vào EtOAc (2 x 120ml). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi, để thu được hợp chất có công thức **236** (6,0g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,26 (s, 1H), 6,58 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,42 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,38 (m, 15H), [MH]+ 298,07.

Bước 3

Carbonyldiimidazol (3,56g, 22,0mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **236** trong DMF (35ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 45 phút, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và khí amoniac được sục qua hỗn hợp trong 10 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi pha loãng bằng nước (250ml). Hỗn hợp này được chiết vào EtOAc (2 lần x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi, để thu được hợp chất có công thức **237** (4,9g, 83%) dưới dạng dầu, dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,51 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,40 (d, J = 4,1 Hz, 9H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), [MH]+ 297,11.

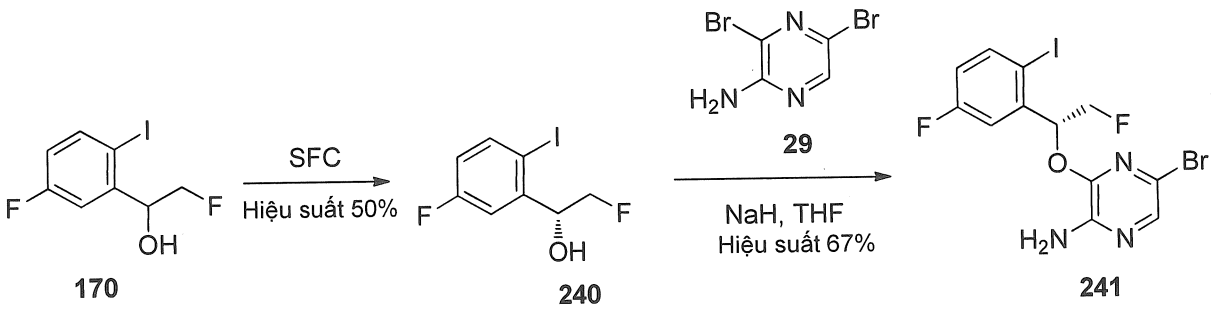
Bước 4

Dung dịch chứa anhydrit trifloaxetic trong DCM (50ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa hợp chất có công thức **237** (4,90g, 16,55mmol) và Et_3N (5,10g, 50,0mmol) trong DCM (50ml) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 60 phút, trước khi bổ sung nước (100ml) và khuấy trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (20% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất có công thức **238** (3,95g, 86%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,95 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,72 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,43 – 1,34 (m, 9H), [MH-Boc]+ 179,14.

Bước 5

HCl (4M trong dioxan, 5,0ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **238** (3,90g, 14,0mmol) trong CH_3CN và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 60 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô, tiếp đó EtOAc (35ml) được bổ sung và hỗn hợp này được lọc để thu hồi hợp chất có công thức **239** (2,20g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,79 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), [MH]+ 179,14.

Điều chế 5-bromo-3-[(1*R*)-2-flo-1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy]pyrazin-2-amin có công thức (241)



170 240 241

Bước 1

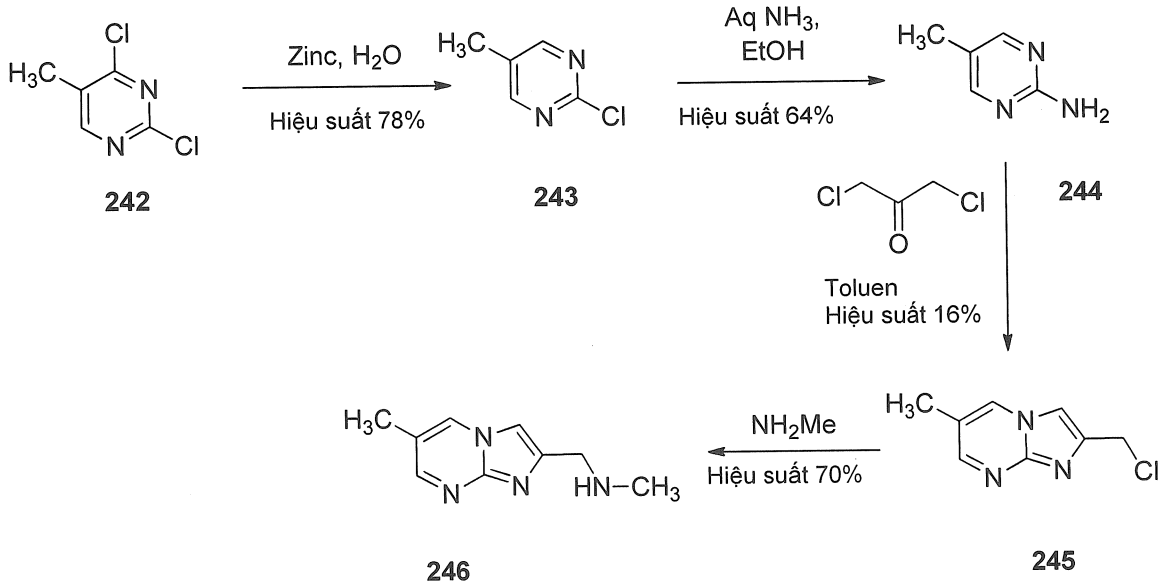
Hợp chất có công thức **170** được tách ra bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất tinh khiết có công thức **240** (4g, 50%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H

NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,75-7,78 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 5,17-5,24 (m, 1H), 4,57-4,70 (m, 1H), 4,17-4,34 (m, 1H), 2,652-2,658 (s, 1H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **240** (3g, 10,6mmol) trong THF khan (100ml) được bổ sung NaH (464mg, 11,6mmol, 60% trong dầu) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N2, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch chứa hợp chất có công thức 12 (2,141g, 8,5mmol) trong THF khan (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 10 giờ. THF được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng H_2O (100ml)/EtOAc (100ml). Hỗn hợp này được lọc, và nước lọc được chiết bằng EtOAc (100ml × 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cột silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ : EtOAc = 60/1 ~ 10/1 để thu được hợp chất có công thức **241** (2,6g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,84 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 6,79-6,84(t, 1H), 6,35-6,42 (q, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,59-4,81 (m, 2H), [M+H]+ 457,8.

Điều chế N-metyl-1-(6-metylimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)metanamin có công thức (246)



Bước 1

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **242** (50,0g, 307mmol) và kẽm mới hoạt hóa (rửa bằng axit) (59,8g, 920mmol) trong nước (500ml) được gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ. TLC cho thấy sự tiêu thụ chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc qua tấm Celit, và rửa bằng CH_2Cl_2 (500ml). Các pha của nước lọc được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (300ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thận trọng trong chân không để thu được hợp chất có công thức **243** dưới dạng bột màu be (30,6g, hiệu suất 78%, độ tinh khiết 95% theo phương pháp ^1H NMR).1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 0,8 Hz, 3H).

Bước 2

Hợp chất có công thức **243** (30,6g, 239mmol) được hòa tan trong etanol (300ml) và dung dịch amoniac trong nước (35%, 300ml). Dung dịch này được cho vào bình phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C trong 6 giờ, làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó để hở ở nhiệt độ này trong 72 giờ. Etanol được làm bay hơi, và dung dịch amoniac trong nước lại được bổ sung (35%, 200ml). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C trong 22 giờ, tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, tiếp đó nước (50ml) được bổ sung và huyền phù thu được được lọc. Bột màu be thu được được sấy trong lò chân không trong 20 giờ để thu được hợp chất tinh khiết có công thức **244** (16,7g, hiệu suất 64%, độ tinh khiết >95% theo phương pháp ^1H NMR). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). LC-MS *m/z* 109 $[M+H]^+$.

Bước 3

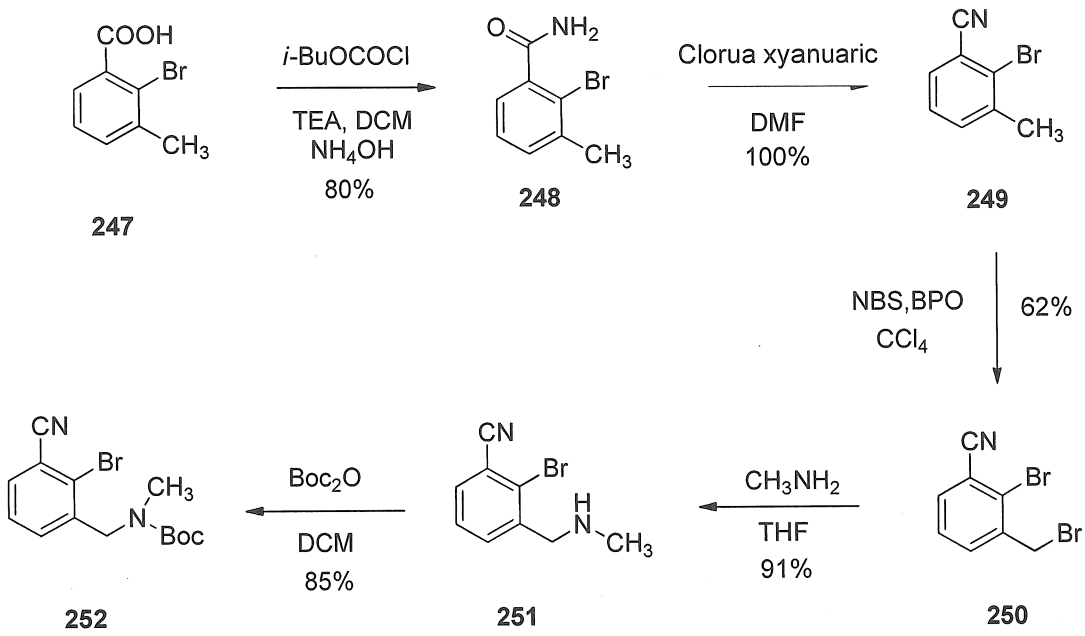
Hợp chất có công thức **244** (5,0g, 45,9mmol) và dicloaxeton (29,1g, 229,3mmol) được trộn với toluen (1 L). Bình phản ứng được lắp thiết bị Dean-Stark và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 155°C trong 1 giờ, (ngay khi được quan sát được sự hồi lưu toluen trên đỉnh thiết bị Dean-Stark). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và CH_2Cl_2 (500ml) và silic oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được cho thẳng lên đầu trên của cột sắc ký và tinh chế bằng cách này (dung môi rửa giải CH_2Cl_2/MeOH 100:0 đến 80:20). Các phân đoạn chứa hợp chất có

công thức **245** được kết hợp, cô trong chân không và tinh chế bằng cột SCX-2. Các phân đoạn chứa hợp chất có công thức **245** được tinh chế lại bằng cách sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải CH_2Cl_2/MeOH 100:0 đến 95:5) để thu được hợp chất mong muốn có công thức **245** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,4g, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 95% theo phương pháp LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dq, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,85 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 3H). LC-MS *m/z* 182/184 $[M+H]^+$.

Bước 4

Hợp chất có công thức **245** (1,4g, 7,7mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (70ml) và dung dịch này được bổ sung dung dịch chứa N-metylamin trong MeOH/THF (2M, 145ml, MeOH/THF = 1:4). Bình được đậy kín và dung dịch màu vàng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. TLC cho thấy sự tiêu thụ chất ban đầu. Dung dịch chứa HCl trong dioxan (1ml, 4M) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch này. Hỗn hợp này được cô, tiếp đó CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung vào. Huyền phù tạo ra được lọc để thu được chất rắn màu be chứa muối hydroclorua của cả amin mong muốn và N-metyl amin. Chất rắn được hòa tan trong MeOH (150ml) và Amberlyst A-26 (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và lọc. Nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **246** (500mg, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 99% theo phương pháp LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (dq, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H). LC-MS *m/z* 177 $[M+H]^+$.

Điều chế *tert*-butyl-2-bromo-3-xyanobenzyl(metyl)carbamat (hợp chất có công thức 252)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **247** (15g, 69,8mmol) trong CH_2Cl_2 (100ml) được bổ sung TEA (7,76g, 76,7mol) và *iso*-butylcloformat (10,4g, 76,7mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 10:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Tiếp đó, $NH_3 \cdot H_2O$ (27,9g, 0,28mol, 35% trong H_2O) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 8:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được rót vào nước đá-nước (200ml). Chất rắn được lọc và bánh lọc được rửa bằng H_2O (50ml), làm khô để thu được hợp chất có công thức **248** (12g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (brs, 1H), 7,55 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **248** (12g, 56,1mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung dung dịch chứa clorua xyanuaric (15,47g, 84,1mol) trong DMF (50ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 1:1) cho thấy

phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được rót vào nước (500ml) và chiết bằng EtOAc (200ml x 2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (200ml x 2 lần), nước muối (200ml x 4), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất có công thức **249** (11g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

Bước 3

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **249** (11g, 56,1mmol), NBS (10g, 56,1mmol) và BPO (81mg, 0,34mmol) trong CCl_4 (150ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 5:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc = 20:1) để thu được hợp chất có công thức **250** (9,6g, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,67 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,45-7,41 (t, 1H), 4,61 (s, 2H)

Bước 4

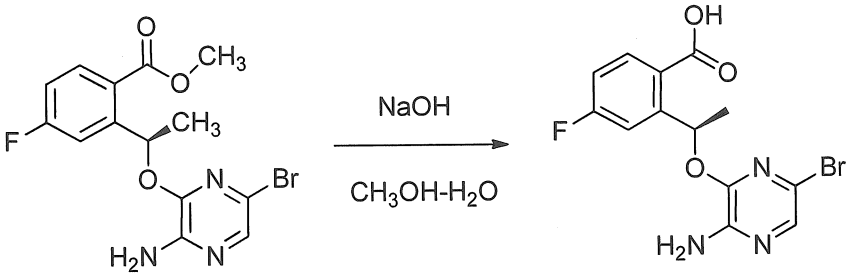
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **250** (11,9g, 43,3mmol) trong THF (100ml) được bổ sung dung dịch chứa metylamin có công thức (2M trong THF, 215ml, 0,43mol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 5:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (200ml), và chiết bằng EtOAc (200ml x 2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất có công thức **251** (8,9g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,65 (d, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7,43-7,39 (t, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **251** (8,7g, 38,6mmol) trong CH_2Cl_2 (100ml) được bổ sung TEA (11,7g, 0,11mol) và Boc_2O (8,9g, 40,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 10:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô và tinh

chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc = 40:1) để thu được hợp chất có công thức **252** (10,71g, 85%) dưới dạng gôm không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 9H). MS *m/z* 347 $[M+Na]^+$.

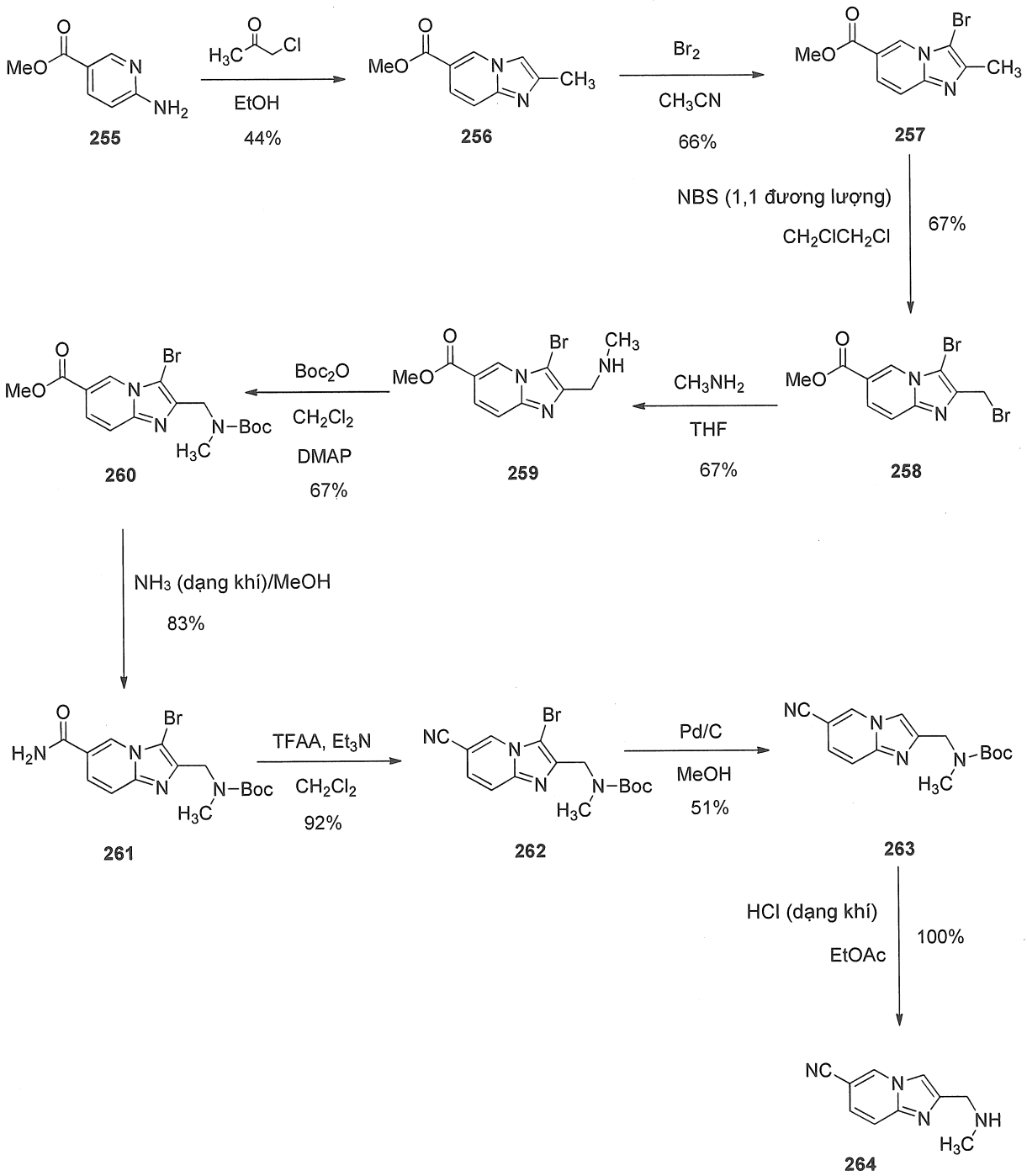
Điều chế axit 2-{(1*R*)-1-[(3-amino-6-bromopyrazin-2-yl)oxy]etyl}-4-flobenzoic có công thức (254)



253 **254**

Quy trình được mô tả trong bước 2 ví dụ **41** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **254** (0,56g, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,5, 2,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 3H), [MH]+ 356,03 (8%) và 357,95 (8%).

Điều chế 2-((metylamino)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril có công thức (264)



Bước 1

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **255** (50g, 0,329mmol) và 1-clopropan-2-on (448,4g, 4,87mol) trong EtOH (150ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy còn lại khoảng một nửa lượng hợp chất có công thức **255**. Không quan sát được sự thay đổi sau khi hồi lưu trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được hòa tan

trong CH_2Cl_2 (200ml), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (2N, 50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 2:1~1:1) để thu được hợp chất có công thức **256** (18g, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,81-7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,47 (s, 1H).

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **256** (16g, 0,089mol) trong CH_3CN (400ml) được bổ sung Br_2 (15,62g, 0,098mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TLC (EtOAc) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (500ml) và tiếp đó rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (100ml), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/CH_2Cl_2 = 2:1~1:1) để thu được hợp chất có công thức **257** (15g, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Bước 3

Hỗn hợp của hợp chất có công thức **257** (16g, 0,0625mol) và NBS (9,95g, 0,05625mol) trong CH_2ClCH_2Cl (375ml) được bổ sung AIBN (1,025g, 0,00625mol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy hầu hết hợp chất có công thức **257** đã được tiêu thụ. Hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50ml), nước muối (50ml) và làm khô bằng Na_2SO_4, cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 4:1~1:1) và tiếp đó kết tinh lại bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 30ml) để thu được hợp chất có công thức **258** (14g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85-8,75 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **258** (14g, 41,92mmol) trong THF khan (200ml) được bổ sung metylamin trong THF (520ml, 1,048mol, 2M trong THF) trong 1 phút. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy hầu hết hợp chất có công thức **258** đã được tiêu thụ. Hỗn hợp này được cô trong chân không ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút và tiếp đó cô ở nhiệt độ cao hơn để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, (ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1~CH_2Cl_2/MeOH = 50:1) để thu được hợp chất có công thức **259** (8,4g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,18-4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

Bước 5

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **259** (8,4g, 28,28mmol) trong CH_2Cl_2 (250ml) được bổ sung Boc_2O (12,5g, 56,56mmol) và DMAP (3,47g, 28,28mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc= 10:1~5:1) để thu được hợp chất có công thức **260** (7,5g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Bước 6

Phản ứng được thực hiện theo 3 mẻ x 1g: dung dịch chứa hợp chất có công thức **260** (1g, 2,519mmol) trong NH_3(dạng khí)/MeOH (7N, 70ml) được đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp, và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1~1:1) để thu được hợp chất có công thức **261** (2,4g, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,95-2,84 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **261** (2,4g, 6,28mmol) trong CH_2Cl_2 khan (50ml) được bổ sung Et_3N (2,6ml, 18,85mmol) và tiếp đó bổ sung nhỏ giọt TFAA (1,73ml, 12,57mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được phân bố giữa CH_2Cl_2 (100ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng axit xitric (1N, 10ml), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10ml) và nước muối (10ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1~1:1) để thu được hợp chất có công thức **262** (2,1g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS *m/z* 308 $[M-55]^+$.

Bước 8

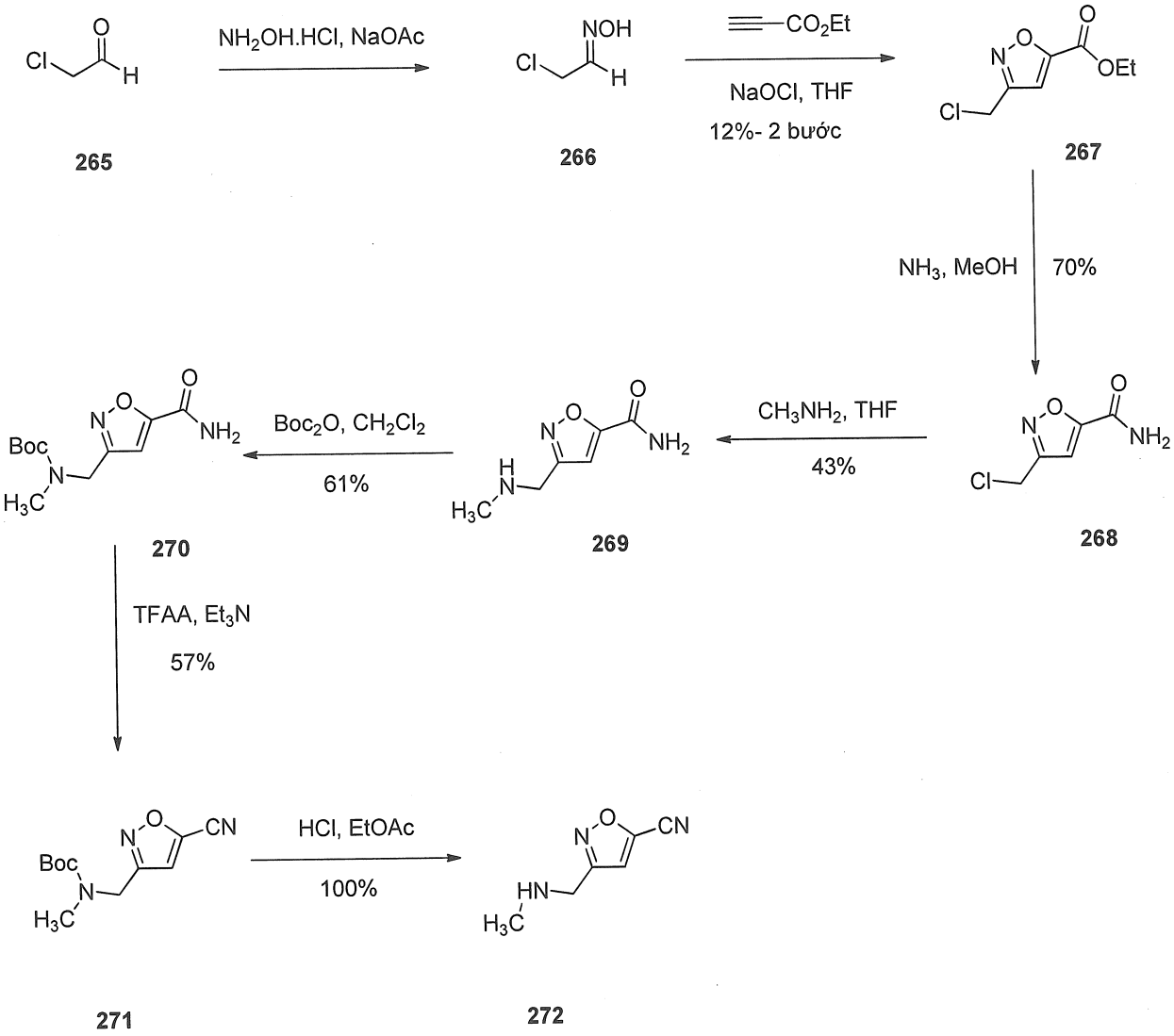
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **262** (0,45g, 1,23mmol) trong MeOH (80ml) được bổ sung Pd/C (150mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được thổi H_2 3 lần và khuấy dưới áp suất H_2 (15 psi, 15 x 10^6 Pa) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được lọc và rửa bằng MeOH (30ml). Nước lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, (ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) để thu được hợp chất có công thức **263** (0,18g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Bước 9

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **263** (0,18g, 0,627mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung HCl (dạng khí)/EtOAc (7N, 20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **264** (0,15g, 100%) dưới dạng

chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,48 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,85 (s, 3H)

Điều chế 3-((metylamino)metyl)isoxazol-5-carbonitril (hợp chất có công thức 272)



Bước 1

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **265** (52g, 0,64mol) trong H_2O (830ml) được bổ sung $NH_2OH.HCl$ (50g, 0,71mol) và NaOAc (59g, 0,71mol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch này được chiết bằng MTBE (2 x 500ml), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất thô có công thức **266** (40g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **266** (40g, 0,437mol) trong THF (150ml) được bổ sung nhỏ giọt etyl propiolat (50ml, 0,5mol) ở nhiệt độ 0°C. NaOCl (10%, 1,5 L) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ THF, chiết bằng EtOAc (2 x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml x 3 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel. (Rf ~ 0,5, ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1-5:1) để thu được hợp chất có công thức **267** (11g, 12,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 11,46-1,43 (t, 3H).

Bước 3

Dung dịch được khuấy chứa NH_3 (dạng khí) trong MeOH (12N, 100ml) được bổ sung hợp chất có công thức **267** (11g, 0,058mol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Rf = 0,2, ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1-2:1) để thu được hợp chất có công thức **268** (6,5g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

Bước 4

Phản ứng được thực hiện theo 3 mẻ x 2g. Hỗn hợp của hợp chất có công thức **268** (2g, 13mmol) và metylamin có công thức (2M trong THF, 15ml) được gia nhiệt trong bình kín ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. TLC (EtOAc) cho thấy phản ứng kết thúc. Các mẻ phản ứng được kết hợp, lọc và nước lọc được cô để thu được hợp chất thô có công thức **269** (2,5g, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,00 (s, 1H), 3,89-3,88 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Bước 5

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **269** (2,5g, 16mmol) và Boc_2O (5,2g, 24mmol) trong THF khan (30ml) được bổ sung TEA (3,2g, 32mol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Rf = 0,46, ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) để thu được hợp chất có công thức **270** (2,5g, 61%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,89-2,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Bước 6

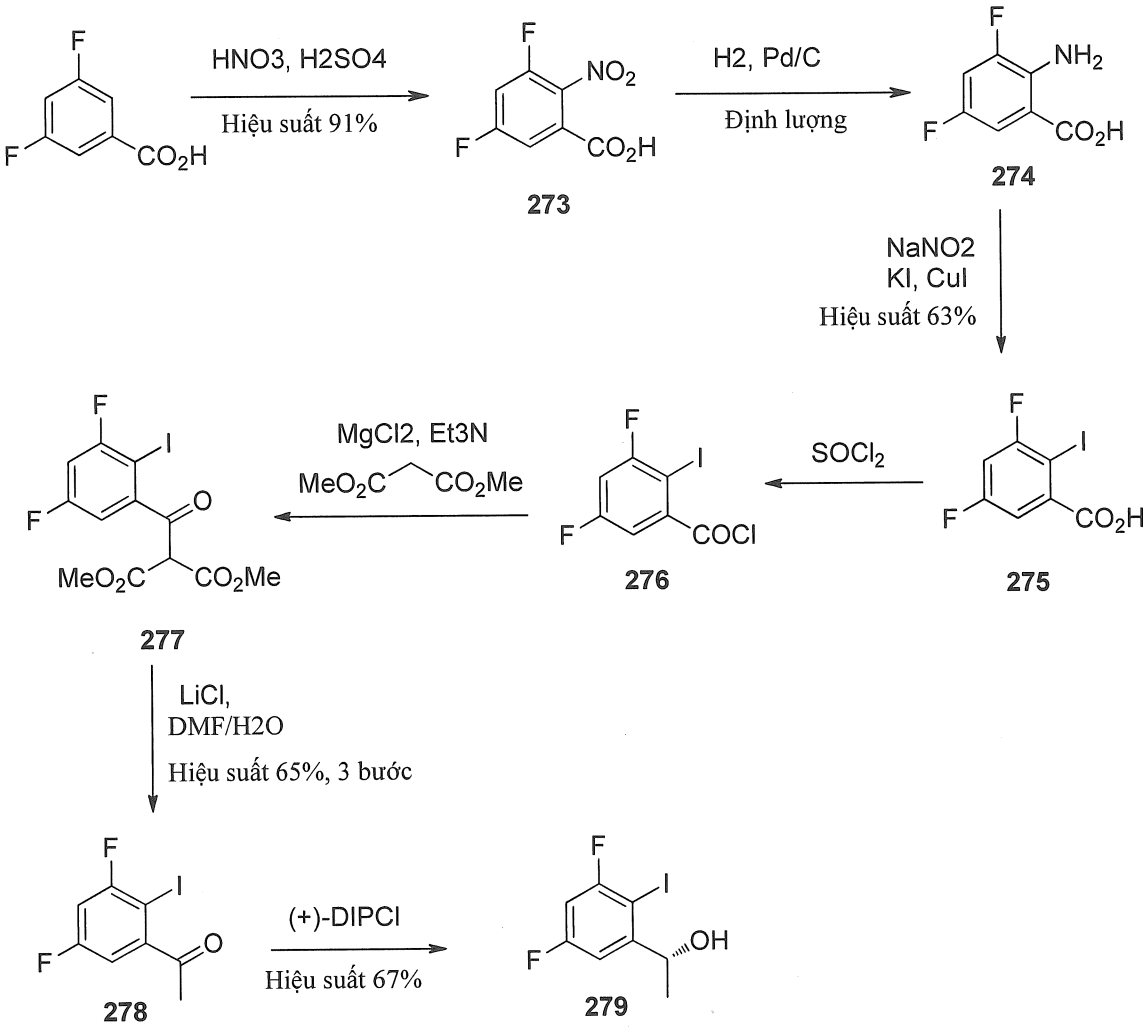
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **270** (2,5g, 10mmol) và TEA (4,2ml, 30mmol) trong DCM khan (30ml) được bổ sung TFAA (4,32g, 20mol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 12 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50ml) và nước muối (50ml x 2 lần), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Rf = 0,4, ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được hợp chất có công thức **271** (1,3g, 56,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

Bước 7

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **271** (1,3g, 5,5mmol) trong EtOAc (2ml) được bổ sung HCl (dạng khí)/EtOAc (6N, 10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất có công thức **272** (1g, 100%) dưới dạng muối hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Điều chế (1*R*)-1-(3,5-diflo-2-iodophenyl)etanol (hợp chất có công thức 279)

Điều chế (1*R*)-1-(3,5-diflo-2-iodophenyl)etanol (hợp chất có công thức 279)



Bước 1:

Axit 3,5-diflobenzoic (80g, 506mmol) và axit sulfuric (250ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Tiếp đó, axit nitric (90ml) được bổ sung vào, giữ nhiệt độ bên trong dưới 45°C bằng bể nước. Hỗn hợp phản ứng này được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót từ từ vào nước đá và chất rắn thu được được lọc và rửa bằng nước lạnh để thu được hợp chất có công thức **273** dưới dạng chất rắn màu trắng (93,0g, hiệu suất 91%). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01(ddd, J=10,9, 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,71(dt, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H).

Bước 2:

Hợp chất có công thức **273** (80g, 394mmol) và paladi trên cacbon (9g, 10% trọng lượng) trong EtOAc (900ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất H2 (5000KPa) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng tấm silic oxit và xelit và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức **274** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (67,39g, hiệu suất 99%, độ tinh khiết ~95%-NMR). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 (ddd, J= 11,5, 8,4, 3,0Hz, 1H), 7,3 (ddd, J=9,6, 3,0, 1,8 Hz, 1H)

Bước 3:

Hợp chất có công thức **274** (53,8g, 311mmol) được hòa tan trong dung dịch nước HCl (2M, 800ml) và được làm lạnh tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Natri nitrit (21,44g, 311mmol) được hòa tan trong nước (344ml) và được bổ sung vào dung dịch trước đó trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 2 giờ, tiếp đó, chuyển vào bình hình nón và giữ lạnh. Trong bình đáy tròn mới, bổ sung kali iodua (103,25g, 622mmol) và đồng iodua (29,61g, 156mmol) trong nước (344ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, tiếp đó hỗn hợp trước đó được bổ sung từ từ vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Huyền phù được lọc và chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong etyl axetat (860ml) trong 1 giờ. Dung dịch này được lọc lại và nước cái được rửa bằng natri metabisulfat (10%, 4*600ml) và nước muối (600ml). Sau khi làm khô bằng MgSO4 và loại bỏ dung môi trong chân không, hợp chất có công thức **275** được tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55,35g, hiệu suất 63%, độ tinh khiết 90%-NMR).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (ddd, J=8,5, 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (J=7,8, 2,8 Hz, 1H), [M-H+]-282,74.

Bước 4:

Thionyl clorua (142ml, 1940mmol) được bổ sung vào hợp chất có công thức **275** (55,0g, 194mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và thionyl clorua

được loại bỏ dưới áp suất giảm và sau đó được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen. Hợp chất có công thức **276** được tách dưới dạng dầu màu cam (56g, định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6 (ddd, J=8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (td, J= 7,7, 2,8 Hz, 1H), [M+H+]-298.

Bước 5:

Hỗn hợp phản ứng này được sắp đặt theo 7 mẻ mỗi mẻ 5g hợp chất có công thức **276,** magie clorua (2,35g, 24,6mmol) và dietyl malonat (3,95g, 24,6mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (50ml). Hỗn hợp thu được được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, tiếp đó trietylamin (3,42ml, 24,6mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 45 phút ở 0°C. Dung dịch chứa hợp chất có công thức **276** (5g, 16,4mmol) trong axetonitril (20ml) được bổ sung nhanh vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C. Dung dịch này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (350ml) và dung dịch nước HCl (1M, 300ml). Pha nước được rửa bằng EtOAc (3*300ml), tiếp đó, pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức **277** dưới dạng dầu màu cam (chất thô kết hợp 68,9g) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49-7,43 (m, 1H), 7,22 (ddd, J= 8,5, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,20 (m, 6H); [M-H+]= 424,89, 426,14, 426,92 (10/1).

Bước 6:

Hỗn hợp phản ứng này được sắp đặt theo 2 mẻ, các mẻ này được kết hợp trước khi hình thành (37,6g + 31,34g).

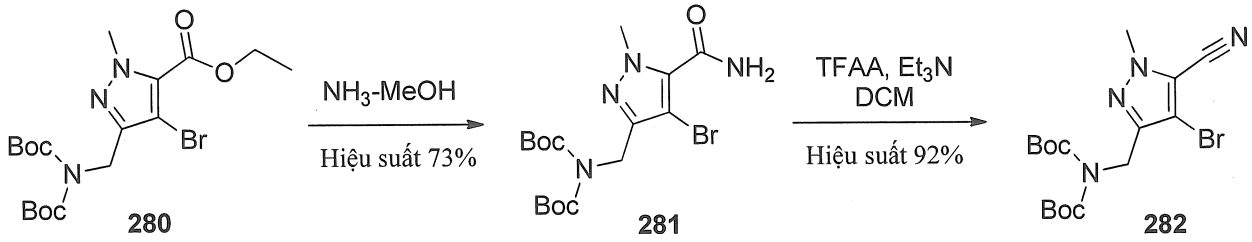
Hợp chất có công thức **277** (37,6g, 88,2mol) và lithi clorua (3,74g, 88,2mmol) được hòa tan trong DMF (170ml) và nước (17ml) và được gia nhiệt ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội tới nhiệt độ trong phòng, tiếp đó, nước (150ml) và TBME (150ml) được bổ sung vào. Các pha được tách và lớp nước được rửa bằng TBME (3*150ml). Pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (500ml), làm khô bằng MgSO4, lọc, tiếp đó làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh khô (dung môi rửa giải: Hept/EtOAc 98:2 đến 9:1) để thu được hợp chất có công thức **278** dưới dạng chất rắn màu cam (21,34g, hiệu suất 65% cho ba

bước, độ tinh khiết 88% bởi LCMS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53-7,51 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), [M-F+MeCN]= 293,03, 293,79(1/10).

Bước 7:

Dung dịch chứa (+)DIP-Cl (17,1g, 53,2mmol) trong THF(24ml) được làm lạnh tới -35°C. Tiếp đó, dung dịch chứa hợp chất có công thức **278** (7,5g, 26,5mmol) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, giữ nhiệt độ bên trong của phản ứng nằm trong khoảng từ -35 đến -30°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ. Phân tích TLC xác nhận phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được pha loãng trong TBME (64,5ml). Hỗn hợp chứa dietanolamin (9,16g, 87,45mmol) trong etanol/THF (3,75ml / 7,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở hồi lưu, tiếp đó, làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước cái được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: Hep/EtOAc 99:1 đến 9:1). Dầu không màu thu được được tinh chế tiếp bằng cách kết tinh lại bằng heptan để thu được hợp chất có công thức **279** dưới dạng chất rắn màu trắng (5,02g, hiệu suất 67%, độ tinh khiết 95% bởi NMR, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%-phân tích GC không đối xứng). ^{1}HNMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 7,28-7,12 (m, 2H), 5,64 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 4,86 (q, J= 6,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J+ 6,4 Hz, 3H), [M-F+H2O-H+]- 279,12/280,92 (1:1), HPLC (cột CP-chiralsil-dex-CB): lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%; Rt(sản phẩm phụ)- 18,23 phút; Rt(sản phẩm chính)-18,55 phút; 40°C đến 225°C với 6°C một phút.

Điều chế di-*tert*-butyl [(4-bromo-5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]imido-dicacbonat (hợp chất có công thức 282)



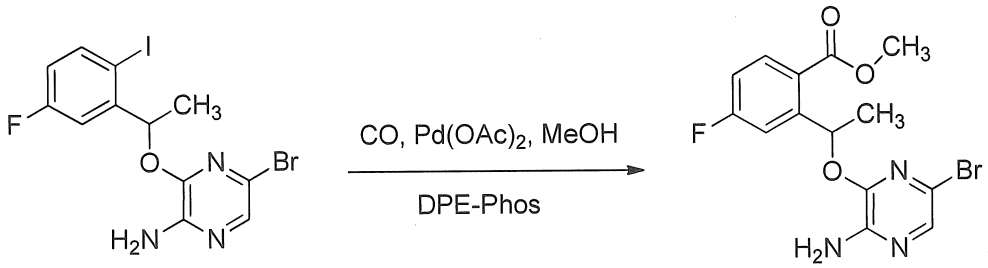
Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **280** (10g, 0,21mol) trong NH_3(g)/MeOH (150ml) được khuấy ở 45°C qua đêm trong ống kín. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 3: 1) cho thấy đã dùng hết hợp chất có công thức 9, hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được kết tinh lại bằng CH_2Cl_2/ete dầu mỏ để thu được hợp chất có công thức **281** (6,6g, 72,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 1H),7,82 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,38 (s, 18H)

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **281** (58g, 20,5mol) và Et_3N (4,6g, 45,6mmol) trong CH_2Cl_2 khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt TFAA (6,4g, 30,5mol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến -5°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100ml), rửa bằng 5% axit xitric (50ml), $NaHCO_3$ bão hòa (50ml), và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng biotage (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1, Rf = 0,5) để thu được hợp chất có công thức **282** (5,8g, 92,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,797 (s, 2H), 3,988 (s, 3H), 1,481 (s, 18H). LC-MS: m/z trong C16H23BrN4O4 [M+Na]+ 439,2.

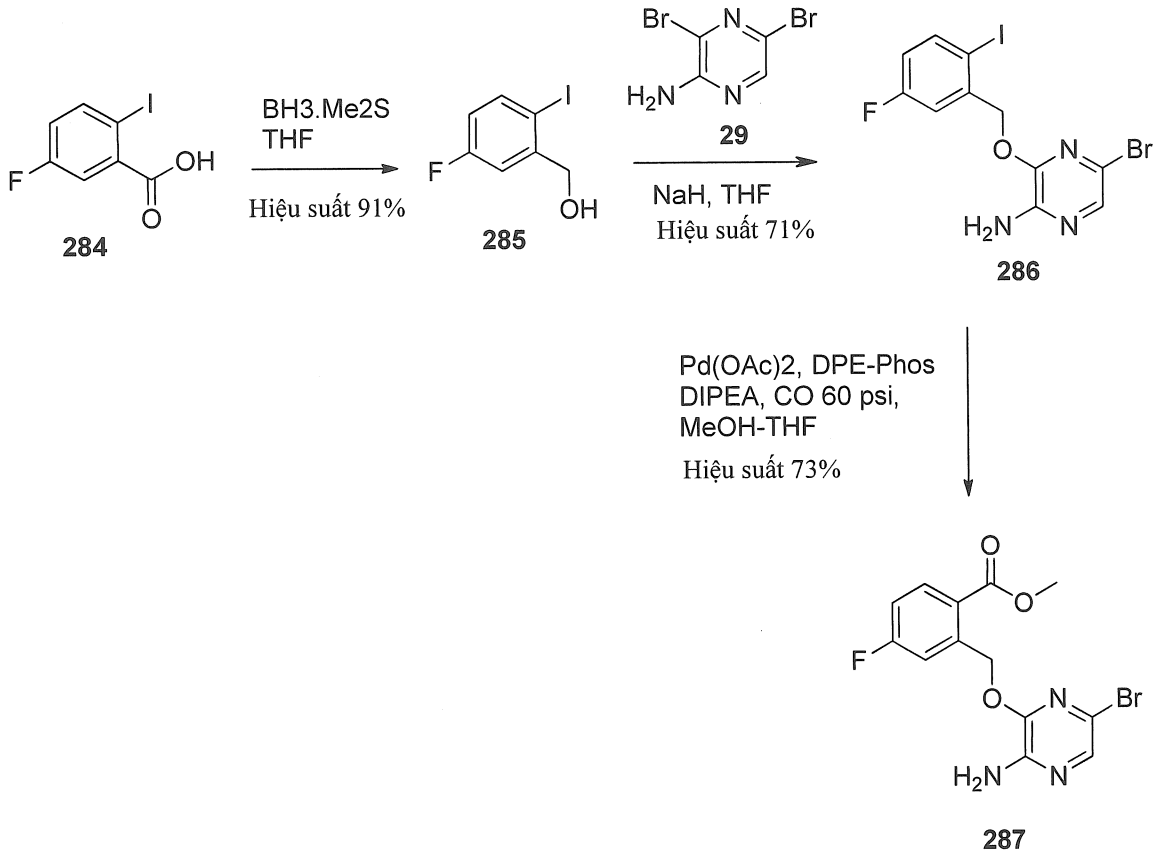
Điều chế metyl 2-{1-[(3-amino-6-bromopyrazin-2-yl)oxy]etyl}-4-flobenzoat (283).



30 **283**

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **89** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **283**.

Điều chế metyl 2-{[(3-amino-6-bromopyrazin-2-yl)oxy]metyl}-4-flobenzoat (hợp chất có công thức 287)



284 285 29 286 287

Bước 1:

Hợp chất có công thức **284** (5,00g, 18,80mmol) được hòa tan trong THF (50mL) và được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C dưới nitơ. Boran-dimetylsulfua (3,57mL, 37,60mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào kết hợp với khuấy và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm ngừng từ từ bằng cách rót vào nước đá và bổ sung dung dịch nước K_2CO_3 10% (50mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (2 x 50mL) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **285** dưới dạng chất rắn không màu (4,80g, hiệu suất 91%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,68 (dd, 1H, J = Hz), 7,19 (dd, 1H, J = Hz), 6,70 (td, 1H, J = Hz), 4,57 (d, 2H, J = Hz), 1,95 (t, 1H, J = Hz).

Bước 2:

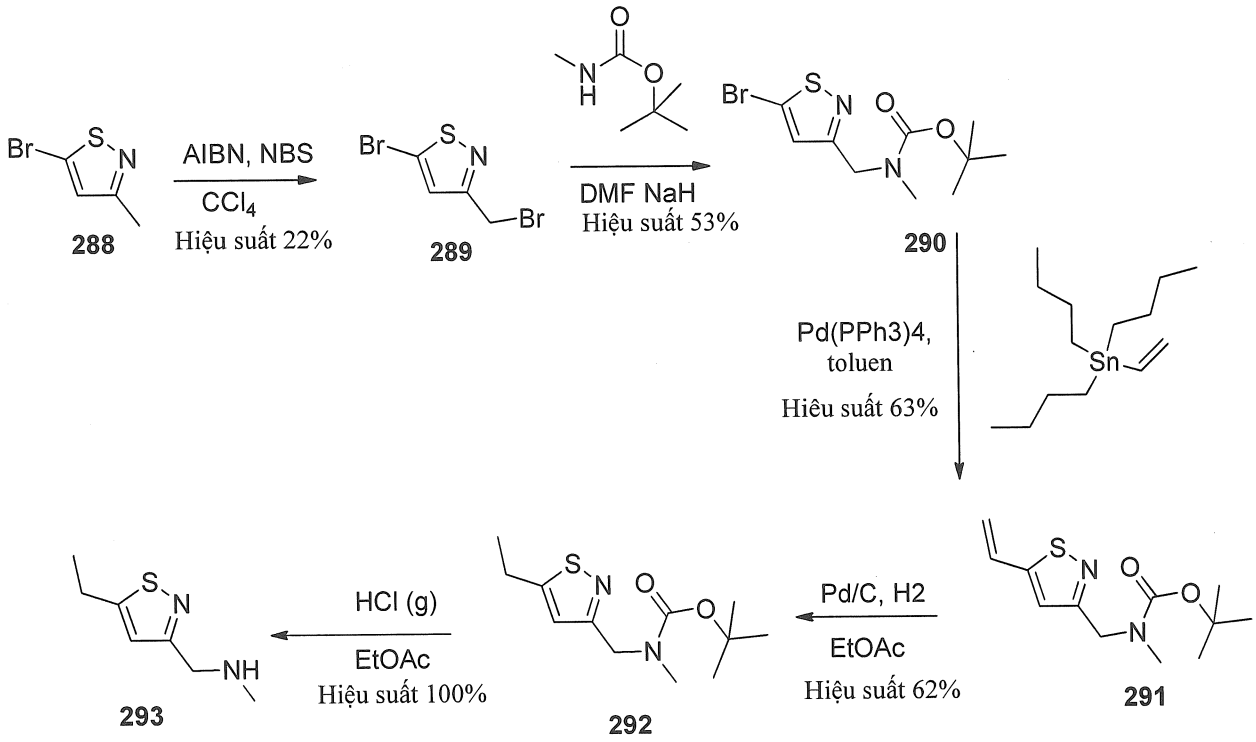
Hợp chất có công thức **285** (4,80g, 19,05mmol) được hòa tan trong THF khan (80mL) và được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C dưới nitơ. NaH (dạng phân tán 60% trong

dầu khoáng, 831mg, 20,77mmol) được bổ sung vào từng phần và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và bổ sung dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazin-2-amin (4,38g, 17,31mmol) trong THF (40mL). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu nâu sẫm. Dầu này được bổ sung vào dung dịch nước K_2CO_3 10% (100mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với DCM:heptan 3:1 và tiếp đó là DCM để thu được hợp chất có công thức **286** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,80g, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (dd, 1H, J = 8,7, 5,5 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 9,7, 3,0 Hz), 6,84 (td, 1H, J = 8,3, 3,0 Hz), 5,38 (s, 2H), 4,82 (br. s, 2H); [MH+]-425,80.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **286** (5,20g, 12,26mmol) được tạo huyền phù một phần trong MeOH (50mL) và THF (25mL) được bổ sung vào để hòa tan trong bom phản ứng. DIPEA (10,61mL, 61,30mmol), DPE-Phos (792mg, 12mol%) và $Pd(OAc)_2$ (165mg, 6 mol%) được bổ sung vào. Bom phản ứng này được nạp CO (60 psi (414KPa)) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ môi trường và tiếp đó, được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu hoa cà. Chất rắn này được nghiền trong DCM nóng, tiếp đó làm nguội trước khi lọc hết chất rắn màu vàng là hợp chất có công thức 4 về cơ bản là tinh khiết (2,65g, hiệu suất 61%). Nước lọc được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với 25-33% EtOAc trong heptan để thu được thêm hợp chất có công thức **287** hơn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (540mg, hiệu suất 12%). Thu được tổng cộng 3,19g (hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,06 (dd, 1H, J = 8,7, 5,9 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 9,9, 2,6 Hz), 7,08 (ddd, 1H, J = 8,7, 7,8, 2,7 Hz), 5,82 (s, 2H), 4,81 (br. s, 2H), 3,90 (s, 3H), [MH+]-358,02.

Điều chế 1-(5-etyl-1,2-thiazol-3-yl)-N-metylmetanamin (293).



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **288** (13g, 73mmol), AIBN (1,19g, 7,3mmol) và NBS (32,5g, 182,5mmol) trong clorofom (200ml) được hồi lưu dưới nitơ trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với ete dầu mỏ/EtOAc 200/1 để thu được hợp chất có công thức **289** (4g, 21,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2:

Dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl metylcarbamat (2,4g, 18,7mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung vào NaH (0,75g, 17,8mmol, 60% trong dầu khoáng) ở 0°C dưới nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hợp chất có công thức **289** (4g, 15,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H2O (100ml) và chiết bằng EtOAc (100ml × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml × 3), làm khô bằng Na2SO4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với ete dầu mỏ/

EtOAc 20/1 để thu được hợp chất có công thức **290** (2,5g, 53,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **290** (2,5g, 8,2mmol), tributyl(etenyl)stanan (3,7g, 12,3mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,474g, 0,41mmol) trong toluen khan (30ml) được hồi lưu dưới nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với ete dầu mỏ/EtOAc 50/1~10/1 để thu được hợp chất có công thức **291** (1,6g, 62,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

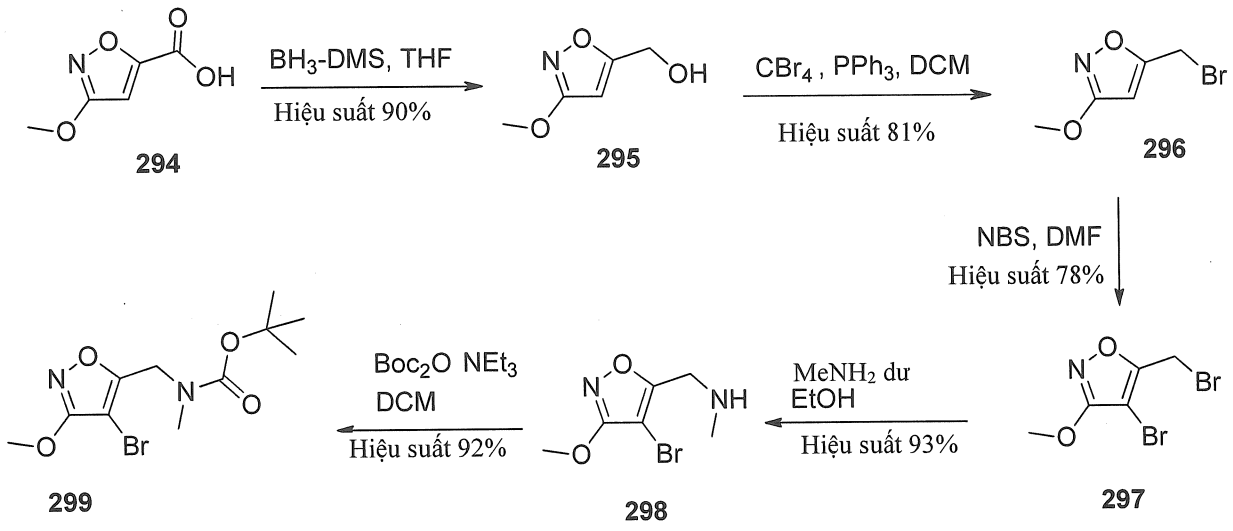
Bước 4:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **291** (1,6g, 6,3mmol) và Pd/C (180mg) trong EtOAc (30ml) được khuấy ở 30°C dưới hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với ete dầu mỏ/ EtOAc 50/1~10/1 để thu được hợp chất có công thức **292** (1,0g, 62,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 6,973 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,96-3,0 (q, 2H), 2,93-2,91 (t, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,28 (t, 3H) LC-MS: 127144-146-P m/z trong C12H20N2O2S [M-boc+H]+ 157,0

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **292** (0,42g, 1,6mmol) trong EtOAc (10ml) được bổ sung nhỏ giọt HCl (g)/ EtOAc (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được hợp chất có công thức **293** dưới dạng chất rắn màu vàng (0,32g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, D2O): δ 7,17 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,98-2,92 (q, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,32-1,29 (t, 3H).

Điều chế *tert*-butyl [(4-bromo-3-metoxy-1,2-oxazol-5-yl)metyl]metylcarbamat (299).



Bước 1:

Dung dịch chứa axit 3-metoxyisoxazol-5-carboxylic **294** (7,6g , 53,14mmol) trong tetrahydrofuran khan (80ml) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung nhỏ giọt trong 10 phút dung dịch chứa phức boran-dimetylsulfua (5,18g, 6,47ml, 69,0mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó, được gia nhiệt tới 60°C trong 2 giờ, tiếp đó, làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng từ từ bằng cách bổ sung nhỏ giọt 10ml nước, khuấy trong 10 phút, tiếp đó, chiết bằng EtOAc (2 x 80ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **295** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (6,0g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,087 (s, 1H), 4,438 (s, 2H), 5,60 (br.s, 1H), 3,867 (s, 3H), [M+H 130,03].

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **295** (411mg, 3,18mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung triphenylphosphin (833mg, 3,18mmol) và cacbontetrabromua (1,029g, 3,10mmol) (vừa được khử nước đồng sôi 3 lần với toluen). Hỗn hợp vừa chuyển thành màu cam được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, tiếp đó, để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô bằng cách loại bỏ dung môi dưới chân không, và tiếp đó, tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải với 3:1 heptan:EtOAc thu được hợp chất có công thức **296** dưới dạng dầu không màu (486mg,

81%). ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,350 (s, 1H), 4,696 (s, 2H), 3,889 (s, 3H, [M+H 192,2 và 194,2].

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **296** (4,4g, 23mmol) trong dimetylformamit khan (20ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (4,1g, 23,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới 45°C trong 2 giờ. Tiếp đó, N-bromosucxinimit (2,0g, 11,3mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Tiếp đó, N-bromosucxinimit (1,3g, 7,4mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, N-bromosucxinimit (1,1g, 11,3mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô bằng cách loại bỏ dung môi dưới chân không, tiếp đó, chiết bằng EtOAc (2 x 100ml), lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50ml), nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Phần cặn được bổ sung vào 0,9g sản phẩm tạp từ phản ứng giống hệt khác và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải với 100:0 – 80:20 heptan:EtOAc để thu được hợp chất có công thức **297** dưới dạng dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên thành chất rắn không màu (5,66g, 91% - tuy nhiên có tính đến nguyên liệu được bổ sung vào cột, hiệu suất tính toán 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 4,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Bước 4:

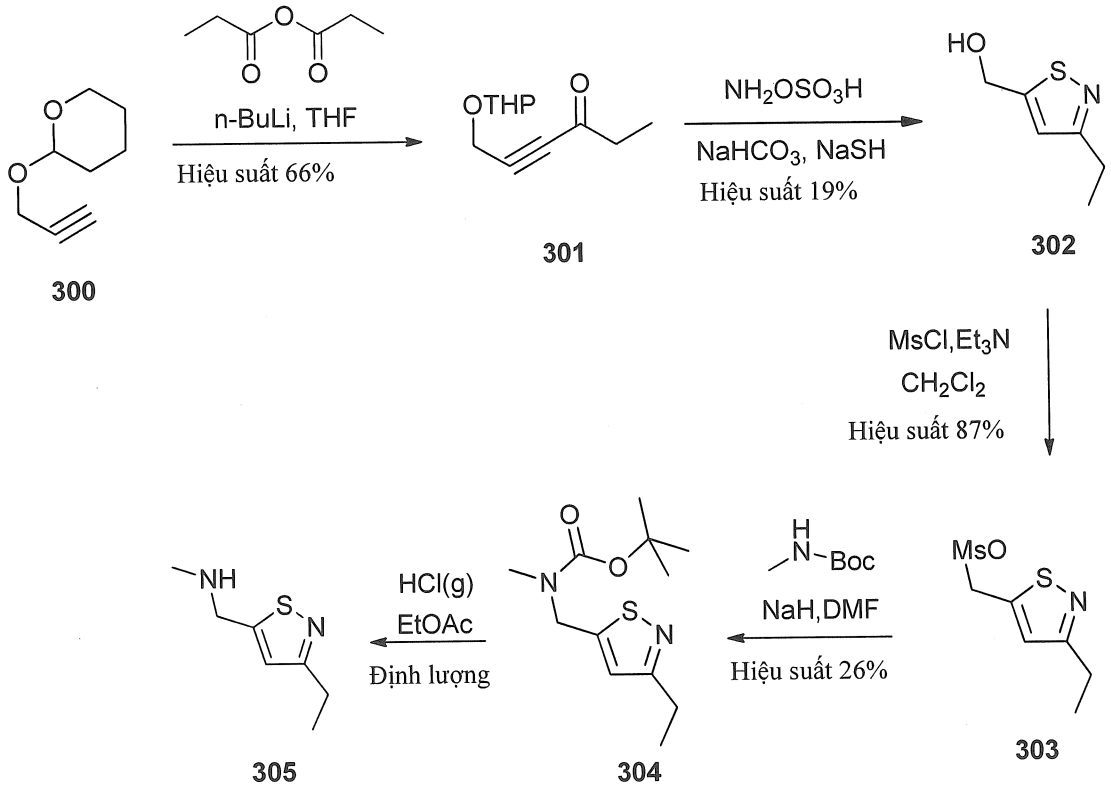
Dung dịch chứa metylamin 33% trong etanol (77ml, 653mmol) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **297** trong etanol (20ml) trong 10 phút, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô bằng cách loại bỏ dung môi dưới chân không, tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào (20ml), tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **298** dưới dạng dầu màu vàng nhạt 4,5g (93,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 3,956 (s, 3H), 3,686 (s, 2H), 2,287 (br.s, 1H), 2,234 (s, 3H), [M+H 220,95 và 222,95].

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **298** (4,5g, 20,4mmol) trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ được bổ sung trietylamin (2,12g, 2,92ml, 21mmol), tiếp đó là từng phần di-tert-butyldicacbonat (4,58g, 21mmol) trong 3 phút. Quan sát thấy sự sủi bọt rất nhẹ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô bằng cách loại bỏ dung môi dưới chân không, tạo hỗn hợp đồng sôi với 150ml heptan, tiếp đó, phần cặn được phân bố giữa EtOAc (100ml) và nước (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **299** (6g, hiệu suất 92%).

Điều chế 1-(3-etyl-1,2-thiazol-5-yl)-*N*-metylmetanamin (305).



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **300** (55g, 0,39mol) trong THF khan (600ml) được bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (157ml, 0,39 mol, 2,5M) ở -70°C dưới N2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới -20°C, và khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh tới -70°C, và được chuyển bằng kim hai đầu vào dung dịch chứa anhydrit propanoic (61,3g, 0,47mol) trong THF khan (400ml) cũng được giữ ở -

70°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (500ml) và EtOAc (500ml), và được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (500ml × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Phần cặn được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức **301** (50g, 65,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **301** (58g, 0,296mol) trong H_2O (1L) được bổ sung NH_2OSO_3H (36,78g, 0,326mol) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. $NaHCO_3$ (27,38g, 0,326mol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này. Tiếp đó, NaSH (24,86g, 0,444mol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc. Nước lọc được chiết bằng EtOAc (500ml × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel, rửa giải với ete dầu mỏ/ EtOAc 15/1 ~ 10/1 để thu được hợp chất có công thức **302** (8g, 19%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **302** (8g, 55,9mmol) và Et_3N (16,9g, 0,168mol) trong CH_2Cl_2 khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt MsCl (8,32g, 72,7mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ: EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (250ml), và được lọc. Nước lọc được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất có công thức **303** (11g, 87%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

Bước 4:

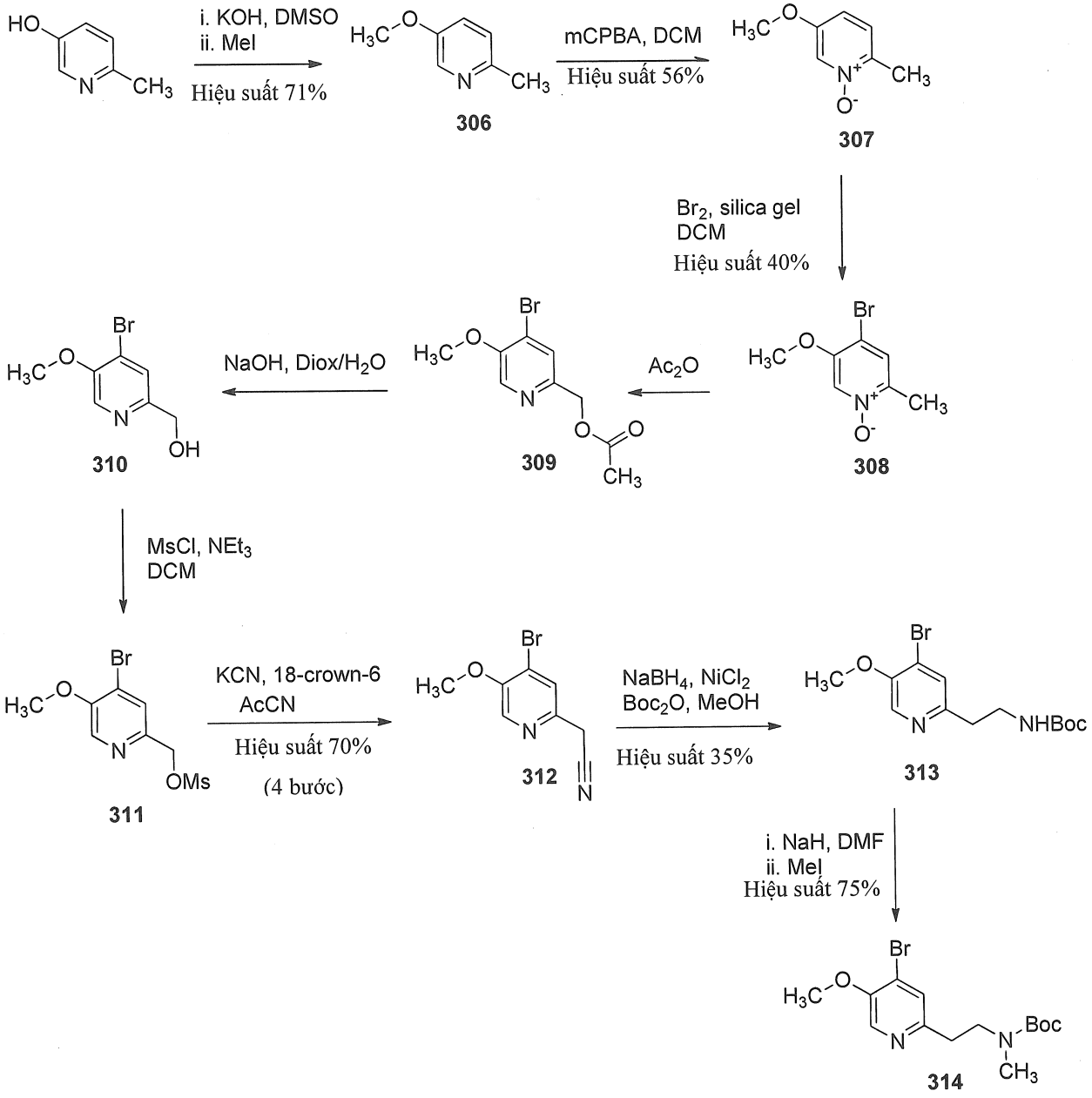
Dung dịch chứa *tert*-butyl metylcarbamat (11g, 90,5mmol) trong DMF khan (100ml) được bổ sung từng phần NaH (3,6g, 90,5mmol, 60% trong dầu) ở 0°C dưới N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hợp chất

có công thức **303** (10g, 45,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O (100ml)), và chiết bằng EtOAc (100ml × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml × 3), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới điều kiện bazơ để thu được hợp chất có công thức **304** (3g, 26%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,926 (s, 1H), 4,626 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,84-2,86 (q, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,33-1,36 (t, 3H), [M+H]+ 257.

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **304** (0,42g, 1,6mmol) trong EtOAc (10ml) được bổ sung nhỏ giọt HCl (g)/ EtOAc (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được hợp chất có công thức **305** (0,32g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7,30 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,81-2,75 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,222-1,18 (t, 3H).

Điều chế *tert*-butyl [2-(4-bromo-5-metoxypyridin-2-yl)etyl]metyl-carbamat (314)



Bước 1:

KOH (141g, 2,52mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-metyl-3-hydroxy pyridin (55,0g, 0,50mol) trong DMSO (840ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ (KOH không được hòa tan hoàn toàn), tiếp đó, được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. MeI (34,6ml, 0,55mol) được bổ sung nhỏ giọt vào, tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước (1,25L) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này. Pha nước được chiết bằng MTBE (3 x 500ml), tiếp đó là EtOAc (3 x 400ml). Tiếp đó, pha nước được làm bão hòa bằng NaCl, chiết lại bằng EtOAc (3 x 200ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng

$MgSO_4$, lọc và cô từ từ dưới chân không (sản phẩm dễ bay hơi). Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan:EtOAc từ 1:1 đến 0:1) để thu được hợp chất có công thức **306** (44,1g, hiệu suất 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **306** (44,1g, 358mmol) trong DCM (890ml) được bổ sung vào Na_2SO_4 (76,2g, 537mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tiếp đó, mCPBA (88,0g, 358mmol) được bổ sung từng phần vào (quá trình tỏa nhiệt). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Một lượng mCPBA nữa (8,0g, 36mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, tiếp đó rửa bằng KOH 1M (500ml). Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 200ml), tiếp đó, pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được hòa tan trong DCM (600ml), tiếp đó, Na_2SO_4 (17g) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung mCPBA (8,0g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó rửa bằng KOH 1M (500ml). Pha nước được làm bão hòa bằng NaCl và chiết bằng DCM (3 x 300ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **307** dưới dạng chất rắn màu trắng (28,7g, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Bước 3:

Nước (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào silicagel (280g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng để thu được bột mịn. DCM (420ml) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy để thu được huyền phù đồng nhất, tiếp đó, dung dịch chứa hợp chất có công thức **307** (27,7g, 199mmol) trong DCM (275ml) được bổ sung vào. Sau khi thu được huyền phù đồng nhất, dung dịch chứa Br_2 trong DCM (1M, 285ml, 199mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Một phần silicagel nữa (100g) và dung dịch chứa Br_2 trong DCM (1M, 142ml, 100mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, tiếp đó, cùng

một lượng silicagel và dung dịch Br_2 được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp đó lọc. Tấm silic oxit được rửa bằng EtOAc (500ml), tiếp đó rửa bằng hỗn hợp DCM/MeOH (8:2, 400ml). Nước cái được cô dưới chân không, hòa tan lại trong DCM (500ml) và dung dịch này được rửa bằng dung dịch natri metabisulfit 10% (250ml). Các pha được tách. Pha nước được làm bão hòa bằng NaCl, tiếp đó, chiết từ từ bằng DCM (8 x 150ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Dầu thu được được tinh chế nhanh bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/MeOH từ 15:1 đến 8:1). Chất rắn đã được tách (27g, hỗn hợp giữa 4-bromo và 2-bromo pyridin ~6:4) được tạo huyền phù trong EtOAc (100ml) và nghiền trong 1 giờ. Chất rắn được lọc (bột màu trắng, 24g) tiếp đó, tạo huyền phù đặc trong DCM (100ml) và khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ. Huyền phù được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và chất rắn được lọc để thu được hợp chất có công thức **308**. Nước cái được cô và tạo huyền phù đặc trong DCM và việc nghiền được lặp lại để thu được mẻ hợp chất có công thức **308** thứ hai (bột màu trắng, 14,9g, hiệu suất 34%). Các phần chiết hỗn hợp còn lại (8,0g, hỗn hợp 1:1) được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/MeOH từ 15:1 đến 8:1) để thu được hợp chất có công thức **308** nữa dưới dạng bột màu trắng (2,6g, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Bước 4:

Hợp chất có công thức **308** (2,8g, 13mmol) được hòa tan trong Ac_2O (24ml) và dung dịch được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không. Xyclohexan (50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không. Việc cô được lặp lại 3 lần. Dầu thu được được hòa tan trong EtOAc (150ml) và dung dịch được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **309** thô, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (tinh thể màu nâu nhạt, 3,18g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Bước 5:

Hợp chất **309** (3,2g, 12mmol) được hòa tan trong dioxan (86ml), tiếp đó, dung dịch nước NaOH (2M, 28ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M cho đến khi độ pH = 7. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 150ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **310** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,5g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

Bước 6:

Hợp chất có công thức **310** (2,5g, 12mmol) được hòa tan trong DCM (80ml) tiếp đó, trietylamin (2,0ml, 15mmol) được bổ sung vào và dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Metansulfonyl clorua (1,0ml, 13mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước (100ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch lạnh. Sau khi để tới nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, các pha được tách và pha nước được chiết bằng DCM (2 x 100ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không (bể cô quay ở nhiệt độ trong phòng) để thu được hợp chất có công thức **311** dưới dạng dầu màu nâu (3,4g), dầu này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo (quan sát thấy sự thoái hóa nếu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

Bước 7:

Hợp chất có công thức **311** (3,4g, 12mmol) được hòa tan trong ACN (8,5ml) và 18-crown-6 (4,8g, 18mmol), tiếp đó, KCN (1,0g, 15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 1,5 giờ, tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NaOH (1M, 200ml) được bổ sung vào. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải heptan/etOAc từ 3:1 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **312** dưới dạng chất rắn màu be (2,5g, hiệu suất 70% trong 4 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Bước 8:

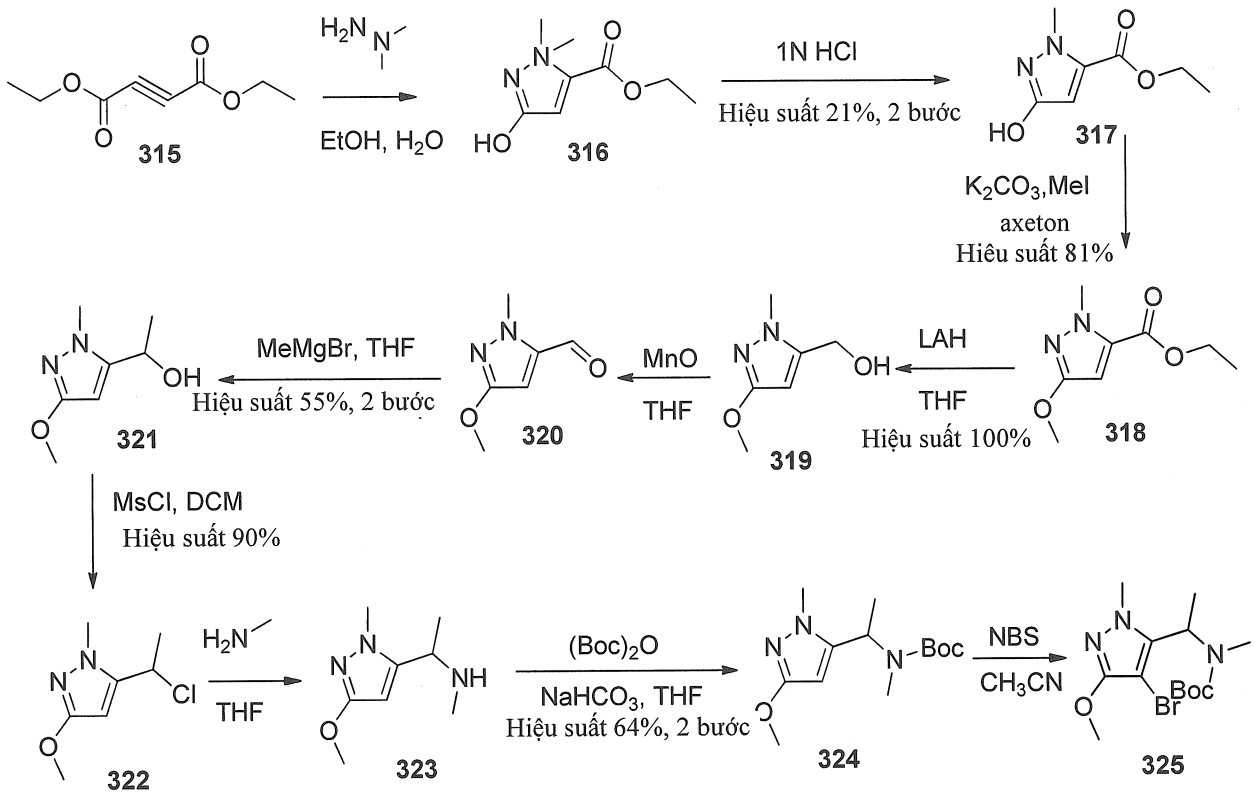
Hợp chất có công thức **312** (2,0g, 8,8mmol) được hòa tan trong MeOH (135ml) và $NiCl_2.6H_2O$ (0,21g, 0,88mmol), tiếp đó là Boc_2O (3,9g, 18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ -10°C, tiếp đó, $NaBH_4$ (1,0g,

27mmol) được bổ sung từng phần vào trong 9 giờ. Dietylentriamin (2ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không, tiếp đó, EtOAc (100ml) được bổ sung vào. Dung dịch được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký đảo pha (dung môi rửa giải H_2O/AcCN từ 95:5 đến 5:95). Thu được hợp chất có công thức **313** dưới dạng dầu không màu (1,0g, hiệu suất 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Bước 9:

Hợp chất có công thức **313** (1,0g, 3,0mmol) được hòa tan trong DMF (135ml). Dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, tiếp đó, NaH (60% trong dầu, 180mg, 4,5mmol) được bổ sung từng phần vào trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ tiếp đó, MeI (0,19ml, 3,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch được làm lạnh lại ở 0°C, tiếp đó, H_2O (100ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng Et_2O (3 x 150ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Dầu thu được được kết hợp với hai mẫu khác (bắt đầu từ mỗi 100mg) và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 3:1 đến 1:1). Quan sát thấy 10% SM sao cho mẫu trước đó được hòa tan trong DMF (30ml), dung dịch được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, tiếp đó, NaH (37mg, 1,0mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, tiếp đó, MeI (29µL, 0,45mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tiếp đó, được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Nước (50ml) được bổ sung từ từ vào và được chiết bằng Et_2O (3 x 100ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **314** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (920mg, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54-3,36 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,48-1,11 (m, 9H).

Điều chế *tert*-butyl [1-(4-bromo-3-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)etyl] metylcarbamat (325).



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **315** (55ml, 0,35mol) trong 1:1 EtOH/ H2O (600ml) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C dung dịch chứa 1,1-dimetylhydrazin (25,74g, 0,44mol trọng lượng/trọng lượng 40% trong nước) trong 1:1 EtOH/ H2O (200ml). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp đó, được để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 1h. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được phân bố giữa nước (300ml) và EtOAc (300ml). Lớp nước được cô để thu được hợp chất có công thức **316**, hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **316** trong HCl 1N (200ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (150ml), lớp nước được cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ / EtOAc = 6:1) để thu được hợp chất có công thức **317** (13g, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,148 (s, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,38-1,30 (m, 3H)

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **317** (4g, 23,5mmol), K2CO3 (9,7g, 70,5mmol) và MeI (16,8g, 0,11mol) được gia nhiệt tới hồi lưu trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 6:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước lọc được cô để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ / EtOAc = 20:1) để thu được hợp chất có công thức **318** (3,5g, 81%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,18 (s, 1H), 4,34-4,29 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,38-1,34 (t, 3H).

Bước 4:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **318** (2g, 11,5mmol) trong THF (50ml) được bổ sung LiAlH4 (0,52g, 13,8mmol) từng phần ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaOH 20% (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **319** (1,7g, ~100 %) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,58 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **319** (2g, 14,3mmol), MnO2 (6,2g, 71,4mmol) trong THF khan (50ml) được gia nhiệt tới hồi lưu qua đêm. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước lọc (hợp chất có công thức **320**) được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Bước 6:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **320** (~14,3mmol) trong THF khan (100ml) được bổ sung MeMgBr (24ml, 71,4mmol, 3,0M) ở -50°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng NH4Cl bão hòa (20ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100ml x 3). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml x 2), làm khô

bằng Na2SO4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 10/1) để thu được hợp chất có công thức **321** (1,2g, 55%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,58-5,57 (d, 1H), 4,84-4,80 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73-3,72 (d, 3H), 2,03-2,02 (bs, 1H), 1,55-1,53 (d, 3H).

Bước 7:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **321** (1,2g, 7,6mmol) và Et3N (1,1g, 11,4mmol) trong DCM khan (30ml) được bổ sung nhỏ giọt MsCl (1,3g, 11,4mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na2SO4 và cô trong chân không để thu được phần cặn thô, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 20/1) để thu được hợp chất có công thức **322** (1,2g, 90%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 5,61 (s, 1H), 5,04-4,99 (q, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,88-1,86 (d, 3H).

Bước 8:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **322** (0,3g, 1,72mmol) trong dung dịch chứa CH3NH2 (20ml, 2M trong THF) được gia nhiệt tới 80°C trong ống kín trong 12 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hợp chất có công thức **323** được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Bước 9:

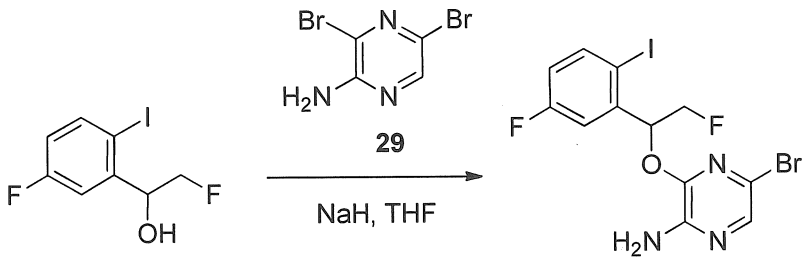
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **323** trong DCM (20ml) được bổ sung Et3N (347mg, 3,44mmol) và (Boc)2O (743mg, 3,44mmol), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (20ml) và DCM (50ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng Na2SO4 và cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 20/1) để thu được hợp chất có công thức **324** (300mg, 64% trong hai bước) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 5,59 (s, 1H), 5,47 (br, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); LCMS: m/z trong C13H23N3O3 270,3 [M+H]+.

Bước 10:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **324** (2,1g, 7,78mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung từng phần NBS (1,46g, 8,16mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 6/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng NaHCO3 bão hòa (30ml x 4), nước muối (30ml), làm khô bằng Na2SO4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **325** (2,5g, 91 %) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 5,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,66-1,64 (d, 3H), 1,47 (s, 9H).

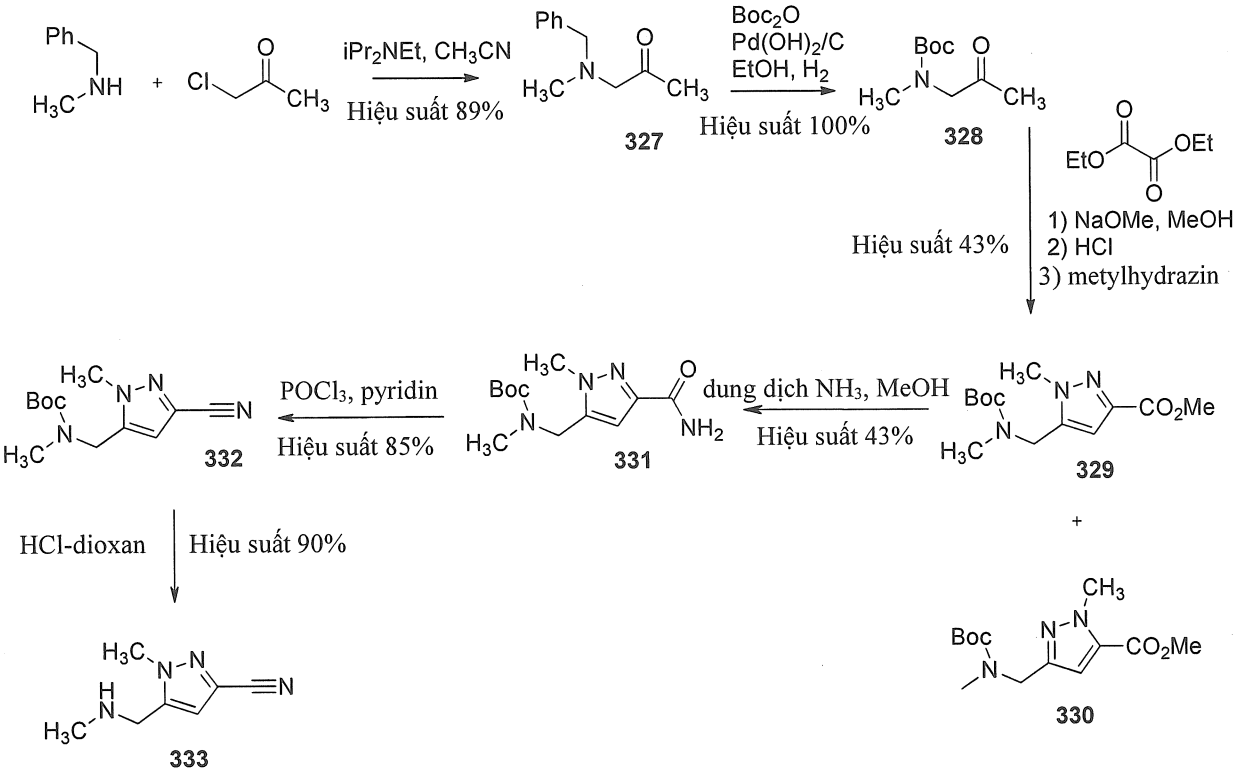
Điều chế 5-bromo-3-[2-flo-1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy]pyrazin-2-amin (326).



170 326

Quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất có công thức **241** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **326**.

Điều chế 1-metyl-5-[(metylamino)metyl]-1*H*-pyrazol-3-carbonitril (333).



Bước 1:

Cloaxeton (207ml, 2,59mol) được bổ sung nhỏ giọt trong 45 phút vào dung dịch chứa DIEA (410ml, 310g, 2,40mol) và N-metylbenzylamin (286g, 2,36mol) trong axetonitril (1500ml), duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 20°C bằng cách làm lạnh từ từ bằng bể nước lạnh. Khi bổ sung xong, bể làm lạnh được để yên trong 30 phút nữa trước khi được loại bỏ. Tiếp tục khuấy trong 5,5 h nữa, trong khoảng thời gian này nhiệt độ phản ứng bên trong được tăng tới 27°C trong 1 giờ, ổn định trong 2 giờ và tiếp đó, giảm từ từ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không đến khoảng 1L, tiếp đó, để yên qua đêm. Chất kết tủa kết tinh được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng axetonitril (50ml) và nước lọc được cô trong chân không. Nước lọc đã cô được cho vào EtOAc (1L) và lọc qua tấm silic oxit (1200ml silic oxit), rửa bằng EtOAc nữa (2 x 1L). Nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **327** dưới dạng dầu màu nâu cam (374g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,39 – 7,22 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Bước 2:

Paladi hydroxit trên cacbon (20%, 36g) và di-tertbutyl dicacbonat (565g, 2,59mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **327** (439g, 2,48mol) trong etanol (3,25 L) và hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa ở 50°C và áp suất H_2 50 psi (345KPa) trong 8 giờ. Ngừng gia nhiệt và hỗn hợp phản ứng này được để dưới hydro trong cuối tuần. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit, rửa bằng metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất có công thức **328** dưới dạng dầu màu nâu chứa lượng nhỏ chất rắn được tạo huyền phù (476,5g). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-d) 2 đồng phân hình học δ 4,00 và 3,90 (2 x s, 2H), 2,92 và 2,88 (2 x s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,47 và 1,42 (2 x s, 9H).

Bước 3:

Hỗn hợp chứa dietyl oxalat (187ml, 1,38mol) và hợp chất có công thức **328** (258g, 1,38mol) trong MeOH (200ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaOMe trong MeOH (5,38M, 257ml, 1,38mol) trong MeOH (1800ml) trong 30 phút. Tiếp đó, khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 55°C và khuấy trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C trong 30 phút trước khi được làm lạnh tới -7°C. Tiếp đó, dung dịch chứa metylhydrazin hydroclorua trong MeOH (được thực hiện bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl đặc [115ml, 1,38mol] vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa metylhydrazin [72,7ml, 63,6g, 1,38 mol] trong MeOH [100 mL]) được bổ sung nhỏ giọt sao cho nhiệt độ được giữ dưới -5°C. Khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Tiếp đó, khối bán rắn màu nâu được cho vào 10% DCM trong heptan (500ml + 250ml để rửa), lọc và kết hợp với nguyên liệu từ phản ứng thứ hai (207g tert-butyl metyl(2-oxopropyl)carbamat, 1,10mol). Nước lọc kết hợp được cho vào đỉnh của cột sắc ký nhanh khô (3,7L silic oxit) và cột này được rửa giải bằng heptan/EtOAc (5-25%) để thu được hợp chất có công thức **329** và **330** (tỷ lệ 3:1). Hợp chất có công thức **329**: (302g, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,65 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Bước 4:

Hợp chất có công thức **330** (7,55g, 26,6mmol) được hòa tan trong MeOH (7ml), tiếp đó, dung dịch nước amoniac (35%, 70ml) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và chất rắn màu trắng đã tách được làm khô để thu được hợp chất có công thức **331** (3,4g, hiệu suất 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

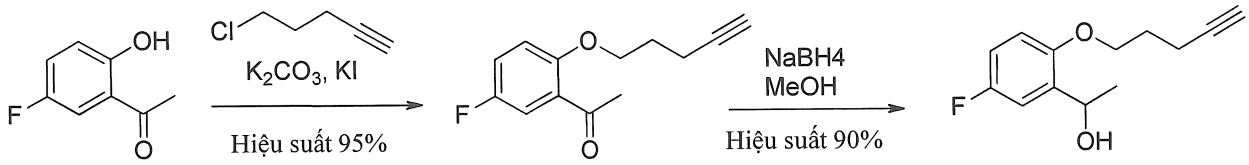
Bước 5:

Hợp chất có công thức **331** (3,4g, 13mmol) được hòa tan trong pyridin (34ml) và dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. $POCl_3$ (2,32ml, 25,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khi duy trì nhiệt độ nhỏ hơn 25°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 5 phút nữa và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung nước (200ml) một cách từ từ. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này được giữ dưới 30°C bằng cách bổ sung nước đá. Khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, tiếp đó chiết bằng EtOAc (3 x 200ml). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (200ml), tiếp đó rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu màu nâu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất có công thức **332** dưới dạng dầu màu vàng (2,71g, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,84 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Bước 6:

Hợp chất có công thức **332** (2,71g, 10,8mmol) được hòa tan trong DCM (15ml) và dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. HCl (4M trong dioxan, 15ml, 60mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, dung dịch được khuấy ở 0°C trong 10 phút tiếp đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Huyền phù thu được được cô dưới chân không cho đến khi thu được một nửa thể tích ban đầu. Huyền phù được lọc, chất rắn được rửa bằng DCM (10ml) và làm khô để thu được hợp chất hydroclorua có công thức **333** dưới dạng chất rắn màu trắng (1,80g, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 6,99 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Điều chế 1-[5-flo-2-(pent-4-yn-1-yloxy)phenyl]etanol (336).



334 **335** **336**

Bước 1:

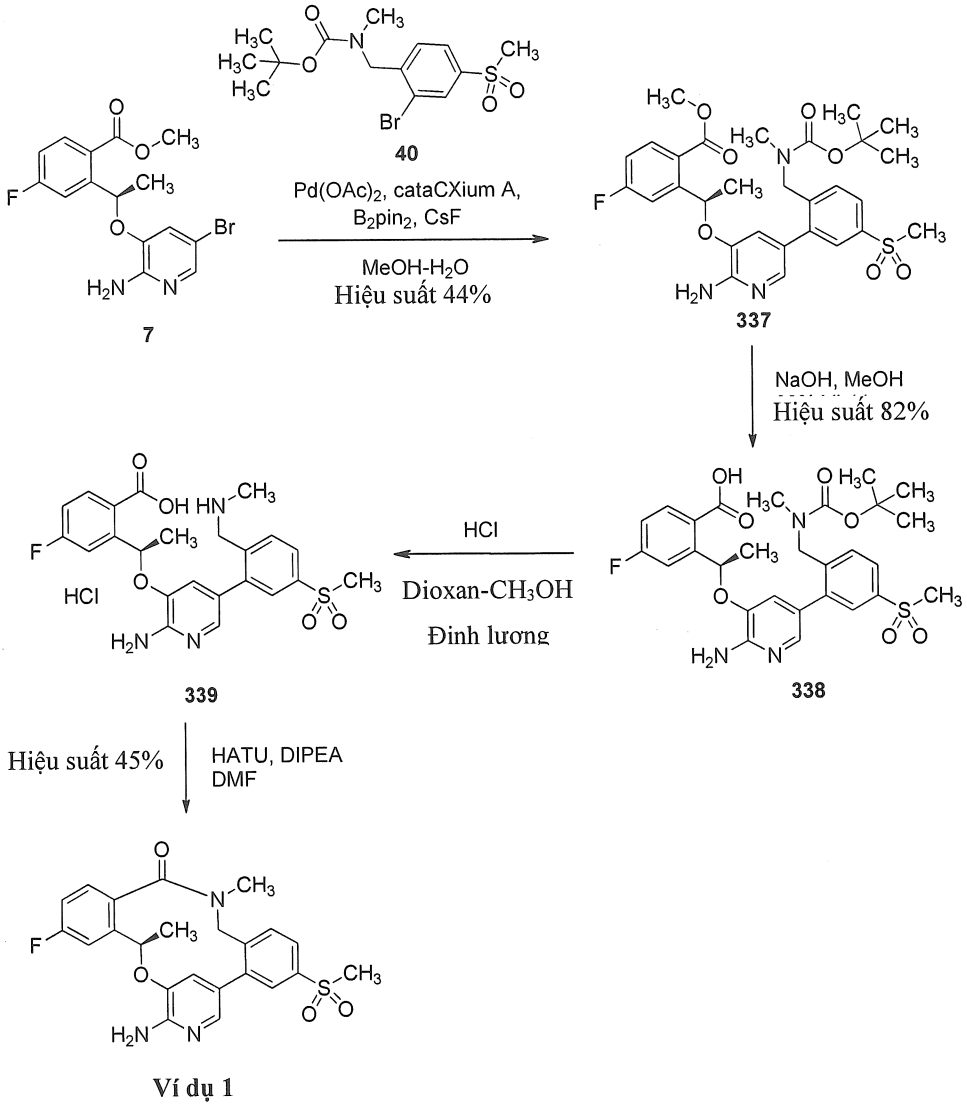
1-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etanon **334** (5,0g, 32,5mmol), K_2CO_3 (8,96g, 64,9mmol) và KI (8,08g, 48,7mmol) được trộn trong DMF (150ml). 5-clopent-1-yn (5,15ml, 48,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ RT và EtOAc (1L) được bổ sung vào, tiếp đó rửa bằng nước (6 x 200ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO4, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 6:1 đến 3:1) để thu được hợp chất có công thức **335** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (6,82g, hiệu suất 95%, độ tinh khiết 100% bằng LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 2,10 – 1,85 (m, 2H).

Bước 2:

Hợp chất có công thức **335** (6,62g, 30,1mmol) được hòa tan trong MeOH (120ml). Dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và NaBH4 (1,47g, 39,1mmol) được bổ sung theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. TLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Nước (300ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này và được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO4, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 9:1 đến 3:1) để thu được hợp chất có công thức **336** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (6,04g, hiệu suất 90%, độ tinh khiết 97% bởi LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (dd, J = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,85 (m, 2H), 5,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,95 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,12 – 3,91 (m, 2H), 2,81 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,34 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Các ví dụ

Điều chế (5*R*)-8-amino-3-flo-5,17-dimetyl-13-(metylsulfonyl)-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on (Ví dụ 1).



Ví dụ 1

Bước 1:

Paladi (II) axetat (70mg, 0,31mmol) và cataCXium® A (221mg, 0,62mmol) được trộn cùng nhau trong toluen (2,5ml, đã được loại khí) và dung dịch thu được được bổ sung bằng pipet vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức 7 (1,10g, 3,1mmol), bis-pinacolato dibo (1,6g, 6,2mmol) và CsF (1,87g, 12,4mmol) trong MeOH/H2O (4:1, 24ml, đã được loại khí) ở 50°C. Sau 4 - 5 phút, hỗn hợp phản ứng trở thành màu xám/nâu sẫm và dung dịch chứa hợp chất có công thức **40** (900mg, 2,4mmol) trong metanol (5ml, đã được loại khí) được bổ sung vào cùng một lúc. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở hồi lưu trong 3 giờ, trong thời gian này TLC (EtOAc/xyclohexan 6:4) cho thấy sự tiêu thụ hết của cả aryl bromua và sự chuyển hóa thành một vết mới phân cực hơn (Rf = 0,35). Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong

phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (150ml) và rửa bằng nước (100ml), tiếp đó rửa bằng nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 6:4 EtOAc/xyclohexan, và thu được hợp chất có công thức **110** dưới dạng bọt màu nâu nhạt (950mg). TLC: Rf = 0,35 (EtOAc/xyclohexan 6:4). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (dd, 1 H, *J* = 9,1, 6,1 Hz), 7,83 - 7,84 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H, *J* = 2,1 Hz), 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 - 7,37 (m, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 6,58 - 6,61 (m, 1 H), 6,39 - 6,45 (m, 1 H), 4,98 (br s, 2 H), 4,05 - 4,30 (m, 2 H), 3,84 (br s, 3 H), 3,05 (br s, 3 H), 2,54 - 2,68 (m, 3 H), 1,67 (d, 3 H, *J* = 6,3 Hz), 1,32 - 1,51 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 588 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **337** (độ tinh khiết 65%, 1,1g, giả định là 1,2mmol) trong MeOH (25ml) được bổ sung NaOH (1,2g, 30mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (60ml) và rửa bằng MTBE (60ml). Tiếp đó, lớp nước được axit hóa từ từ bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH khoảng 4 (giấy pH). Natri clorua (10g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (80ml). Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng 2% AcOH trong EtOAc, thu được hợp chất có công thức **338** (550mg, hiệu suất 82%) dưới dạng bọt màu trắng nhờ. TLC: Rf = 0,5 (2% AcOH trong EtOAc). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 5,8 Hz), 7,88 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,62 (s, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H, *J* = 10,1, 2,7 Hz), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 6,90 - 6,83 (m, 1 H), 6,53 (br s, 1 H), 4,00 - 4,33 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,55 - 2,75 (m, 3 H), 1,70 (d, 3 H, *J* = 6,55 Hz), 1,25 - 1,48 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 574 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 5,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **338** (550mg, 0,96mmol) trong dioxan/MeOH (4:1, 15ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào MeOH (50ml) và toluen (100ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này lại được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất có công thức **339** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ

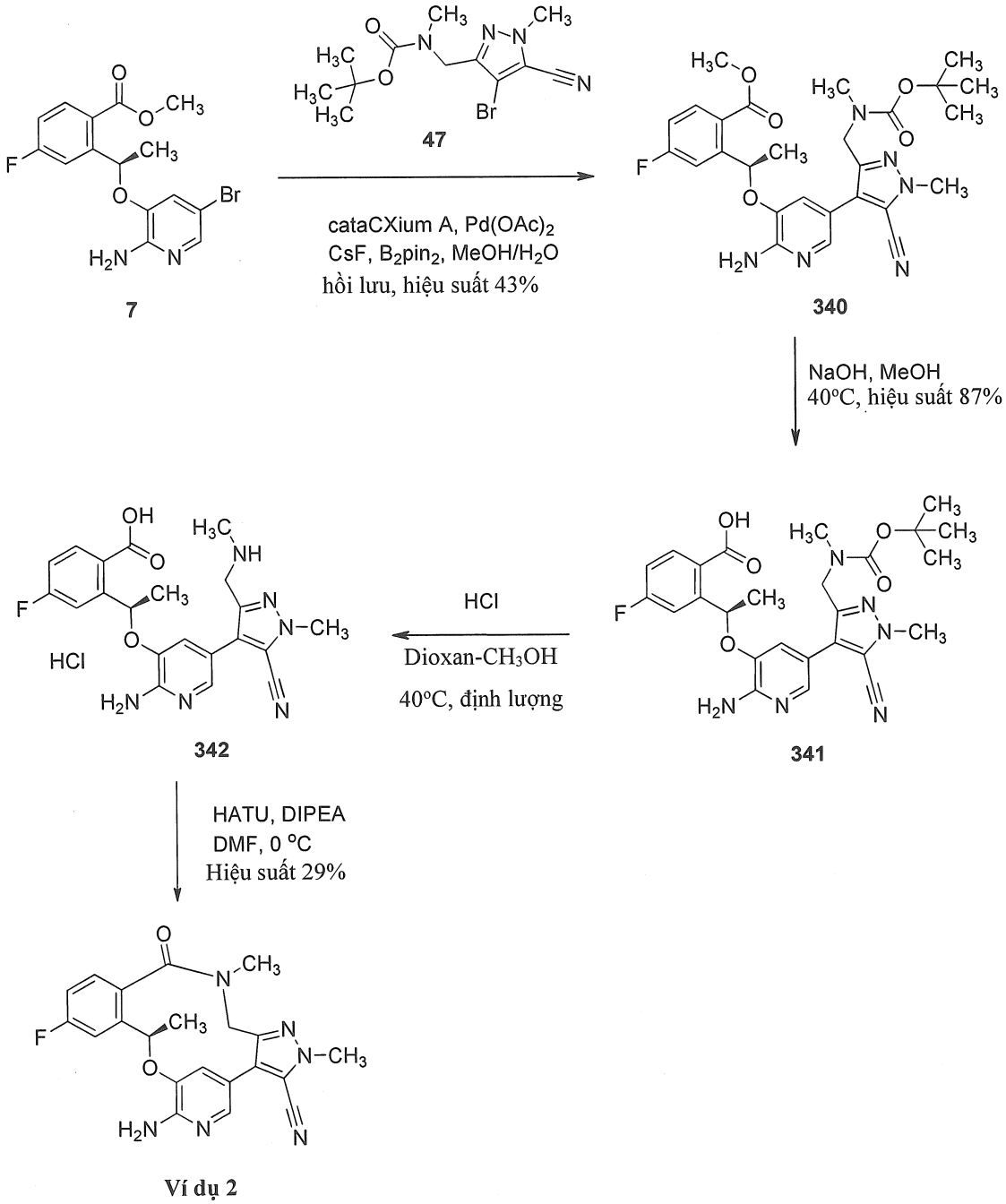
(500mg, hiệu suất định lượng được tính toán). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,06 (dd, 1 H, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,85 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,48 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,7 Hz), 7,26 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,19 (dt, 1 H, J = 8,31, 2,85 Hz), 6,70 (q, 1 H, J = 6,5 Hz), 4,19 (d, 1 H, J= 14,5 Hz), 4,13 (d, 1 H, J = 14,6 Hz), 3,17 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 1,76 (d, 3 H, J = 6,0 Hz). LCMS ES *m/z* 474 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **339** (500mg, giả định là 0,96mmol) ở dạng muối HCl và DIPEA (2,0g, 15,5mmol) trong DMF (6,0ml) và THF (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa HATU (510mg, 1,34mmol) trong DMF (6,0ml) ở 0°C trong 35 phút. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 60 phút nữa. Nước (100ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết trong EtOAc (2 x 50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 100% EtOAc, thu được chất rắn nhớt. Chất rắn được hòa tan trong axetonitril (2,5ml) và MTBE (30ml) được bổ sung từ từ vào kết hợp với khuấy mạnh để kết tủa sản phẩm. Sau khi khuấy trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và hợp chất trong **Ví dụ 1** được kết hợp dưới dạng chất rắn màu kem (200mg, hiệu suất 45%). TLC: R_f = 0,5 (100% EtOAc). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 - 7,92 (m, 3 H), 7,69 (dd, 1 H, J = 10,4, 2,8 Hz), 7,51 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,36 (dd, 1 H, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,14 (dt, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,09 (d, 1 H, 2,0 Hz), 6,13 (s, 2H), 5,71 - 5,67 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H, J = 13,2 Hz), 4,22 (d, 1 H, J = 13,2 Hz), 3,29 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 1,69 (d, 3 H, J = 6,4 Hz). LCMS ES *m/z* 456 $[M+H]^+$.

Tinh thể trong **Ví dụ 1** được phát triển bằng cách khuếch tán hơi pentan trong dung dịch etanol, và số liệu được thu thập trong dòng khí nitơ ở 120(2) K. Xem Fig. 1.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 2).



Bước 1:

Paladi (II) axetat (53mg, 0,24mmol) và cataCXium® A (180mg, 0,5mmol) được trộn cùng nhau trong toluen (1,5ml, đã được loại khí) và dung dịch thu được được bổ sung bằng pipet vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **7** (0,9g, 2,4mmol), hợp chất có công thức **47** (1,0g, 3,0mmol) bis-pinacolato dibo (0,9g, 3,6mmol) và CsF (1,9g, 12,6mmol) trong MeOH/H_2O (9:1, 12ml, đã được loại khí) ở

60°C. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở hồi lưu trong 3 giờ. Một phần paladi (II) axetat nữa (26mg, 0,12mmol) và cataCXium® A (90mg, 0,25mmol) trong toluen (1,5ml, đã được loại khí) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng màu vàng được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (150ml) và lọc qua xelit. Nước lọc được rửa bằng nước (100ml), tiếp đó, nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 1:1 EtOAc/xyclohexan, và thu được hợp chất có công thức **340** dưới dạng dầu màu vàng (570mg, hiệu suất 43%). TLC (Rf = 0,40, 1:1 EtOAc/xyclohexan). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,27 (dd,1 H, J = 9,9, 2,7 Hz), 7,01 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 4,90 (br s, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,55 - 2,85 (m, 3 H), 1,68 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,24 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 539 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **340** (độ tinh khiết 69%, 0,95g, 1,05mmol theo tính toán) trong MeOH (20ml) được bổ sung dung dịch NaOH (1,0g, 25mmol) trong nước (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (80ml), cô đến 20ml để loại bỏ MeOH bằng thiết bị cô quay, và rửa bằng MTBE (100ml). Tiếp đó, lớp nước được axit hóa từ từ bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH khoảng 2 (giấy pH). Natri clorua (15g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100ml). Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức **341** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (480mg, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (dd,1 H, J = 10,4, 2,8 Hz), 7,10 (dt, 1 H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,50 - 6,60 (m, 2 H), 4,05 - 4,30 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,60 - 2,80 (m, 3 H), 1,72 (d, 3 H, J = 6,5 Hz). LCMS ES *m/z* 525 $[M+H]^+$.

Bước 3:

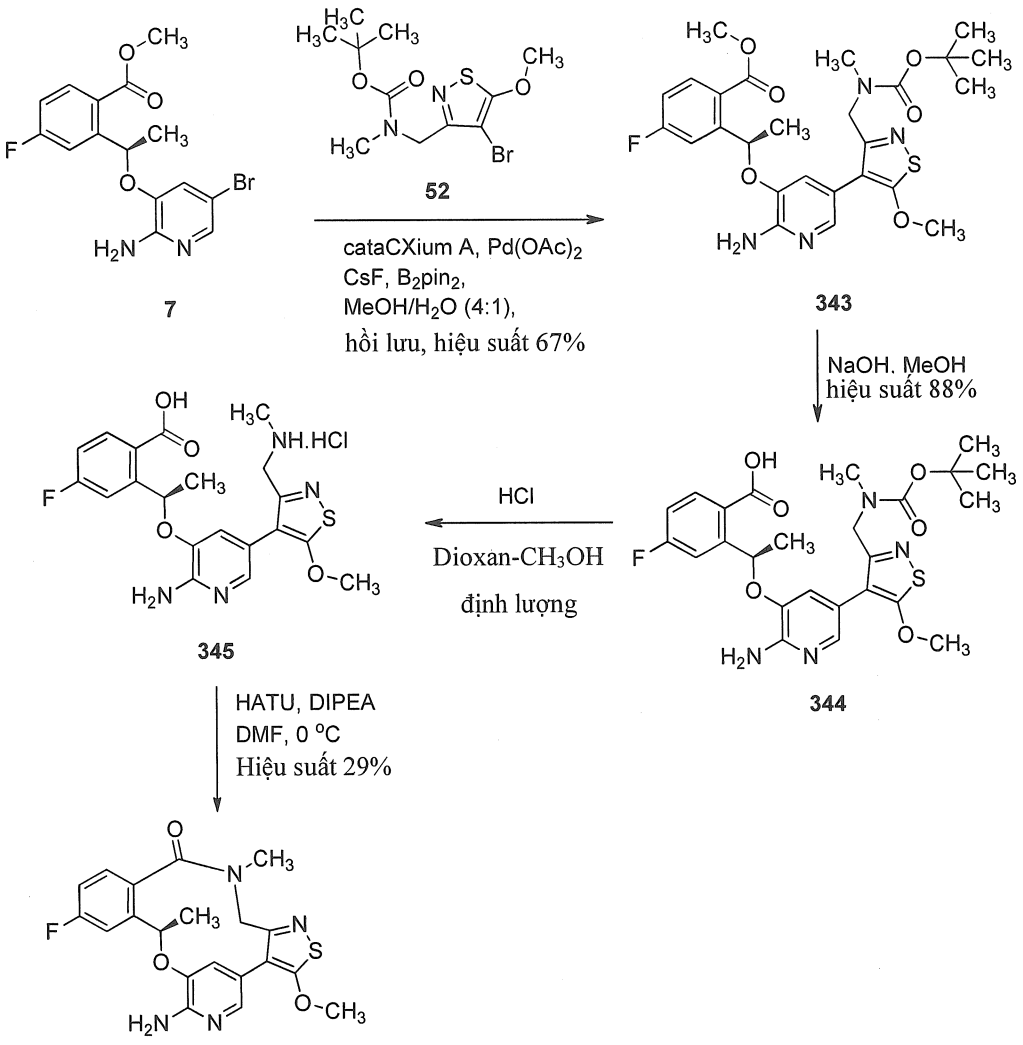
Dung dịch chứa HCl trong dioxan (4 M, 6,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **341** (480mg, 0,91mmol) trong MeOH (6ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 2,5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào MeOH (50ml) và axetonitril (100ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này lại được làm bay hơi đến khô, để

thu được hợp chất có công thức **342** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (400mg, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (dd, 1 H, *J* = 8,9, 5,9 Hz), 7,51 (d, 1 H, *J* = 1,7 Hz), 7,42 (dd, 1 H, *J* = 9,8, 2,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, *J* = 1,6 Hz), 7,16 (dt, 1 H, *J* = 8,5, 2,7 Hz), 6,73 (dd, 1 H, *J* = 11,9, 6,9 Hz), 4,22 (d, 1 H, *J* = 14,7 Hz), 4,14 (d, 1 H, *J* = 14,7 Hz), 4,07 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 1,75 (d, 3 H, *J* = 5,5 Hz). LCMS ES *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **342** (400mg, giả định là 0,91mmol) dưới dạng muối HCl và DIPEA (1,17g, 9,1mmol) trong DMF (5,0ml) và THF (0,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa HATU (482mg, 1,27mmol) trong DMF (10,0ml) ở 0°C trong 30 phút. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút nữa. Nước (70ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết trong EtOAc (2 x 60ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 100ml), nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 70% EtOAc/xyclohexan để thu được 205mg cặn màu vàng nhạt (dạng bán rắn). Chất rắn này được hòa tan trong MTBE (7ml) và xyclohexan (20ml) được bổ sung từ từ vào kết hợp với khuấy mạnh để kết tủa sản phẩm. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và hợp chất trong **Ví dụ 2** được kết hợp dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, hiệu suất 29%). TLC (Rf = 0,40, 70% EtOAc trong xyclohexan). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,30 (dd, 1 H, *J* = 9,6, 2,4 Hz), 7,21 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 5,6 Hz), 6,99 (dt, 1 H, *J* = 8,0, 2,8 Hz), 6,86 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 5,75 - 5,71 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,45 (d, 1 H, *J* = 14,4 Hz), 4,35 (d ,1 H, *J* = 14,4 Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 1,79 (d, 3 H, *J* = 6,4Hz). LCMS ES *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-3-metoxy-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno)isothiazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 3).



Ví dụ 3

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **343** (1,3g, hiệu suất 67%). TLC (R_f = 0,30, 1:1 EtOAc/xyclohexan). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (m, 1 H), 7,52 (dd, 1 H, J = 10,4, 3,0 Hz), 7,41 (m, 1 H),7,25 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,20 (m, 1 H), 6,00 - 6,05 (m, 2 H), 4,00 - 4,25 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,70 - 2,78 (m, 3 H), 1,60 (d, 3 H, J = 6,7 Hz),1,08 - 1,38 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 547 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **344** (600mg, hiệu suất 88%). TLC: R_f = 0,25 (EtOAc + 1% AcOH). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 - 8,10 (m, 3 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,25 (m,

1 H), 6,95 - 7,10 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 4,10 - 4,40 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,50 - 2,75 (m, 3 H), 1,65 (d, 3 H), 1,08 - 1,30 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 533 $[M+H]^+$.

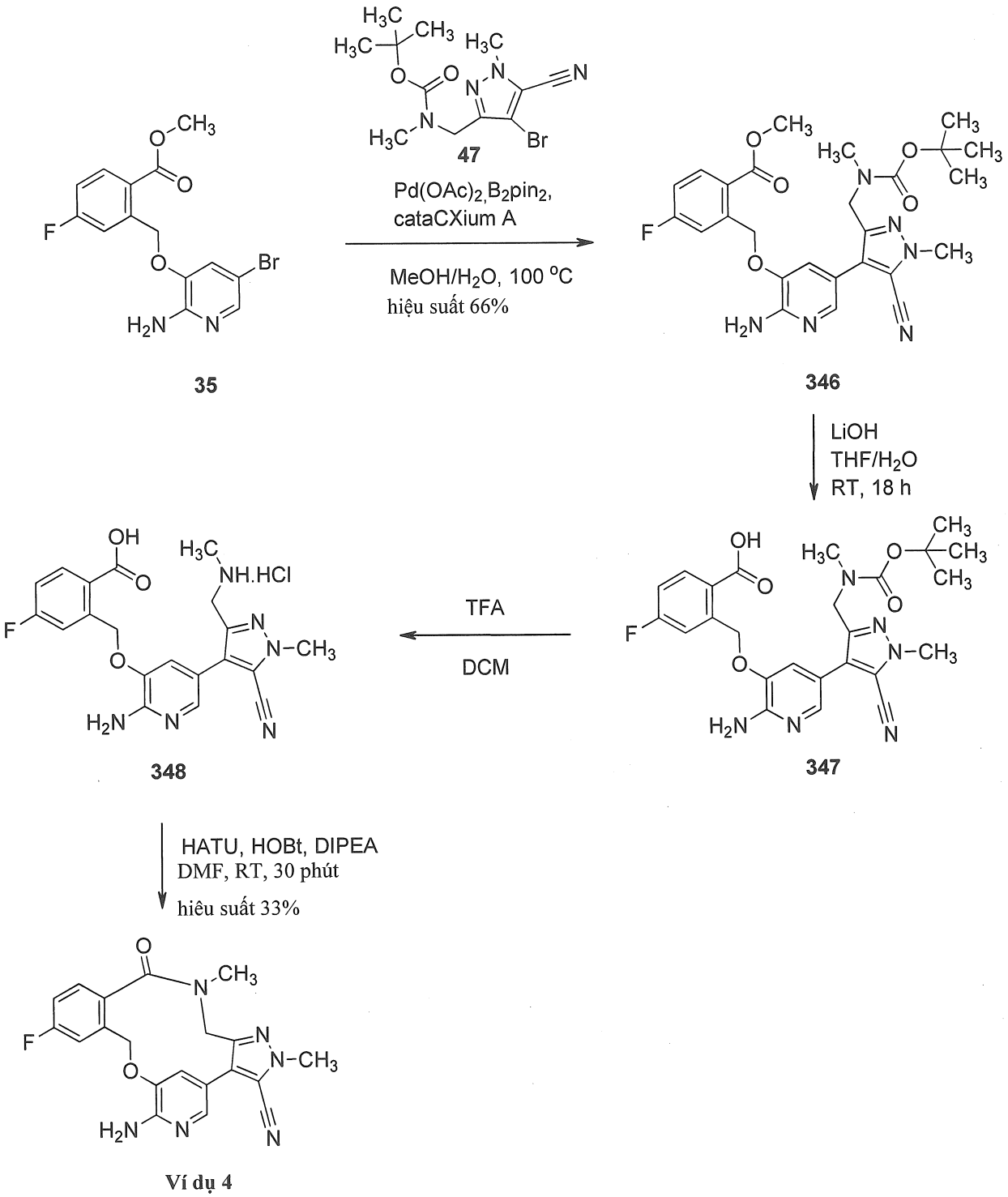
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **345** (540mg, hiệu suất định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (br s, 2 H), 8,10 - 8,30 (m, 2 H), 8,03 (dd, 1 H, J = 9,4, 6,8 Hz), 7,65 (m, 1 H), 7,56 (dd, 1 H, J = 11,1, 2,6 Hz), 7,28 (dt, 1 H, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,10 (s, 1 H), 6,52 (q, 1 H, J = 6,7 Hz), 4,00 - 4,20 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,54 - 2,57 (m, 3 H), 1,66 (d, 3 H, J = 6,1 Hz). LCMS ES *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **3** (130mg, hiệu suất 29%). TLC (R_f = 0,40, 100% EtOAc). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ 7,63 (dd, 1 H, J = 12,0, 4,0 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,42 (dd,1 H, J = 8,4, 5,6 Hz), 7,13 (dt, 1 H, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 5,96 (s, 2 H), 5,66 - 5,62 (m, 1 H), 4,31 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 4,18 (d, 1 H, J =13,5 Hz), 4,05 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,67 (d, 3 H, J = 6,4 Hz). LCMS ES *m/z* 415 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 4).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **346** (232mg, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 8,12 (m, 2 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,07 (td, 1 H), 5,56 (br s, 2 H), 5,07

(br s, 0,2 H), 4,94 (br s, 1,8 H), 4,50 (br s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 2,71 (br s, 3 H), 1,35 (br s, 9 H). LCMS ES *m/z* 525 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **347**, trong đó LiOH được sử dụng thay cho NaOH (210mg, hiệu suất định lượng). LCMS ES *m/z* 511 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **347** (210mg, ~0,44mmol) được hòa tan trong DCM (6ml) và TFA (0,12ml, 1,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. TFA (0,06ml, 0,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LCMS cho thấy sự tiêu thụ hợp chất có công thức **347**. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không và dietyl ete (3ml) và MTBE (3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lắng gạn. Nước cái được loại bỏ và chất rắn màu trắng thu được được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **348** (216mg, hiệu suất định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 - 8,13 (m, 1 H), 7,66 (br s, 1 H), 7,58 - 7,49 (m, 2 H), 7,26 - 7,18 (m, 1 H), 5,80 - 5,77 (m, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 411 $[M+H]^+$.

Bước 4:

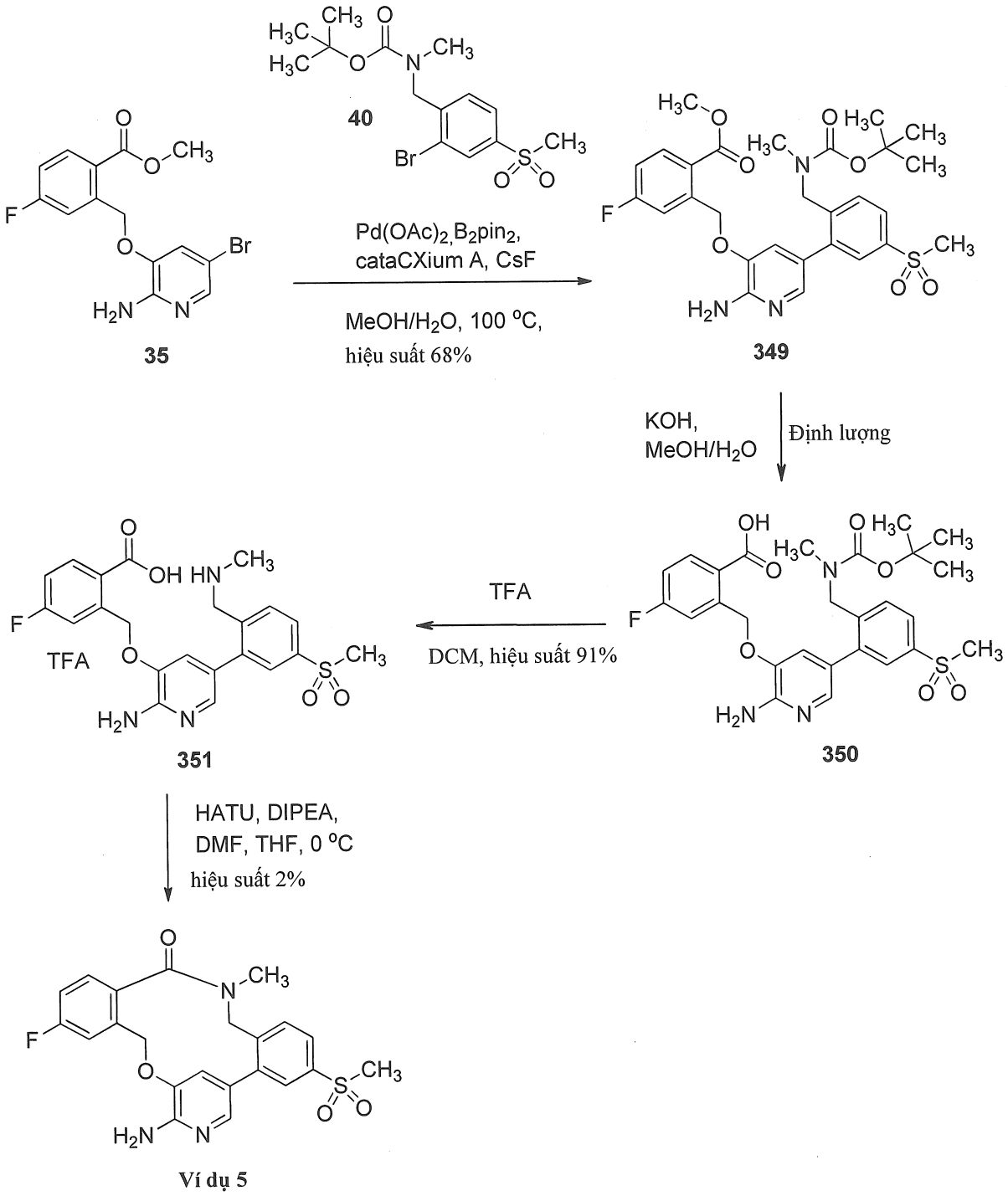
HATU (380mg, 0,99mmol) và HOBt (20mg, xúc tác) được hòa tan trong DMF (10ml). Dung dịch chứa hợp chất có công thức **348** (210mg, ~0,33mmol) và DIPEA (0,42ml, 2,31mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 25 phút. Khi bổ sung xong, LCMS cho thấy đã dùng hết SM. Nước muối (100ml) được bổ sung vào và chiết bằng etyl axetat (6 x 50ml). Các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng xyclohexan và etyl axetat (1:1 đến 0:1), thu được hợp chất trong ví dụ **4** (45mg, hiệu suất 35% cho ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ□7,84 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,34 (dd, 1 H, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,02 (td, 1 H, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 5,49 (dd, 1 H, J = 13,6, 1,6 Hz), 5,23 (d, 1 H, J = 13,6 Hz), 4,88 (br s, 2 H), 4,48 (d, 1 H, J = 14,4 Hz), 4,38 (d, 1 H, J = 14,4 Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 393 $[M+H]^+$. Việc tách không đối xứng theo phân tích

bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng Chiralpak OD-H (cột 4,6mm x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2, giữ ở 35°C ở áp suất 140 bar (14000Kpa). Tốc độ chảy 3mL/phút thu được $Rt_{(đỉnh\ 1)}$ = 4,3 phút ($[\alpha]_d^{20}$= -121,4° (C=0,23, MeOH) và $Rt_{(đỉnh\ 2)}$ = 5,4 phút ($[\alpha]_d^{20}$= 103,3° (C=0,23, MeOH).

Ví dụ 4a (chất đồng phân atropy (atropisomer) đỉnh 1): 91,6% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,63 (3 H, m), 7,17 - 7,27 (1 H, m), 6,77 (1 H, s), 6,20 (2 H, br s), 5,29 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 5,24 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 4,46 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,23 (1 H, d, J = 15,3 Hz), 4,02 (3 H, s), 2,97 (3 H, s).

Ví dụ 4b (Chất đồng phân atropy đỉnh 2): 89,6% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,62 (3 H, m), 7,18 - 7,27 (1 H, m), 6,77 (1 H, s), 6,20 (2 H, br s), 5,30 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 5,24 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 4,46 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,23 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,02 (3 H, s), 2,97 (3 H, s).

Điều chế 8-amino-3-flo-17-metyl-13-(metylsulfonyl)-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on (Ví dụ 5).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **349** (312mg, hiệu suất 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 8,09 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 5,8 Hz), 7,89 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,63 (br s, 1 H), 7,43 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,39 (br d, 1 H, *J* = 10,0 Hz), 7,08 (dt, 1 H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,86 - 6,89 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,92 (br s, 2 H), 4,34 - 4,42 (m, 2

H), 3,89 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 574 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **350**, trong đó KOH được sử dụng thay cho NaOH (200mg, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, 1 H, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,98 (dd, 1 H, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,78 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,29 (dt, 1 H, J = 2,8, 8,4 Hz), 5,65 (s, 2 H), 5,39 - 4,41 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,66 (br s, 3 H), 1,25 - 1,36 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 560 $[M+H]^+$.

Bước 3:

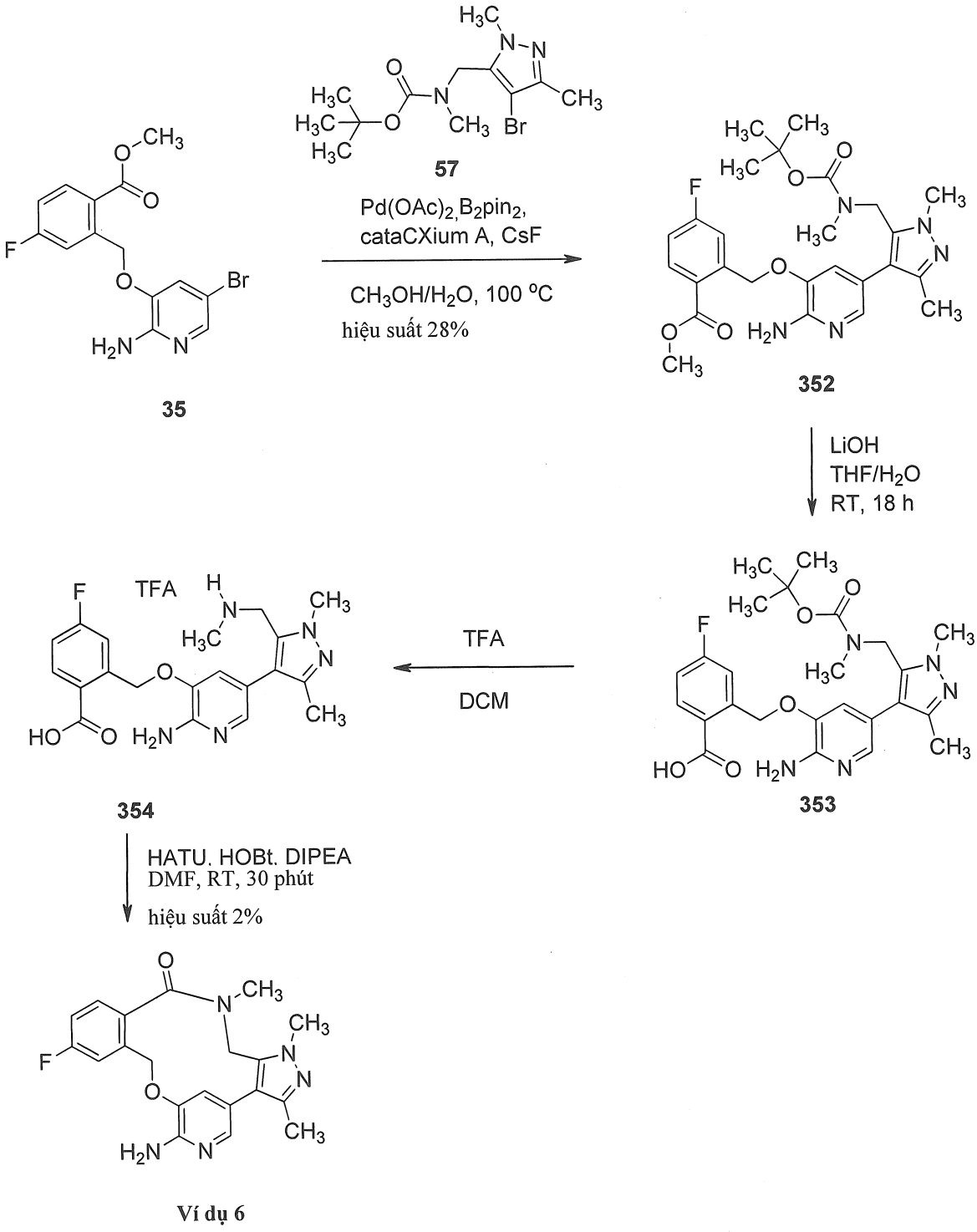
Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **4** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **351** (170mg, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 - 9,32 (m, 2 H), 8,02 - 8,09 (m, 3 H), 7,88 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,70 - 7,73 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,30 - 7,33 (m,1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,13 - 4,15 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 460 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **351** (527mg, 1,1mmol) và DIPEA (2,24ml, 15,9mmol) trong DMF (9ml) và THF (1ml) ở -10°C được bổ sung nhỏ giọt trong 10 phút vào dung dịch được khuấy chứa HATU (566mg, 1,5mmol) trong DMF (9ml) được làm lạnh dưới bể nước đá/NaCl/MeOH. LCMS cho thấy đã dùng hết hợp chất có công thức **351**. Nước (30ml) và EtOAc (30ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm bão hòa bằng cách bổ sung NaCl. Các pha được tách và lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (8:2 đến 1:0 tiếp đó, EtOAc/MeOH 9:1) để thu được phân đoạn chứa hợp chất trong ví dụ **5** (110mg, độ tinh khiết ~70% nhưng lẫn DMF) và phân đoạn phân cực hơn (thành phần chính của hỗn hợp thô, 83mg, chất rắn màu trắng, $[M+H]^+$ 883) có thể là dime được đóng vòng. Phân đoạn trước được tinh chế tiếp bằng sắc ký đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **5** dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,92 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,59 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,33 (dd, 1 H, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,6, 5,4

Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,00 (dt, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 5,59 (dd, 1 H, J = 13,6, 2,0 Hz), 5,22 (d, 1 H, J = 13,6 Hz), 4,84 (br s, 2 H), 4,63 (d, 1 H, J = 13,2 Hz), 4,28 (d, 1 H, J = 13,2 Hz), 3,12 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H).

Điều chế 7-amino-12-flo-1,3,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo [4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 6).



Ví dụ 6

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **352** (350mg, hiệu suất 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 6,0 Hz), 7,55 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H, *J* = 10,0, 2,8 Hz), 7,06 (td, 1 H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,74 (d, 1 H, *J* = 1,6 Hz), 5,54 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 514 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **353**, trong đó LiOH được sử dụng thay cho NaOH (310mg, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,24 (dd,1 H, *J* = 10,0, 2,4 Hz), 6,99 (td, 1 H, *J*= 8,4, 2,4 Hz), 6,87 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,04 - 2,00 (m, 3 H), 1,42 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 500 $[M+H]^+$.

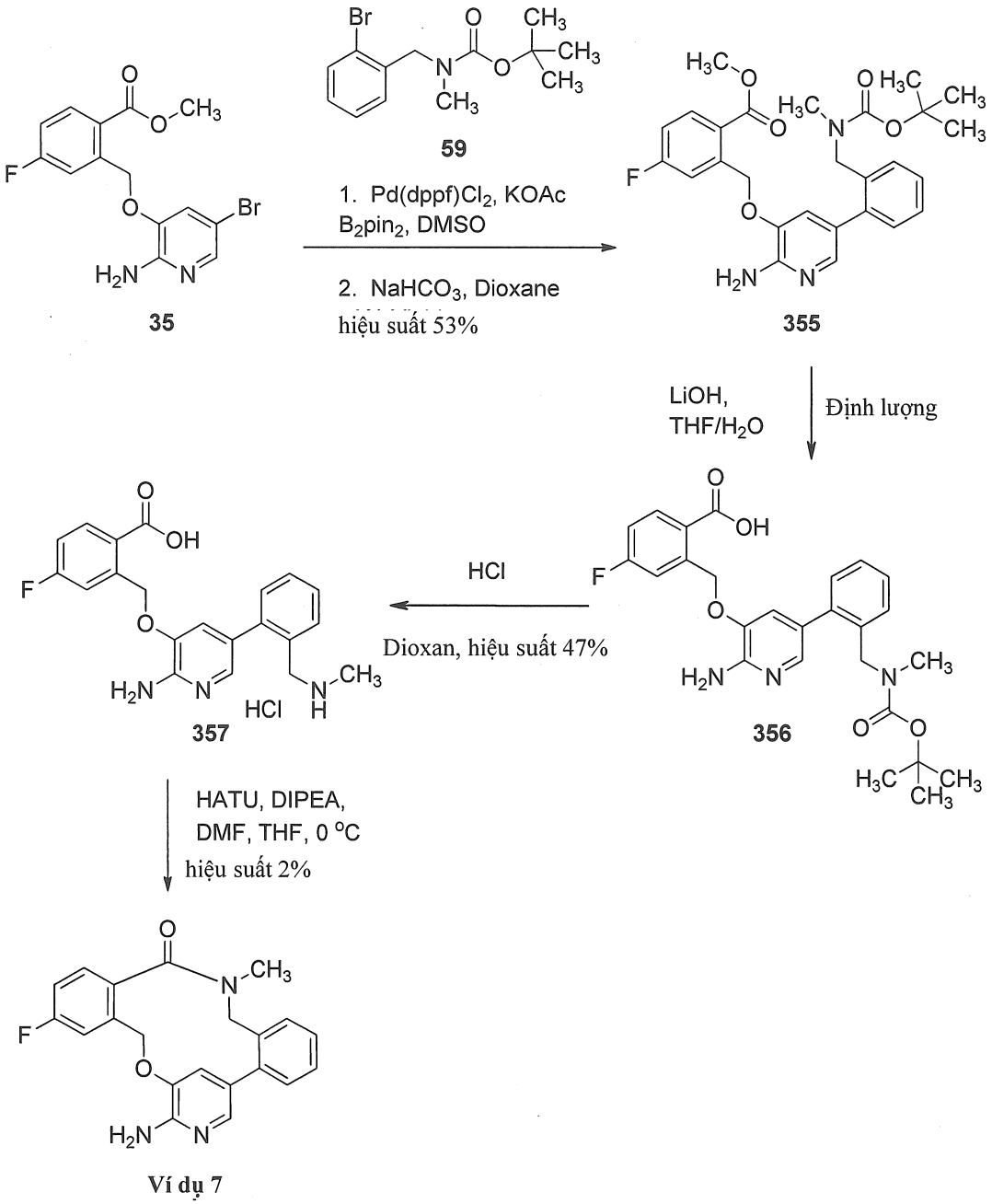
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **4** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **354** (408mg, hiệu suất định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (br s, 2 H), 8,06 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 6,0 Hz), 7,67 (dd, 1 H, *J* = 10,0, 2,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, *J* = 1,6 Hz), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 4,20 (br s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,44 (br s, 3 H), 2,05 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **4,** được thực hiện ở 0°C, được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **Ví dụ 6** (130mg, hiệu suất 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (dd, 1 H, *J* = 9,6, 2,4 Hz), 7,44 - 7,38 (m, 2 H), 7,22 (td, 1 H, *J* = 8,4, 2,8 Hz), 6,73 (d, 1 H, *J* = 1,6 Hz), 5,82 (br s, 2 H), 5,30 (d, 1 H, *J* = 13,6 Hz), 5,17 (d, 1 H, *J* = 13,6 Hz), 4,65 (d, 1 H, *J* = 15,2 Hz), 4,20 (d, 1 H, *J* = 15,2 Hz), 3,89 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,54 (s, 1 H), 2,22 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 382 $[M+H]^+$.

Điều chế 8-amino-3-flo-17-metyl-16,17-dihydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*]-[1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on (Ví dụ 7).



Ví dụ 7

Bước 1:

Dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất có công thức **35** (350mg, 0,99mmol), bis(neopentylglycolato)dibo (289mg, 1,3mmol) và KOAc (339mg, 3,4mmol) trong DMSO (10ml) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (80mg, 0,1mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 75°C trong 1 h. Phân tích LCMS cho thấy hợp chất trung gian axit boronic được tạo ra. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hợp chất có công thức **59** (311mg, 1,03mmol) và $NaHCO_3$ (chứa nước) (dung dịch 1M, 3,0ml, 3,0mmol) và dioxan (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, tiếp đó bổ

sung $Pd(dppf)Cl_2$ (80mg, 0,1mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và cô trong chân không, etyl axetat (100ml) và nước (150ml) được bổ sung vào và tiếp đó được cho phân bố. Dung dịch được chiết bằng EtOAc (2 x 100ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (400ml), làm khô bằng $MgSO_4$, và tiếp đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 1% MeOH và 10% heptan trong DCM, thu được hợp chất có công thức **355** dưới dạng chất rắn màu vàng (260mg, hiệu suất 53%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 5 H), 7,05 (ddd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,80 (br s, 2H), 4,33 (br s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,63 (br d, 3 H), 1,42 (br d, 9 H). LCMS ES *m/z* 440 $[M\text{-}^tBu]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **356**, trong đó LiOH được sử dụng thay cho NaOH (123mg, hiệu suất định lượng). LCMS ES *m/z* 482 $[M+H]^+$.

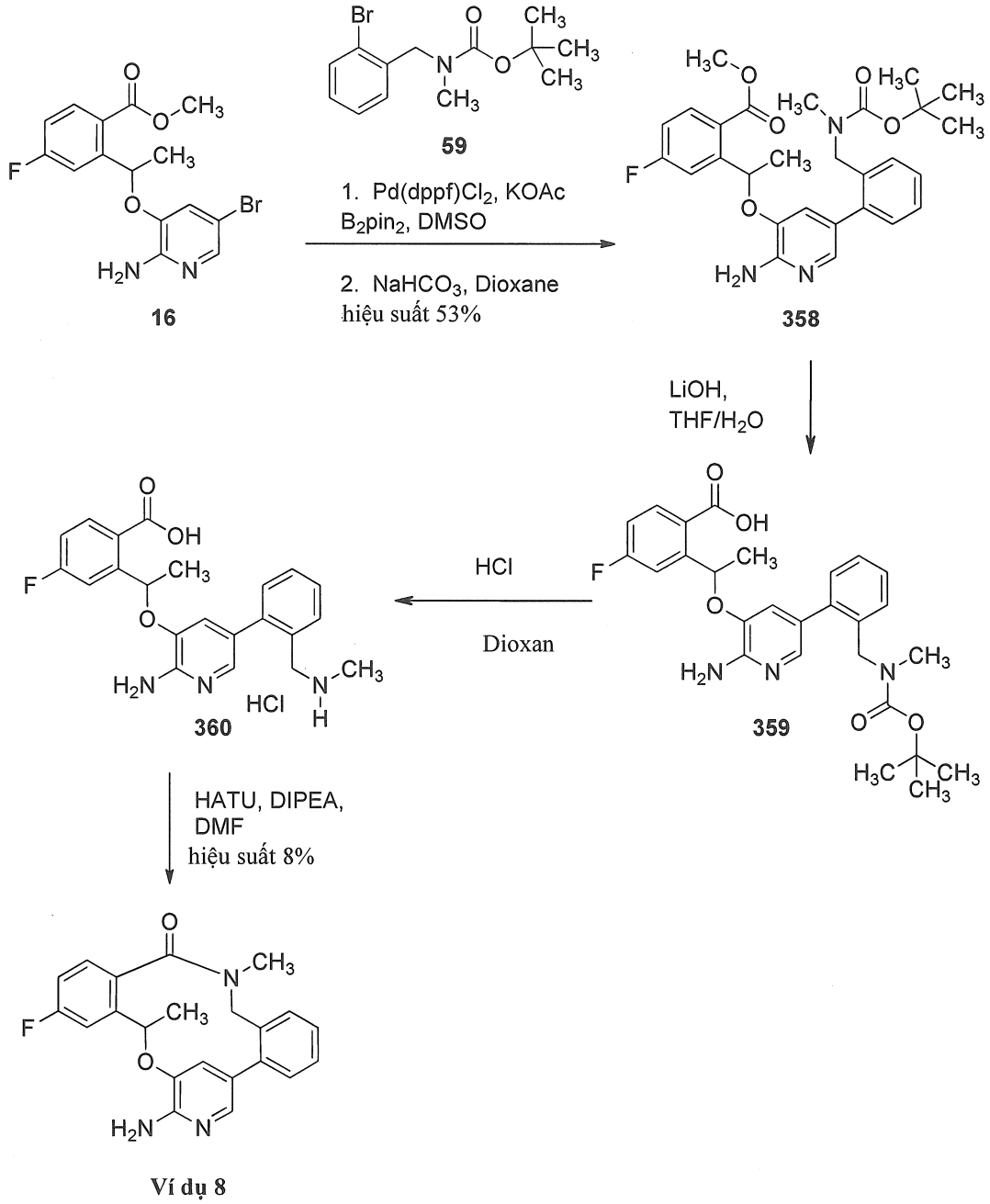
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **357** (36mg, hiệu suất 47%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (dd, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,02 (ddd, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 383 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **357** (36mg, 0,09mmol) trong DMF (6ml) được bổ sung DIPEA (84µL, 0,48mmol), tiếp đó là HATU (72mg, 0,19mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phân tích LCMS cho thấy hỗn hợp chứa sản phẩm mong muốn và dime được tạo ra (tỷ lệ 2:1). Sau khi được cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha (gradien nước/MeCN, chạy 30 phút), để thu được hợp chất trong **Ví dụ 7** dưới dạng chất rắn màu nâu (14mg, hiệu suất 41%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 7,10 (ddd, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 3,10 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 364 $[M+H]^+$.

Điều chế 8-amino-3-flo-5,17-dimetyl-16,17-dihydro-7,11- (meteno)dibenzo[*g*,*l*]-[1,4,10]-oxadiazaxyclotetradexin-18(5*H*)-on (Ví dụ 8).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ 7 được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **358** (820mg, hiệu suất 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (dd, 1 H), 7,54 (br s, 1 H), 7,34 - 7,18 (m, 4 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,99 (br s, 1 H), 6,62 - 6,49 (m, 1 H), 6,44 - 6,32 (m, 1 H), 4,86 (br s, 2 H), 4,11 - 4,02 (m, 2 H), 3,86 (br s, 3 H), 2,60 - 2,45 (m, 3 H), 1,67 (d, 3 H), 1,55 - 1,31 (m, 9 H). LCMS ES *m/z* 510 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **359**, trong đó LiOH được sử dụng thay cho NaOH (629mg, hiệu suất định lượng). LCMS ES *m/z* 496 $[M+H]^+$.

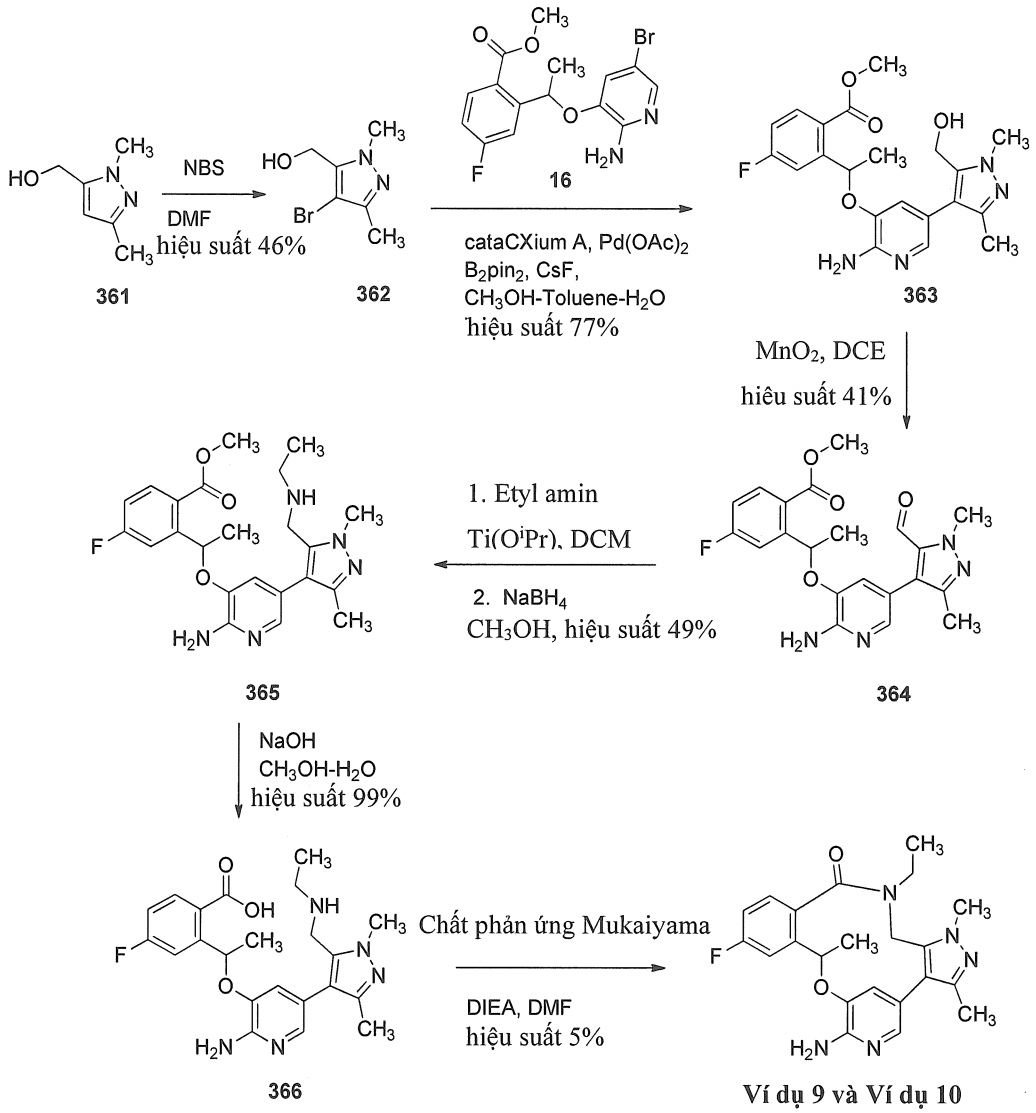
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **1** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **360** (810mg, hiệu suất định lượng). LCMS ES *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **7** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **8** (49mg, hiệu suất 8%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,48 - 7,32 (m, 4 H), 7,28 (dd,1 H, *J* = 10,0, 2,8 Hz), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 6,94 (td, 1 H, *J* = 8,0, 2,4 Hz), 5,83 (qd, 1 H, *J* = 6,0, 2,0 Hz), 4,75 (br s, 2 H), 4,50 (d, 1 H, *J* = 13,2 Hz), 4,16 (d, 1 H, *J* = 13,6 Hz), 3,12 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H, *J* = 6,4 Hz). LCMS ES *m/z* 378 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-16-etyl-12-flo-1,3,10-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 9 và Ví dụ 10).



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **361** (1,0g, 7,9mmol) trong DMF (53ml) được bổ sung NBS (1,4g, 7,9mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó cô. Chất rắn này được bổ sung Na_2CO_3 1N (10ml) và hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ nước. Chất rắn được tạo huyền phù đặc trong DCM/MeOH và lọc. Nước cái được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/7N NH_3 trong MeOH (0-10%) để thu được hợp chất có công thức **362** (749mg, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,31 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).

Bước 2:

Trong ống kín, hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **16** (500mg, 1,35mmol), hợp chất có công thức **362** (555mg, 2,03mmol), dibo pinacol este (1,38g, 5,42mmol) và xesi florua (1,03g, 6,77mmol) trong MeOH (9,0ml) và nước (0,90ml) được gia nhiệt ở 60°C và sục khí bằng nitơ. Dung dịch chứa $Pd(OAc)_2$ (30mg, 0,14mmol) và di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin (100mg, 0,72mmol) trong toluen (0,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C. Sau ~6 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/ MeOH (0-9%) và thu được hợp chất có công thức **363** dưới dạng gôm màu vàng (433mg, hiệu suất 77%). LCMS ES *m/z* 415 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **363** (560mg, 1,35mmol) trong DCE (13,5ml) được bổ sung MnO_2 (1,2g, 10,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước cái được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-75%) và thu được hợp chất có công thức **364** (226mg, hiệu suất 41% trong 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1 H), 7,94 (dd, J = 5,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 2,6, 10,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,26 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,25 (q, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 1,62 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **364** (226mg, 0,548mmol) trong DCM (5,5ml) được bổ sung etyl amin (2M trong THF, 548µL, 1,10mmol), tiếp đó bổ sung $Ti(O^iPr)_4$ (642µL, 2,19mmol). Sau 1 giờ, MeOH (2,0ml) và $NaBH_4$ (104mg, 2,74mmol) được bổ sung vào (khí thoát ra). Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước, và chất rắn màu trắng được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và nước cái được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-100%), tiếp đó là MeOH/DCM (0-10%) và thu được hợp chất có công thức **365** (119mg, hiệu suất 49%). ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,96 (dd, J = 6,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,25 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,22 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,48 - 3,35 (m, 2 H), 2,32 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,79 (br s, 1 H), 1,61 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 442 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **365** (115mg, 0,26mmol) trong MeOH (520µL) được bổ sung NaOH 15% (68µL, 0,26mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C. Khi kết thúc bởi LCMS, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được muối natri của hợp chất có công thức **366** (116mg, hiệu suất 99%).

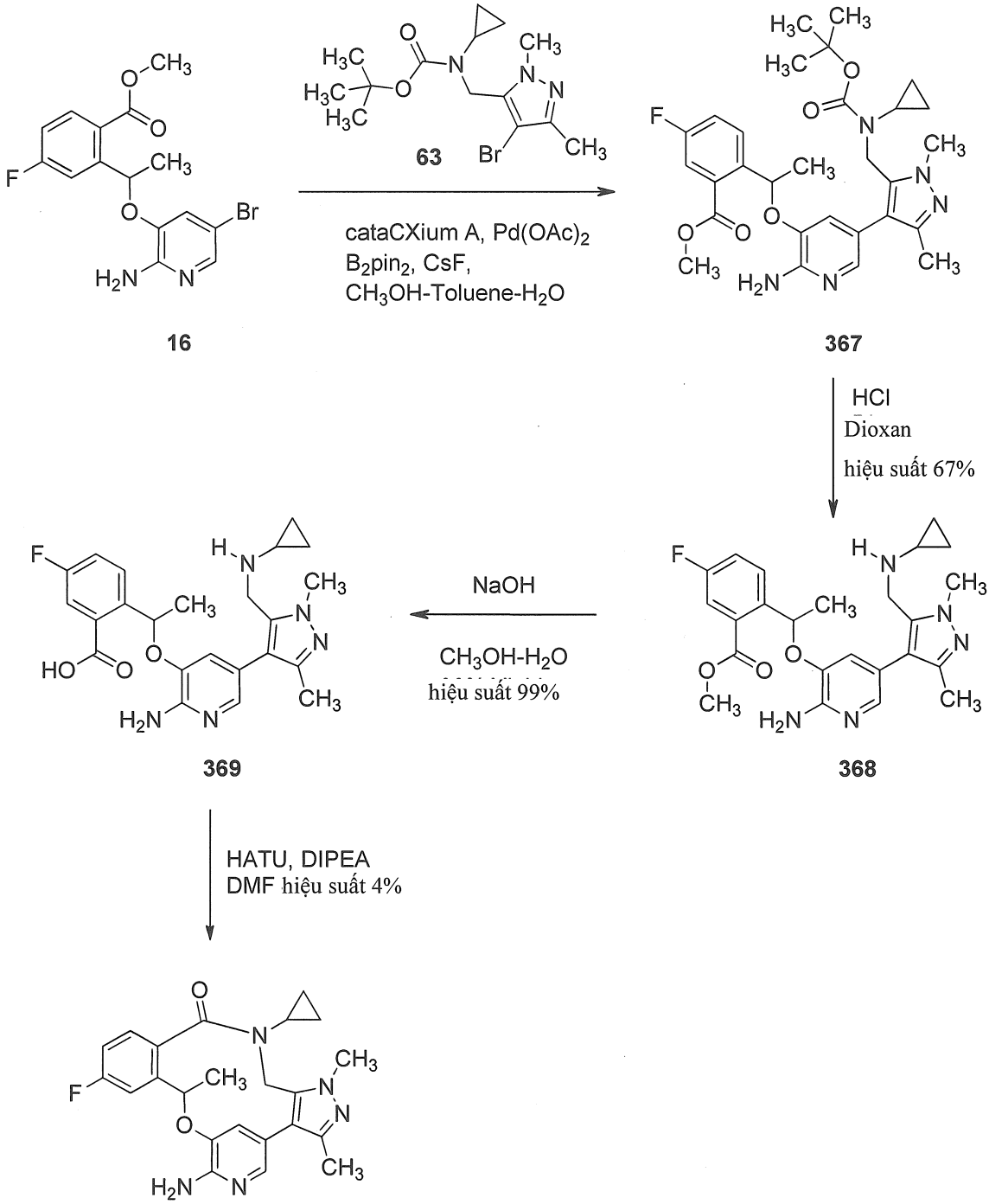
Bước 6:

Dung dịch chứa muối natri của hợp chất có công thức **366** (90mg, 0,20mmol) trong DMF (13ml) được bổ sung DIEA (70µL, 0,40mmol), tiếp đó là 2-clo-1-metyl pyridini iodua (57mg, 0,22mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH (0-10%), tiếp đó tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*S,S*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2, được giữ ở 25°C ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 5mL/phút thu được $Rt_{(đỉnh\ 1)}$ = 1,28 phút và $Rt_{(đỉnh\ 2)}$ = 1,78 phút.

Ví dụ 9 (đỉnh 1): 3,7mg, >98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 4,5%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ□7,59 (dd, J = 2,5, 10,4 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,60 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,07 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,37 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10 (đỉnh 2): 4,0mg, 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 4,9%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,59 (dd, J = 2,5, 10,2 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,60 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,07 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,66 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS m/z 410 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-16-xyclopropyl-12-flo-1,3,10-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 11 và Ví dụ 12).



Ví dụ 11 và Ví dụ 12

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **9** và **10** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **367** (191mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,89 (dd, J = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,20 (dt, J = 2,4, 8,5

Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,22 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 4,34 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,07 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,69 (br. s., 1 H), 1,61 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 0,09 - 0,15 (m, 4 H). LCMS ES *m/z* 554 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **367** (191mg) trong DCM (1,7ml) được bổ sung HCl (4N trong dioxan, 1,7ml). Pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (50-100%) tiếp đó, DCM/MeOH (0-10%) để thu được hợp chất có công thức **368** (104mg, hiệu suất 67% trong 2 bước). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,95 (dd, J = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,24 (dt, J = 2,8, 8,3 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,22 (q, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,40 (br. s., 1 H), 1,82 (s, 4 H), 1,60 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,24 - 0,15 (m, 2 H), 0,11 - 0,04 (m, 2 H). LCMS ES *m/z* 454 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **9** và **10** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **369** (105mg muối natri).

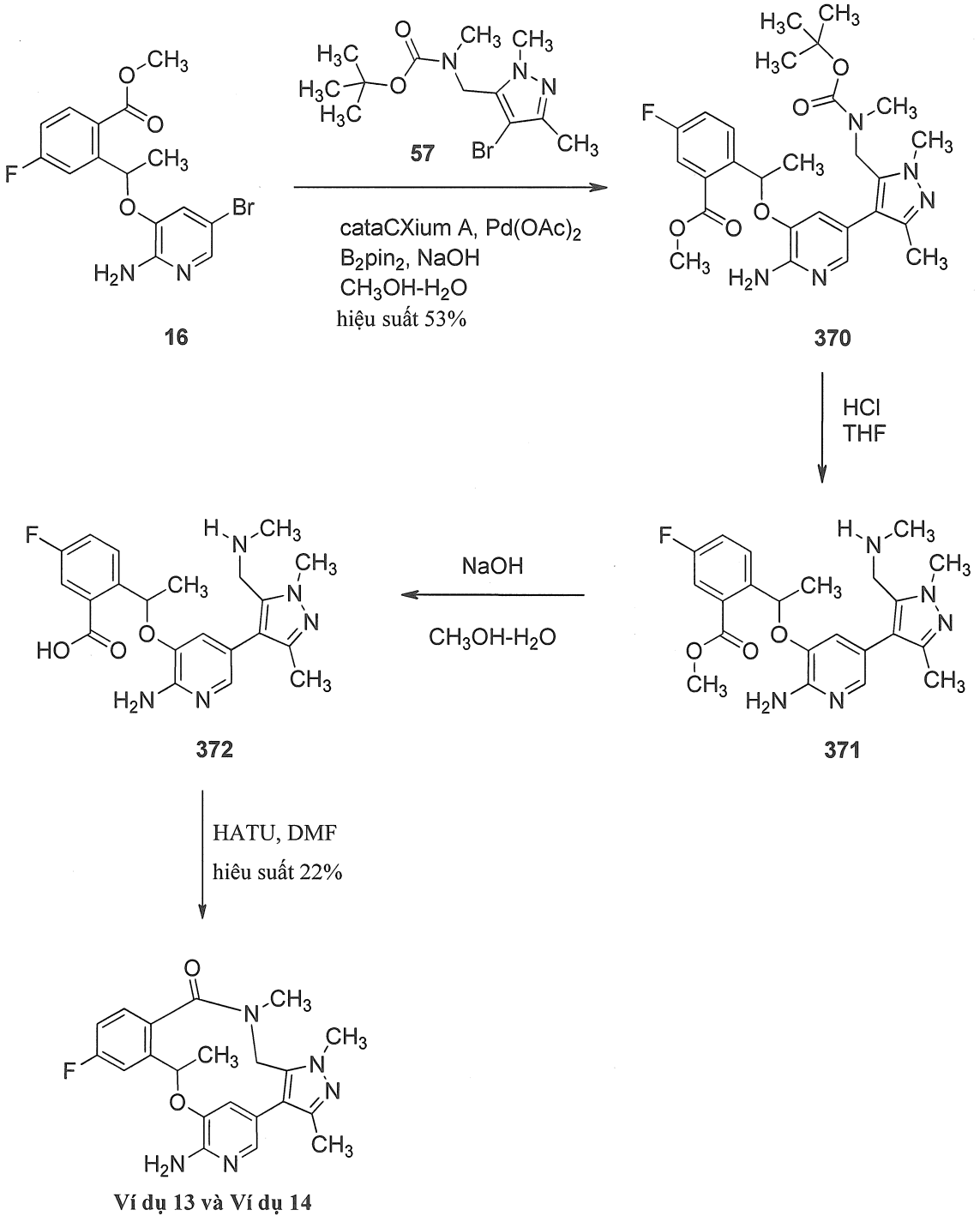
Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 6 trong ví dụ **9** và **10** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **11** và **12.** Tách không đối xứng phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*S,S*) 4,6mm x 100mm (cỡ hạt 5 micron) rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 35°C ở 120 bar (12000KPa) (12000KPa). Tốc độ chảy là 5mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 1,69 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 2,73 phút.

Ví dụ 11 (Đỉnh 2): 1,8 mg; 85% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 2%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,57 (dd, J = 2,5, 10,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,13 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,80 - 5,75 (m, 2 H), 5,70 - 5,64 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 - 2,39 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,10 (br. s, 1 H), 0,97 - 0,91 (m, 1 H), 0,86 - 0,77 (m, 2 H). LCMS ES *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12 (Đỉnh 1): 2,2 mg; 85% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 2%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,57 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,70 - 5,64 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 - 2,39 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 5,8 Hz, 3 H), 1,13 - 1,06 (m, 1 H), 0,98 - 0,90 (m, J = 6,9 Hz, 1 H), 0,82 (br s, 2 H). LCMS ES *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-1,3,10,16-tetrametyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 13 và Ví dụ 14).



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **57** (689mg, 2,2mmol) và hợp chất có công thức **16** (400mg, 1,1mmol) và bis pinacol este (825mg, 3,25mmol) trong MeOH (11,6ml) được bổ sung NaOH 1N trong nước (2,2ml, 2,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được thổi bằng nitơ. Tiếp đó, $Pd(OAc)_2$ (30,3mg, 0,14mmol) và di(1-adamantyl)-

n-butylphosphin (4mg, 0,14mmol) được bổ sung lần lượt vào và hỗn hợp phản ứng này được thổi bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong bể dầu qua đêm, và làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit và rửa bằng MeOH. Dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng sắc ký đảo pha và thu được hợp chất có công thức **370** dưới dạng dầu (300mg, hiệu suất 53%). LCMS *m/z* 528 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **370** (50mg, 0,09mmol) trong THF (3ml) được bổ sung 0,5ml HCl 38% ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này tạo thành hai lớp. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng vi sóng ở 60°C trong 30 phút để thu được hợp chất có công thức **371**.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **371** được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được bổ sung NaOH 50% (khoảng 1,0ml) cho đến khi pH ~12, và MeOH (3ml). Sau khi gia nhiệt ở 60°C trong 30 phút trong bể dầu, hỗn hợp phản ứng này được cô và làm đông khô nhanh qua đêm và thu được hợp chất có công thức **372**. Hiệu suất theo lý thuyết được tính toán là 39mg.

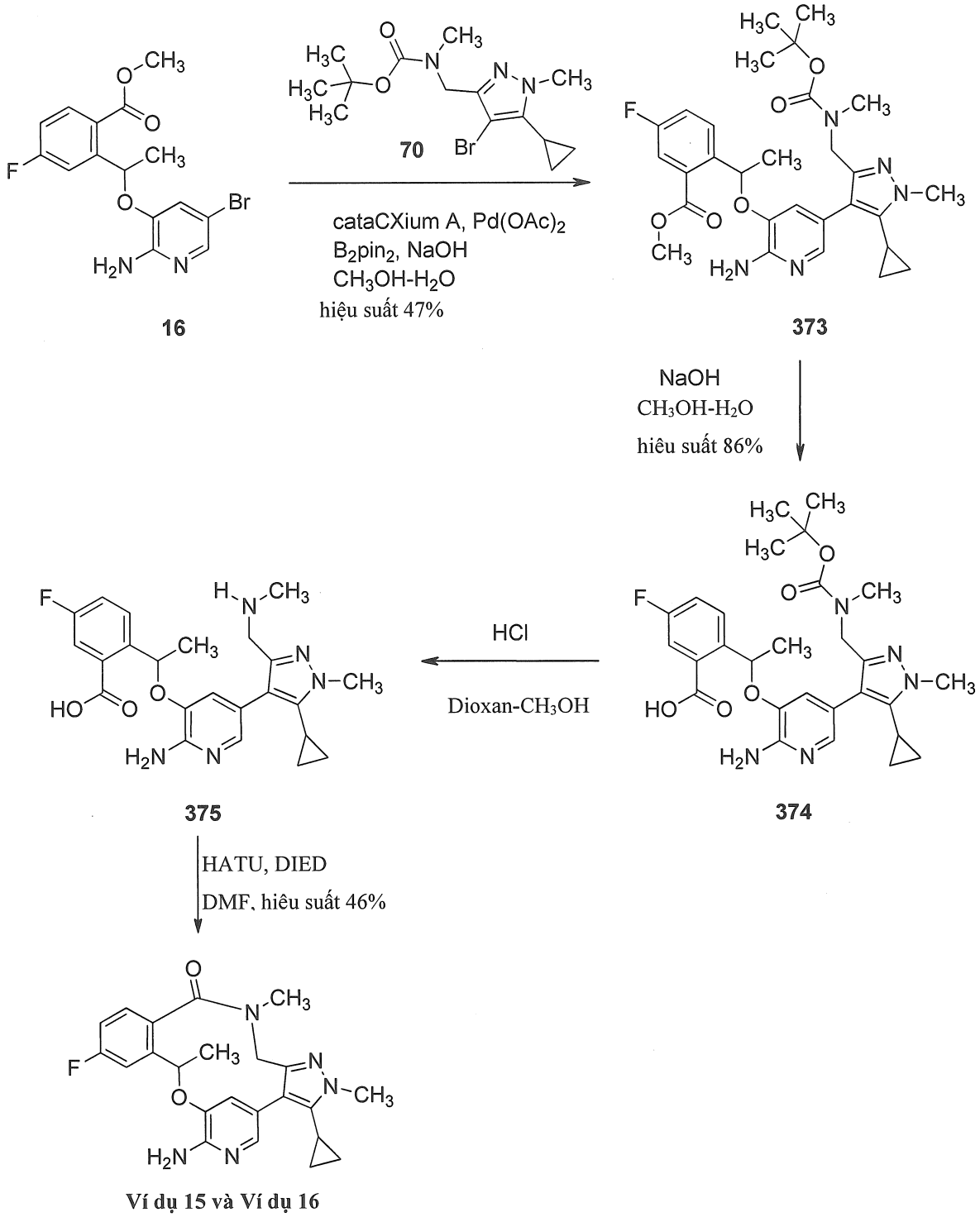
Bước 4:

Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức **372** (39mg, 0,09mmol) trong DMF khan (3ml) ở pH ~10 được bổ sung HATU (72mg, 0,18mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ, LCMS của hỗn hợp phản ứng này cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và lọc qua tấm xelit và cô. Sau khi tinh chế đảo pha bằng cách sử dụng amoni axetat làm chất bổ trợ, thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (8mg, hiệu suất 22%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 5,50 - 5,64 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng Chiralcel OD-3 (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 3 micron) rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 25°C ở 120 bar (12000KPa) (12000KPa). Tốc độ chảy là 5mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 0,75 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 1,3 phút.

Ví dụ 13 (Đỉnh 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 5,60 (br s, 1 H), 4,62 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).

Ví dụ 14 (Đỉnh 2): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,61 (br. s, 1 H), 4,62 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,66 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).

Điều chế 7-amino-3-xyclopropyl-12-flo-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 15 và Ví dụ 16).



Ví dụ 15 và Ví dụ 16

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **373** (380mg, hiệu suất 43%). LCMS *m/z* 554 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **373** (380mg, 0,557mmol) và NaOH (0,55g, 13,74mmol) trong metanol (10ml) và nước (10ml) được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Không có hợp chất có công thức **374** được phát hiện bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được hòa tan trong nước (20ml). Lớp nước được chiết bằng MTBE (20ml). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được axit hóa bằng HCl 6N đến pH ~5. Hỗn hợp phản ứng này được làm bão hòa bằng NaCl rắn và chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không và thu được hợp chất có công thức **374** dưới dạng chất rắn màu vàng (320mg, hiệu suất 86%). LCMS *m/z* 540 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **374** (320mg, 0,515mmol) trong metanol (5ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ HCl 4M trong dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Không có hợp chất có công thức **147** được phát hiện bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được hòa tan trong toluen và cô. Thao tác này được lặp lại hai lần và thu được hợp chất có công thức **375.** LCMS *m/z* 440 $[M+H]^+$.

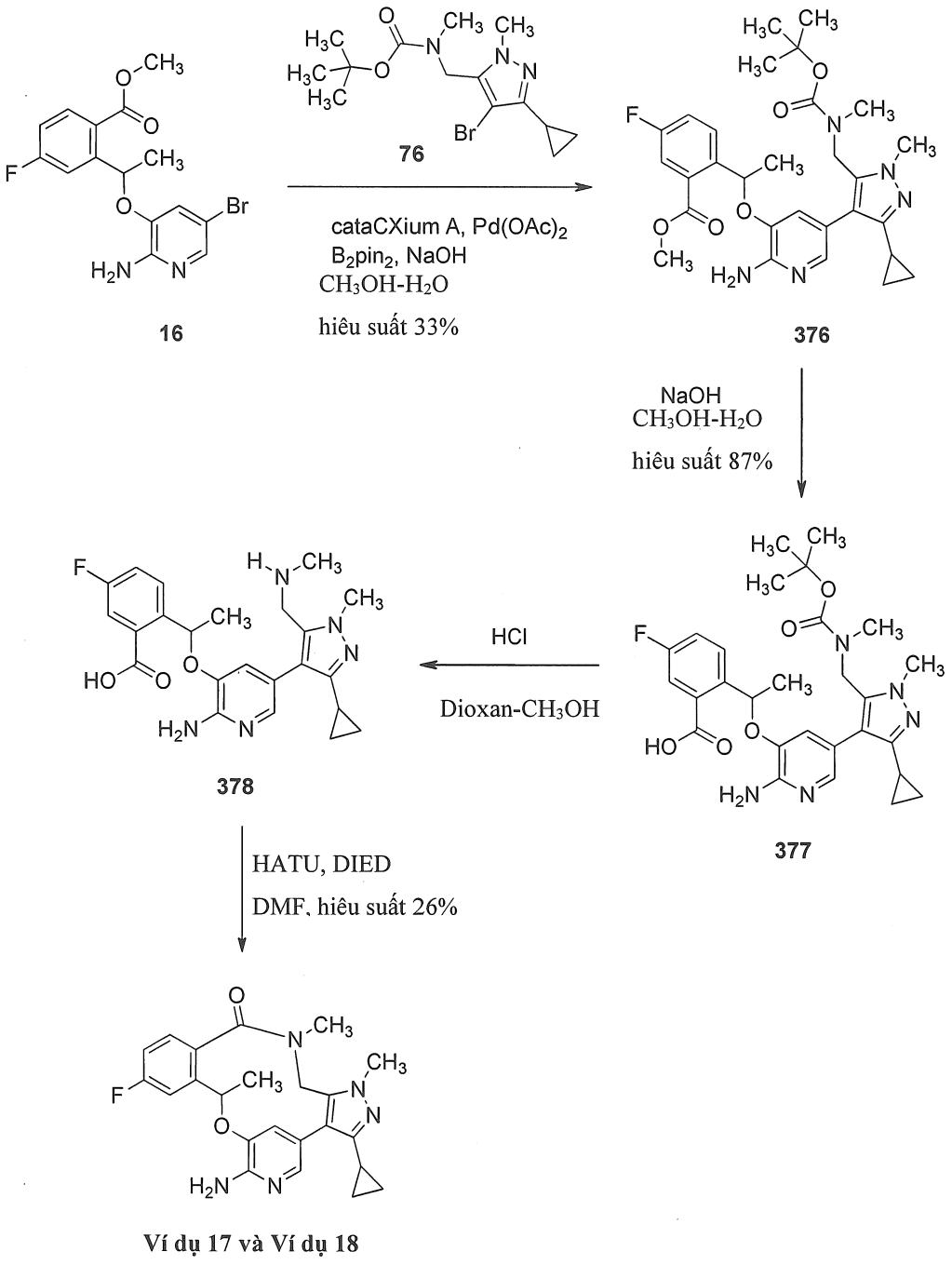
Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (338mg, 0,89mmol) trong DMF (70ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **375** (0,515mmol) và DIPEA (1,2g, 9,5mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Không có hợp chất có công thức **375** được phát hiện bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (50ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng EtOAc và thu được hỗn hợp tinh khiết chứa hợp chất trong **Ví dụ 15** và **Ví dụ 16** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (100mg, hiệu suất 46%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralpak AS-H (150 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5- etanol 40% (0,05% DEA) trong CO_2. Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,08 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 3,47 phút. Hỗn hợp raxemic được tinh chế bằng SFC điều chế và thu được đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg) và đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (22mg).

Ví dụ 16 (Đỉnh 1): 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ□7,42 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,63 - 5,58 (m, 1 H), 4,22 (q, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 1,67 (d, 3 H), 0,98 - 0,94 (m, 1 H), 0,86 - 0,82 (m, 1 H), 0,46 - 0,42 (m, 1 H), 0,28 - 0,24 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15 (Đỉnh 2): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,42 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,63 - 5,58 (m, 1 H), 4,22 (q, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 1,67 (d, 3 H), 0,98 - 0,94 (m, 1 H), 0,86 - 0,82 (m, 1 H), 0,46 - 0,42 (m, 1 H), 0,28 - 0,24 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-3-xyclopropyl-12-flo-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 17 và Ví dụ 18).



Ví dụ 17 và Ví dụ 18

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13 và 14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **376** (495mg, hiệu suất 33%). LCMS *m/z* 554 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **377** (420mg, hiệu suất 87%). LCMS *m/z* 540 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **378,** LCMS *m/z* 439 $[M+H]^+$.

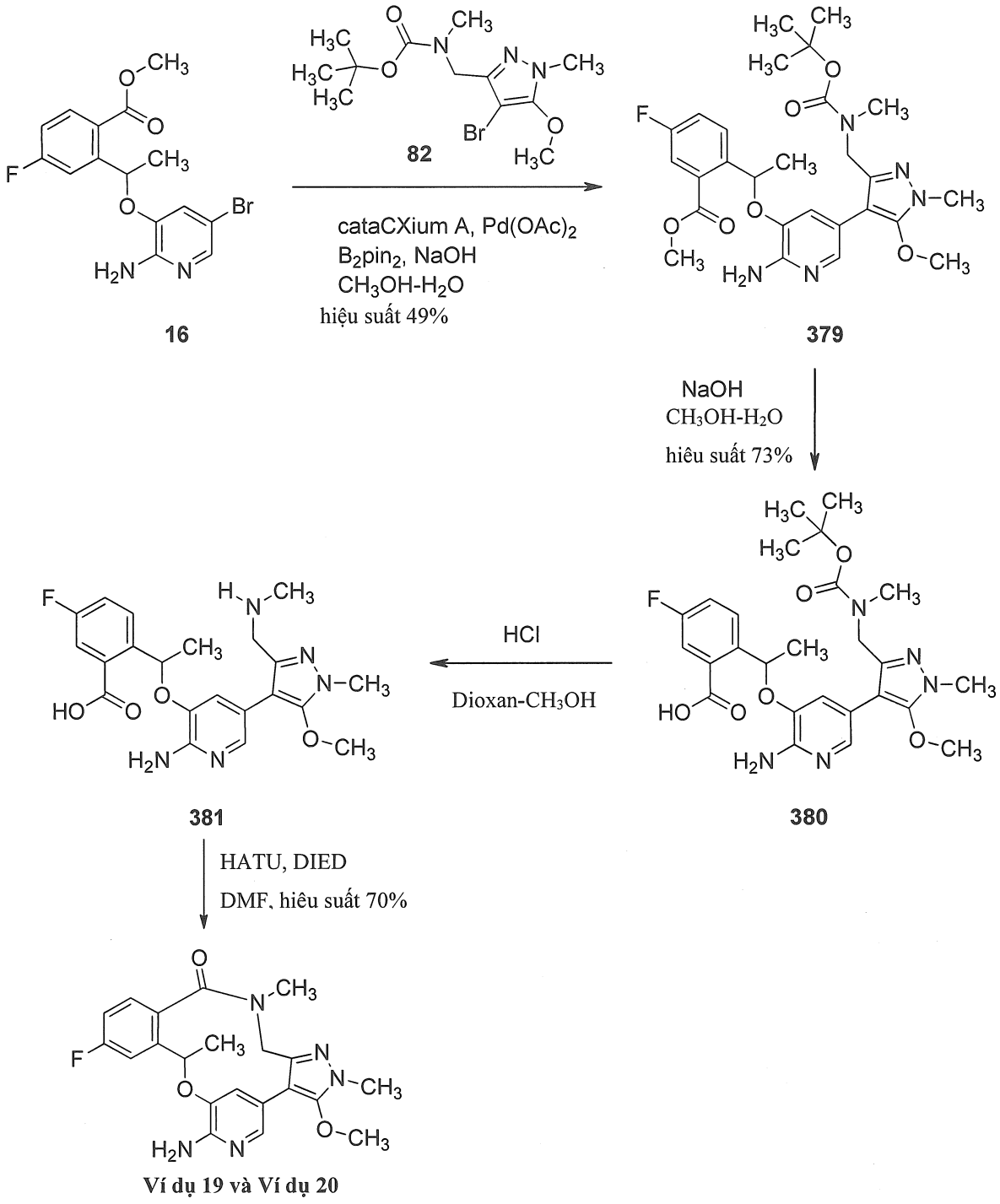
Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (520mg, 1,4mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **378** (0,91mmol) và DIPEA (1,88g, 14,6mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Không có hợp chất có công thức **378** được phát hiện bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (50ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc và thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 17** và **Ví dụ 18** dưới dạng chất rắn sẫm màu (100mg, hiệu suất 26%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralcel (50 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO_2. Tốc độ chảy là 4mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 1,47 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 1,74 phút. Hỗn hợp raxemic được tách bằng SFC điều chế và thu được đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg) và đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (39mg).

Ví dụ 17 (Đỉnh 1): 93,7% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 - 7,75 (m, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 693 - 6,90 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,70 - 5,68 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,40 (d, 1 H), 4,22 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,85 (m, 1 H), 1,70 (d, 3 H), 1,02 - 1,01 (m, 1 H), 0,95 - 0,93 (m, 1 H), 0,81 - 0,79 (m, 1 H), 0,63 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18 (Đỉnh 2): 94,6% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ□7,75 (s, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 693 - 6,90 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 5,70 - 5,68 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,32 (d, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,85 (m, 1 H), 1,70 (d, 3 H), 1,02 - 1,01 (m, 1 H), 0,95 - 0,93 (m, 1 H), 0,81 - 0,79 (m, 1 H), 0,63 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-3-metoxy-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 19 và Ví dụ 20).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **379** (1,0g, hiệu suất 49%). LCMS *m/z* 544 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **380** (700mg, hiệu suất 73%). LCMS *m/z* 540 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **15** và **16** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **381**. LCMS *m/z* 430 $[M+H]^+$.

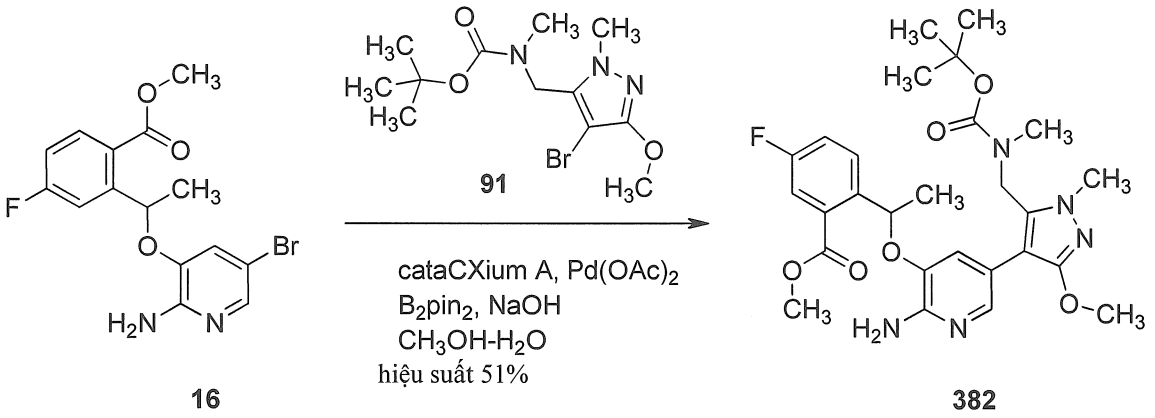
Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (710mg, 1,85mmol) trong DMF (30ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **381** (1,32mmol) và DIPEA (2,7g, 21,1mmol) trong DMF (30ml) và THF (6ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (100ml), và lớp nước được chiết bằng EtOAc (60ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH = 15:1 (Rf = 0,3) và thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 19** và **Ví dụ 20** dưới dạng chất rắn màu vàng (390mg, hiệu suất 70%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralpak AD-3 (150 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO_2, $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,85 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,79 phút. Hỗn hợp raxemic được tách bằng SFC điều chế để thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg) và đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (128mg).

Ví dụ 19 (Đỉnh 1): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,68 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 $[M+H]^+$.

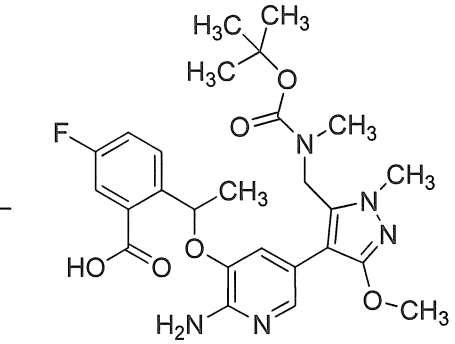
Ví dụ 20 (Đỉnh 2): 98,2% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,68 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-3-metoxy-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 21 và Ví dụ 22).

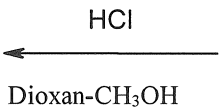


16

382



383



384



Ví dụ 21 và Ví dụ 22

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **382** dưới dạng dầu màu nâu (300mg, hiệu suất 51%). LCMS *m/z* 544 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **383** dưới dạng chất rắn màu vàng (320mg, hiệu suất 73%). LCMS *m/z* 529 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **15** và **16** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **384**. LCMS *m/z* 430 [M+H]+.

Bước 4:

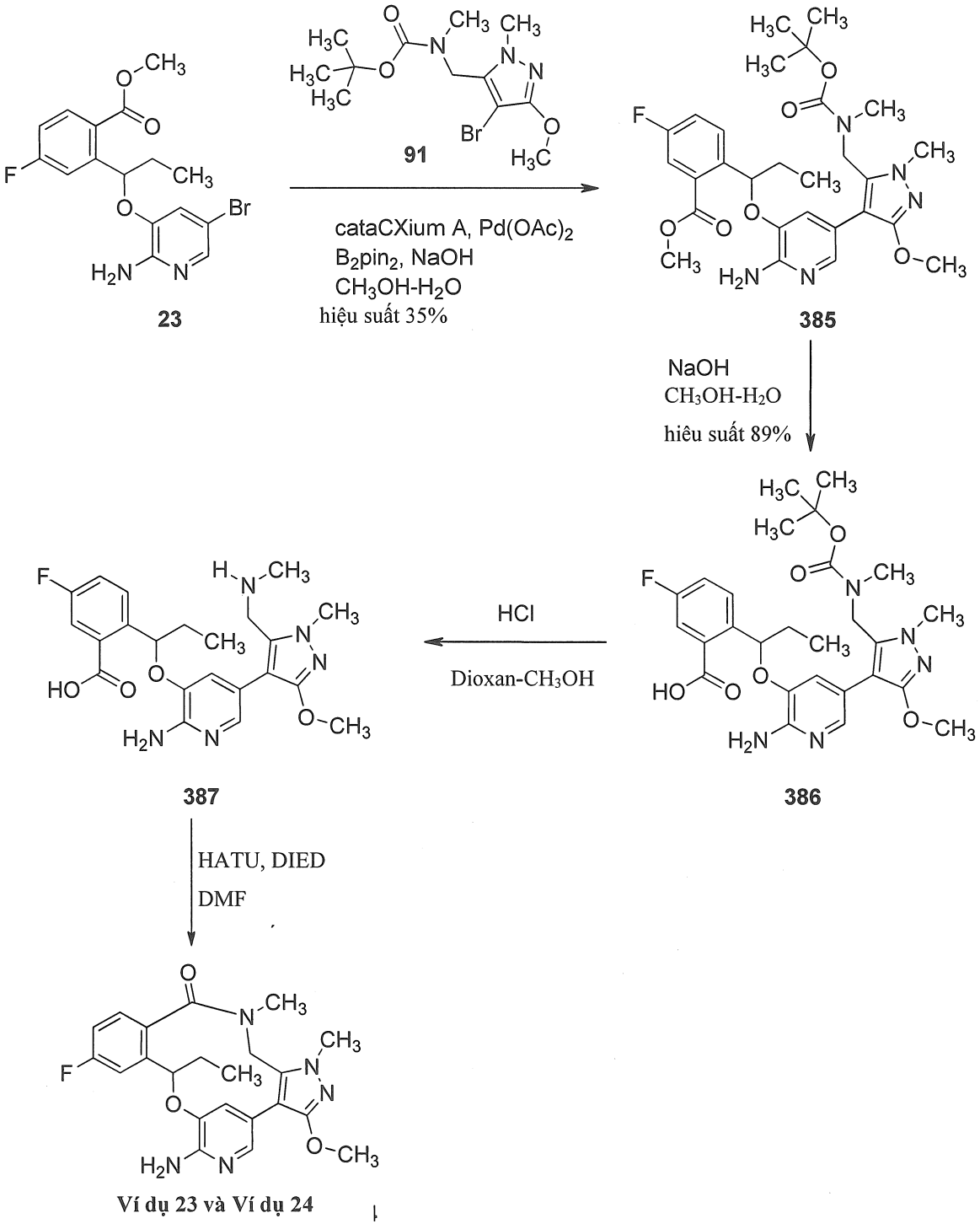
Dung dịch chứa HATU (280mg, 0,74mmol) trong DMF (25ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **384** (0,53mmol) và DIPEA (1,09g, 8,48mmol) trong DMF (25ml) và THF (5ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (100ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (60ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng Biotage (DCM/MeOH = 15:1, Rf=0,3) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 21** và **Ví dụ 22** dưới dạng chất rắn màu vàng (170mg, 78%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralcel OD-3 (50 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO_2, $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 1,44 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 1,59 phút. Hỗn hợp raxemic được tách bằng SFC điều chế và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (62mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (72mg).

Ví dụ 21 (Đỉnh 1): 96,6% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,62 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,16 - 7,11 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,84 (d, 1 H), 4,37 (d, 1 H), 3,92 (d, 6 H), 3,17 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22 (Đỉnh 2): 96,9% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,61 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 1 H), 6,90

(d, 1 H), 5,68 - 5,64 (m, 1 H), 4,82 (d, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 3,90 (d, 6 H), 3,15 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-10-etyl-12-flo-3-metoxy-1,16-dimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 23 và Ví dụ 24).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **385** dưới dạng chất rắn màu nâu (470mg, hiệu suất 35%).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **386** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (410mg, hiệu suất 89%).

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **15** và **16** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **387** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (410mg, định lượng).

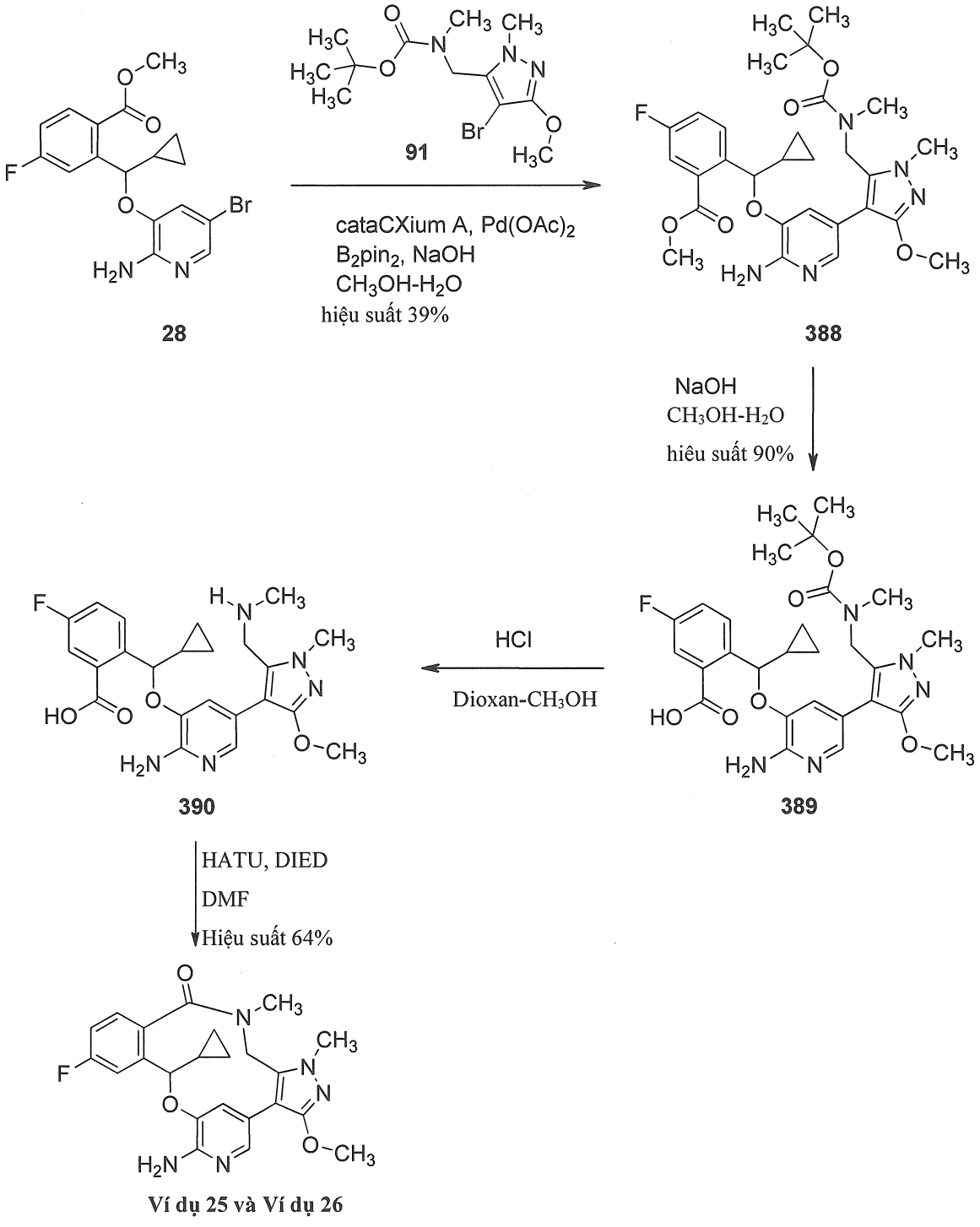
Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (399mg, 1,05mmol) trong DMF (80ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **387** (0,75mmol) và DIPEA (1,4g, 11,3mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (100ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (50ml x 2). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng H_2O (40ml x 2), nước muối (40ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng Biotage (CH_2Cl_2/MeOH từ 15:1 đến 10:1) để thu được hợp chất trong ví dụ **23** và **Ví dụ 24** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (220mg, hiệu suất 69%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralcel AD-H (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO_2. Tốc độ chảy là 2,3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 7,6 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 8,7 phút. Hỗn hợp raxemic được tách bằng SFC điều chế để thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (65mg) và đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (79mg).

Ví dụ 23 (Đỉnh 1): 99,0% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,19 - 7,17 (m, 1 H), 7,01 - 6,98 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,41 - 5,38 (m, 1 H), 4,76 (m, 2 H), 4,44 (d, 1 H), 4,28 (d, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,26 - 2,16 (m, 1 H), 2,04 - 1,97 (m, 1 H), 1,05 (t, 3 H). LCMS *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24 (Đỉnh 2): 94,4% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,17 - 7,15 (m, 1 H), 6,94 - 6,90 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,35 - 5,32 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,38 (d, 1 H), 4,21 (d, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,21 - 2,09 (m, 1 H), 1,97 - 1,92 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H). LCMS *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-10-xyclopropyl-12-flo-3-metoxy-1,16-dimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 25 và Ví dụ 26).



Ví dụ 25 và Ví dụ 26

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **388** dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (550mg, hiệu suất 39%).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **389** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (482mg, hiệu suất 90%).

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **390** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (480mg, định lượng).

Bước 4:

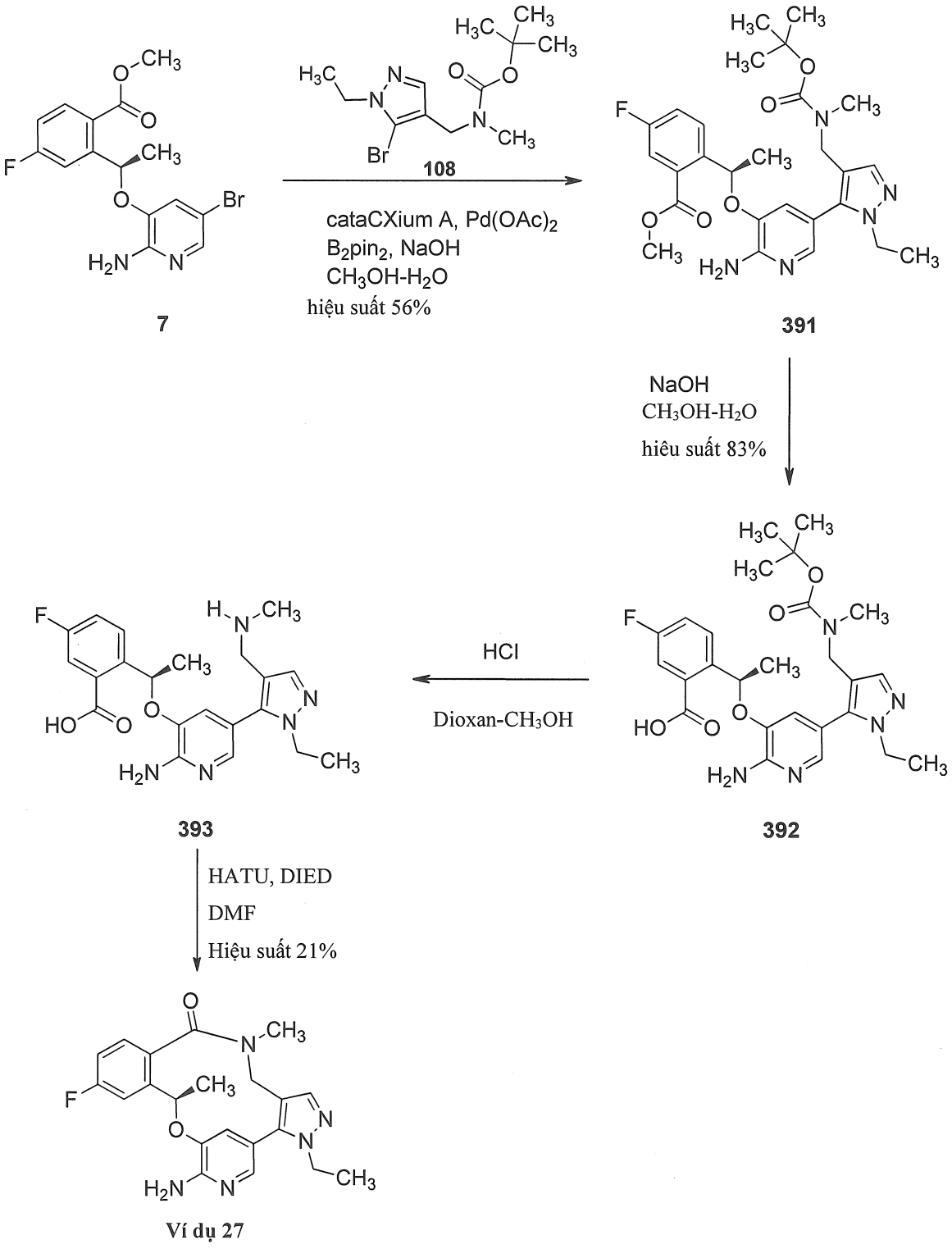
Dung dịch chứa HATU (456mg, 1,2mmol) trong DMF (80ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **390** (0,86mmol) và DIPEA (1,6g, 12,4mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (60ml x 2). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng H_2O (50ml x 2), nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng Biotage (CH_2Cl_2/MeOH từ 15:1 đến 10:1) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 25** và **Ví dụ 26** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (240mg, hiệu suất 64%). Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralcel AD-H (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO_2. Tốc độ chảy là 2,3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 8,1 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 9,1 phút. Hỗn hợp raxemic được tách bằng SFC điều chế để thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (75mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (76mg).

Ví dụ 25 (Đỉnh 1): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,35 - 7,32 (m, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 6,95 - 6,92 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,65 - 4,61 (m, 3 H), 4,35 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,41 - 1,36 (m, 1 H), 0,85 - 0,82 (m, 2 H), 0,60 - 0,52 (m, 2 H). LCMS *m/z* 438 $[M+H]^+$

Ví dụ 26 (Đỉnh 2): 94,8% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1 H), 7,34 - 7,32 (m, 1 H), 7,15 - 7,12 (m, 1 H), 6,96 - 6,93 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,64 - 4,62 (m, 3 H), 4,34 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,71 (s, 3

H), 3,04 (s, 3 H), 1,42 - 1,37 (m, 1 H), 0,84 - 0,81 (m, 2 H), 0,61 - 0,53 (m, 2 H). LCMS *m/z* 438 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 27).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **13 và 14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **391** dưới dạng chất rắn màu nâu (400mg, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,95 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18 - 7,15 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,84 (d, 2 H), 3,71 (d, 3 H), 3,69 - 3,67 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,07 (t, 3 H).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **392** dưới dạng chất rắn màu vàng (320mg, hiệu suất 83%). LCMS *m/z* 514 $[M+H]^+$.

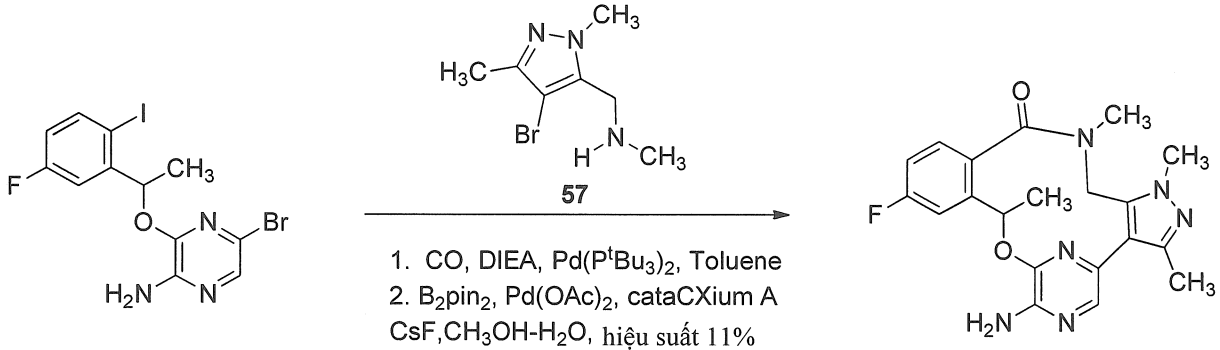
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **13** và **14** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **393** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (320mg, định lượng).

Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (684mg, 1,8mmol) trong DMF (60ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **393** (0,62mmol) và DIPEA (2,5g, 19,2mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (50ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc (2:1~1:2), và thu được hợp chất trong ví dụ **27** dưới dạng dầu màu hồng (52mg, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,19 - 4,16 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 1,72 (d, 3 H), 1,39 (t, 3 H). LCMS *m/z* 396 $[M+H]^+$. Phân tích bằng sắc ký bất đối xứng bằng cách sử dụng Chiralcel OD-3 (150 × 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron) và, rửa giải với metanol (5% đến 40% với 0,05% DEA) trong CO_2 với tốc độ chảy là 2,5mL/phút thu được thời gian lưu là 6,23 phút (100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh).

Điều chế 7-amino-12-flo-1,3,10,16-tetrametyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(azeno)-pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 28 và Ví dụ 29).



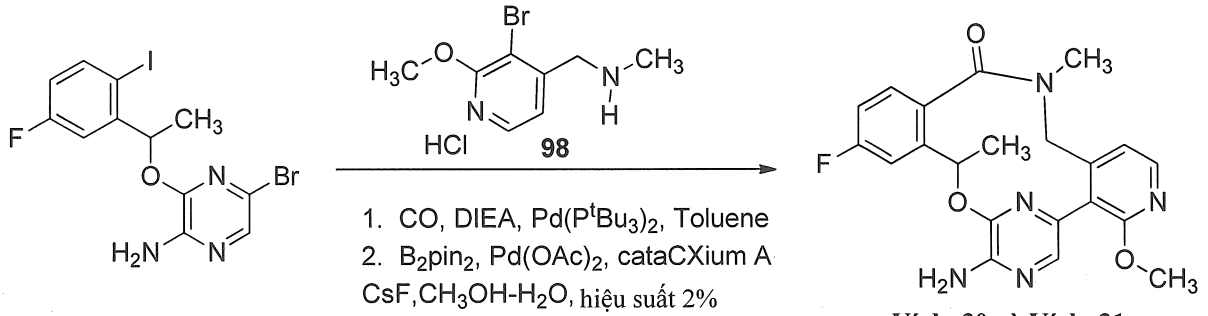
30 **Ví dụ 28 và Ví dụ 29**

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **30** (266mg, 0,607mmol), hợp chất có công thức **57** (166mg, 0,759) và DIEA (211µL, 1,21mmol) trong toluen (60ml) được bổ sung $Pd(P^tBu_3)_2$ (32mg, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C dưới 4 bar (400KPa) CO qua đêm, tiếp đó cô. Phần cặn được cho vào MeOH (12ml) và nước (1,3ml) và được bổ sung vào ampun chứa dibo pinacol este (771mg, 3,04mmol) và CsF (461mg, 3,04mmol). Ampun này được gắn kín và hỗn hợp phản ứng này được sục khí nitơ trước khi bổ sung dung dịch chứa $Pd(OAc)_2$ (14mg, 0,61mmol) và di(1-adamantyl)-n-butylphosphin (45mg, 0,12mmol) trong toluen (0,5ml). Sau khi gia nhiệt trong 30 phút ở 60°C, nhiệt độ được tăng đến 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó $Pd(OAc)_2$ nữa (14mg, 0,61mmol) và di(1-adamantyl)-n-butylphosphin (45mg, 0,12mmol) trong toluen (0,5ml) được bổ sung vào. Sau khi gia nhiệt trong 2 giờ ở 100°C, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước cái được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với DCM/MeOH (0-8%), tiếp đó là cột thứ hai, rửa giải với heptan/EtOAc (50-100%) tiếp đó, DCM/MeOH (0-6%), và cuối cùng là tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng được thực hiện bằng SFC trên cột Chiralcel OD-H (4,6mm x 250mm, cỡ hạt 5 micron) rửa giải bằng 25% MeOH trong CO_2 giữ ở 25°C ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3,0mL/phút thu được đỉnh 1 $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,23 phút ($[\alpha]_d^{20}$= -77,1° (C=0,23, MeOH), và đỉnh 2 $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,60 phút ($[\alpha]_d^{20}$= +78,6° (C=0,24, MeOH).

Ví dụ 28 (Đỉnh 1): 14mg, >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 6%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,36 (dd, J = 5,8, 8,3 Hz, 1 H), 7,17 (dt, J = 2,5, 8,6 Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 5,95 - 5,84 (m, 1 H), 4,47 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29 (Đỉnh 2): 13mg, 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 5%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,7, 10,2 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (dt, J = 2,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 5,95 - 5,82 (m, 1 H), 4,47 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 $[M+H]^+$.

Điều chế 8-amino-13-flo-4-metoxy-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(azeno)pyrido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11H)-on (Ví dụ 30 và Ví dụ 31).

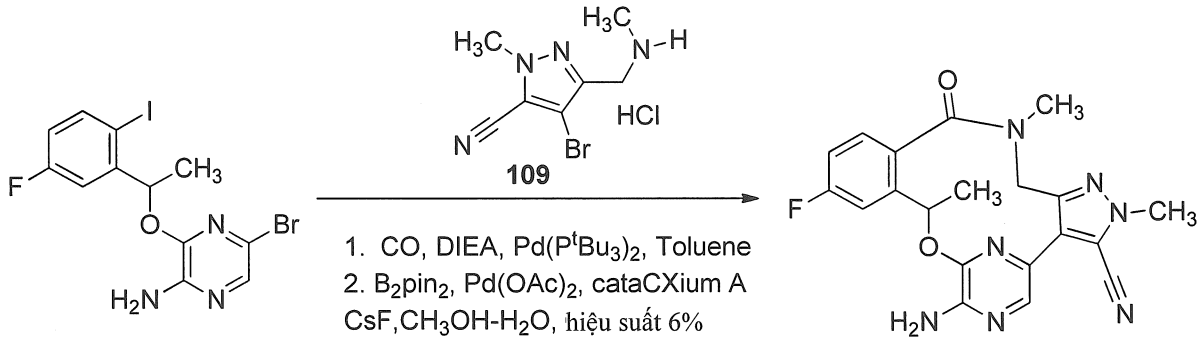


Quy trình được mô tả trong ví dụ **28** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **30** và **Ví dụ 31**. Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Chiralcel OD-H (4,6 x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 25% metanol trong CO_2 ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3,0mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,4 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,3 phút.

Ví dụ 30 (Đỉnh 1): 4 mg; >98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 1%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,63 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,11 (dt, J = 2,6, 8,5 Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 6,08 - 5,98 (m, 1 H), 4,20 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31 (Đỉnh 2): 3mg, ~80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 1%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,06 (m, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 6,07 - 5,97 (m, 1 H), 4,20 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 410 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 32 và Ví dụ 33).



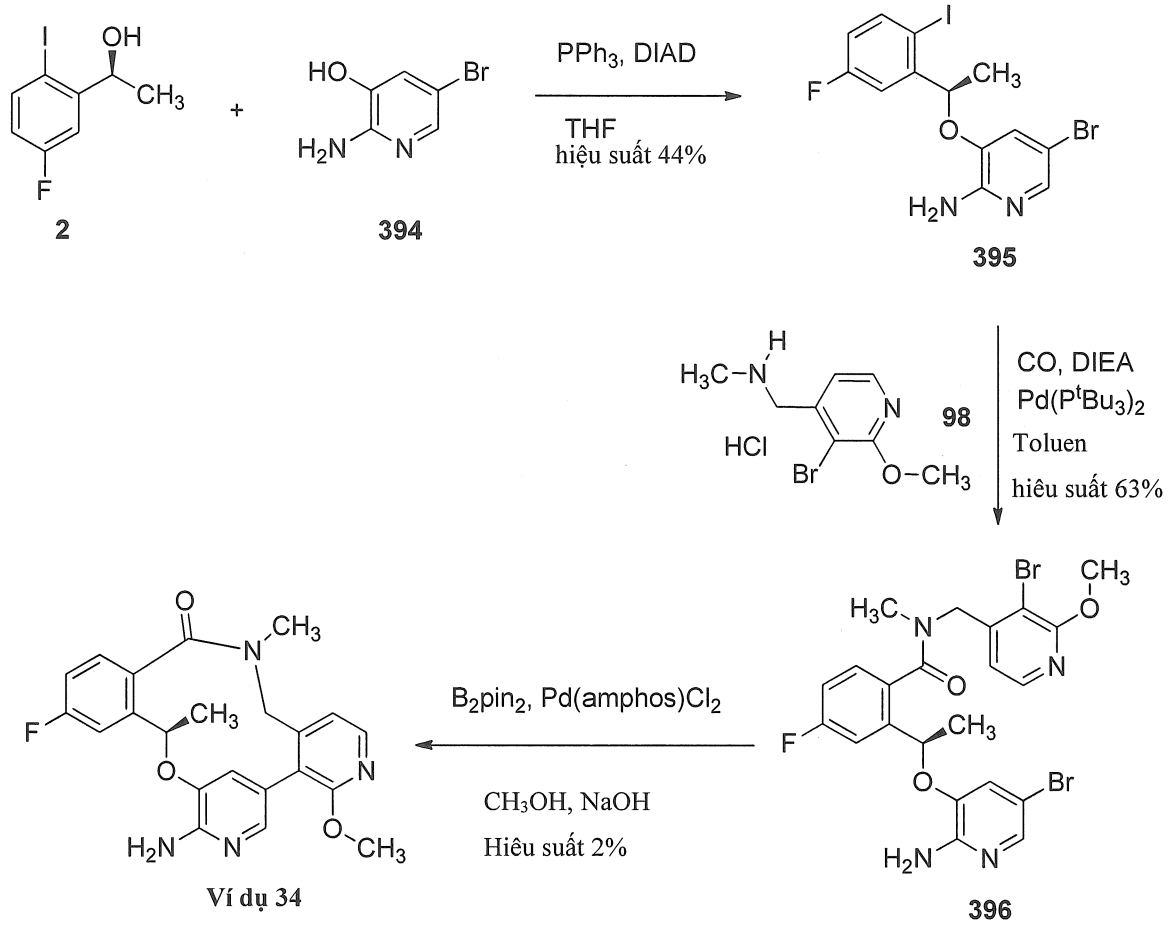
30 **Ví dụ 32 và Ví dụ 33**

Quy trình được mô tả trong ví dụ **28** và **29** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **32** và **Ví dụ 33**. Tách không đối xứng theo phân tích được thực hiện bằng SFC trên Regis Whelk-01 (*R, R*) (4,6 x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 20% metanol trong CO_2 ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3,0mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,5 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 6,6 phút.

Ví dụ 32 (Đỉnh 1): 8 mg; >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 3%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,8, 10,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 5,97 - 5,81 (m, 1 H), 4,30 (AB q, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33 (Đỉnh 2): 10mg, 96% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 3%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (1 H, s), 7,47 (1 H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,3, 5,8 Hz), 7,16 (1 H, td, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,74 (2 H, s), 5,84 - 5,98 (1 H, m), 4,31 (2 H, AB q, J = 13,7 Hz), 4,03 (4 H, s), 2,89 (3 H, s), 1,64 (3 H, d, J = 6,6 Hz). LCMS *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Điều chế (11*R*)-8-amino-13-flo-4-metoxy-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(meteno)pyrido[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11*H*)-on (Ví dụ 34).



Bước 1:

Dung dịch chứa cả hợp chất có công thức **2** (338mg, 1,27mmol), hợp chất có công thức **394** (200mg, 1,06mmol) và triphenylphosphin (333mg, 1,27mmol) trong THF (11ml) được bổ sung DIAD (260µL, 1,27mmol). Dung dịch có màu nâu sẫm. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS cho thấy chủ yếu là sản phẩm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0 - 13% EtOAc-DCM để thu được hợp chất có công thức **395** dưới dạng gôm màu vàng (205mg, hiệu suất 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (dd, J = 5,7, 8,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 10,1 Hz, 1 H), 6,99 (dt, J = 3,0, 8,6 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,45 (q, J = 6,1 Hz, 1 H), 1,54 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 437/439,

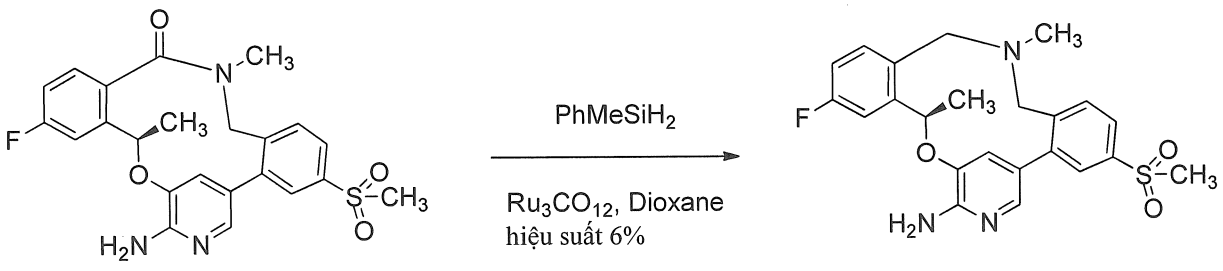
Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **395** (200mg, 0,46mmol), hợp chất có công thức **98** (135mg, 0,50mmol), DIEA (0,32ml, 1,8mmol) và $Pd(Pt\text{-}Bu_3)_2$ (24mg, 0,05mmol) trong toluen (42ml) được gia nhiệt ở 85°C trong môi trường cacbon monoxit ở 4 bar (400KPa). Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100% EtOAc-heptan và thu được hợp chất có công thức **396** (165mg, hiệu suất 63%). LCMS ES *m/z* 566/568/571.

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **396** (165mg, 0,29mol), dibo pinacol este (368mg, 1,45mmol), natri hydroxit (58mg, 1,45mmol) và $Pd(amphos)Cl_2$ (20mg, 0,03mmol) trong metanol (10ml) được loại khí và thổi bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ và làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng EtOAc và rửa liên tục bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0-100% EtOAc-heptan, tiếp đó tinh chế bằng sắc ký đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **34** (3mg, hiệu suất 2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,09 (dt, J = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,73 - 5,61 (m, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 6,0 Hz, 3 H). LCMS m/z 409 $[M+H]^+$.

Điều chế (5*R*)-3-flo-5,17-dimetyl-13-(metylsulfonyl)-5,16,17,18-tetrahydro-7,11-(meteno)dibenzo[*g*,*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-8-amin (Ví dụ 35).

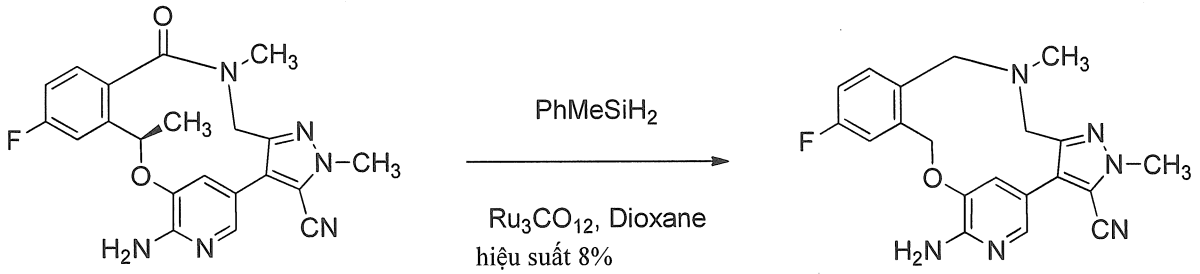


Ví dụ 1 **Ví dụ 35**

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trong **Ví dụ 1** (18,2mg, 0,04mmol) trong dioxan khan (4ml) được bổ sung Ru_3CO_{12} (4,0mg, 0,006mmol), tiếp đó là $PhMeSiH_2$

(200µL, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 90°C trong 18 giờ. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô đến 1ml và tinh chế bằng sắc ký điều chế đảo pha và thu được hợp chất trong ví dụ **35** (1mg, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ□9,51 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1 H), 6,97 (dt, J = 8,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,08 (br s, 2 H), 6,00 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,80 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). LCMS m/z 442 $[M+H]^+$.

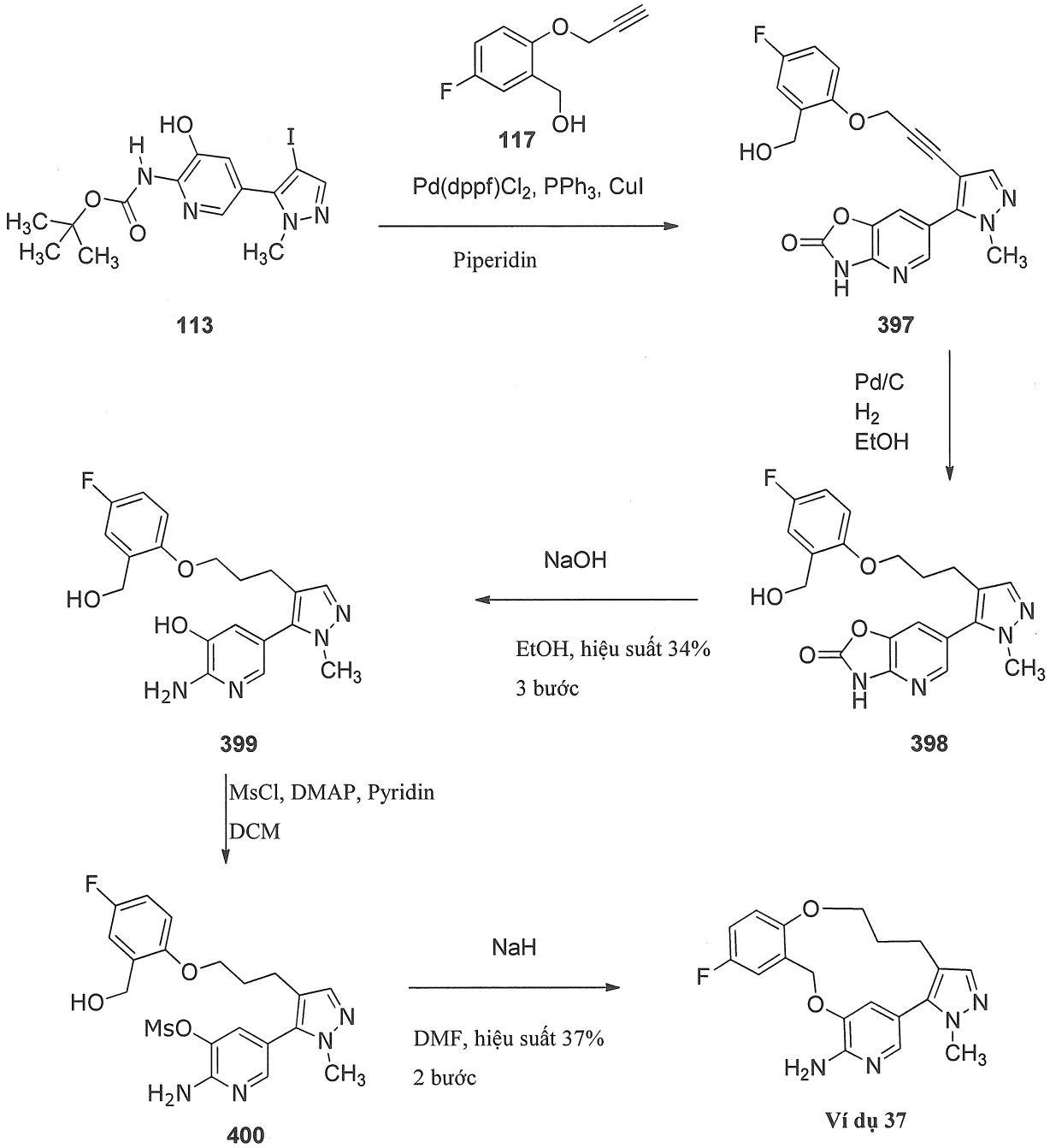
Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 36).



Ví dụ 2 **Ví dụ 36**

Quy trình được mô tả trong ví dụ **2** được sử dụng để điều chế hợp chất trong **Ví dụ 36** (3mg, 8%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 6,09 (br s, 2 H), 5,88 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 15,5 Hz, 2 H), 3,26 (d, J = 15,5 Hz, 2 H), 3,16 (d, J = 13,8 Hz, 2 H), 2,94 (d, J = 13,8 Hz, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz 3 H). LCMS m/z 393 $[M+H]^+$.

Điều chế 12-flo-3-metyl-3,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-7-amin (Ví dụ 37).



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **174** (270mg, 0,65mmol), hợp chất có công thức **117** (176mg, 0,974mmol), đồng iodua (6mg, 0,032mmol), triphenylphosphin (17mg, 0,065mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23mg, 0,032mmol) trong piperidin nguyên chất (4,3ml) được sục khí nitơ, tiếp đó gia nhiệt ở 80°C. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NH_4Cl bão hòa (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký nhanh

trên silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH (0 - 5%) để thu được hợp chất có công thức **397**.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **397** (0,65mmol) trong EtOH (50ml) được bổ sung $Pd(OH)_2$ (50mg). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C ở 3-4 bar (300-400KPa) hydro trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và nước cái được cô để thu được hợp chất có công thức **398**.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **398** được hòa tan trong EtOH (5ml), tiếp đó NaOH 15% (5ml) được bổ sung vào và dung dịch được gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3x). $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào lớp nước, chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH (0-10%) để thu được hợp chất có công thức **399** (82mg, hiệu suất 34% cho ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,85 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,43 (br s, 2 H), 5,11 (br. s, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1 H), 6,89 - 7,00 (m, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 9,72 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 373 $[M+H]^+$.

Bước 4:

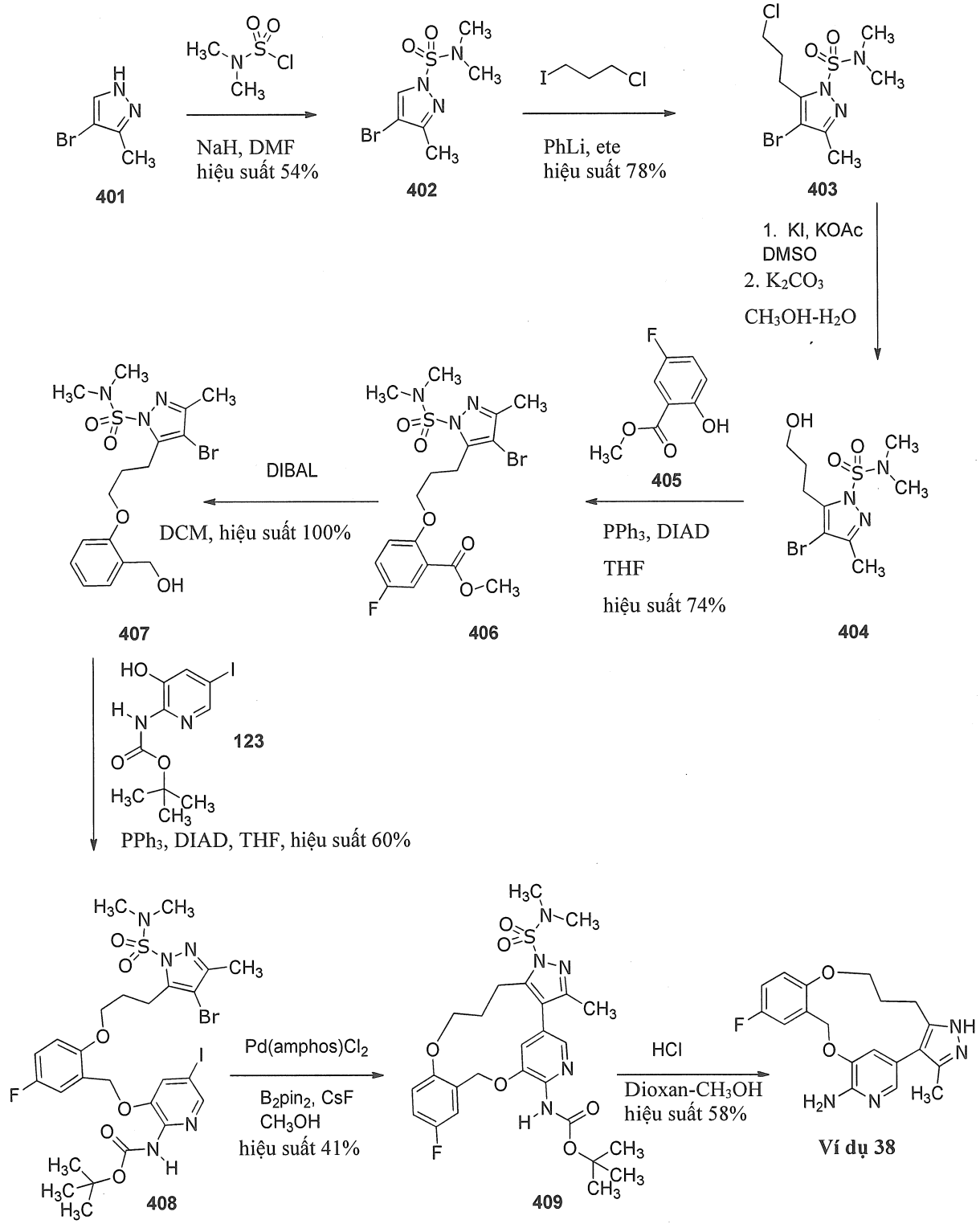
Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **399** (80mg, 0,22mmol), DMAP (1,3mg, 0,011mmol), và pyridin (200µL, 2,5mmol) trong DCM (1,4ml) được bổ sung dung dịch chứa MsCl (17µL, 0,22mmol) trong DCM (0,5ml). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NH_4Cl bão hòa (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **400** (96mg).

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **400** (96mg, 0,21mmol) trong DMF (4,1ml) được bổ sung NaH (độ phân tán 60% trên dầu khoáng, 9,1mg, 0,23mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH (0-10%) để thu

được hợp chất trong ví dụ **37** (27mg, hiệu suất 37% trong hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□2,04 - 2,20 (m, 2 H), 2,65 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,68 (br s, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1 H). LCMS 355 $[M+H]^+$.

Điều chế 12-flo-3-metyl-1,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-7-amin (Ví dụ 38).



Bước 1:

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **401** (2,50g, 15,5mmol) trong DMF (40ml) được bổ sung NaH (độ phân tán 60% trên dầu khoáng, 745mg, 18,6mmol). Sau 30 phút, dung dịch chứa *N,N*-dimetylsulfamoyl clorua (1,67ml, 15,5mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-30%) và thu được hợp chất có công thức **402** dưới dạng chất rắn giống sáp màu trắng (2,3g, hiệu suất 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1 H), 2,85 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H).

Bước 2:

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa hợp chất có công thức **402** (2,3g, 8,4mmol) trong Et_2O (25,5ml) được bổ sung nhỏ giọt phenyl lithi (1,8M trong dibutyl ete, 5,2ml, 9,3mmol), giữ nhiệt độ bên trong nhỏ hơn -65°C. Kết tủa màu trắng được tạo ra và hỗn hợp phản ứng này trở nên đặc. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới 0°C và khuấy trong 30 phút, và làm lạnh trở lại xuống -78°C và dung dịch chứa 1-clo-3-iodopropan (2,7ml, 25,3mmol) trong THF (5,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc, rửa lần lượt bằng NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc (0-20%) và thu được hợp chất có công thức **403** dưới dạng gôm trong (2,3g, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,03 - 2,97 (m, 2 H), 2,95 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,07 - 1,93 (m, 2 H).

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **403** (1,82g, 5,28mmol), kali iodua (544mg, 3,27mmol), và kali axetat (1,04g, 10,6mmol) trong DMSO (13,2ml) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (2x) và nước muối, tiếp đó được cô để thu được gôm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (26ml), tiếp đó nước (870µL) và K_2CO_3 (737mg, 5,33mmol) được bổ

sung vào. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **404** dưới dạng gôm màu cam hơi vàng mờ nhạt (1,67g, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,57 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,47 - 3,37 (m, 2 H), 2,94 (s, 6 H), 2,89 - 2,82 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,77 - 1,58 (m, 2 H).

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **404** (1,1g, 3,37mmol), hợp chất có công thức **405** (602mg, 3,54mmol), và triphenylphosphin (1,11g, 4,22mmol) trong THF (16,9ml) được bổ sung nhỏ giọt DIAD (859µL, 4,22mmol), rất chậm trong 1,5 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (0-30%) để thu được hợp chất có công thức **406** dưới dạng gôm trong (1,2g, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,95 (s, 6 H), 3,04 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,15 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1 H).

Bước 5:

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa hợp chất có công thức **406** (1,2g, 2,51mmol) trong DCM (12,5ml) được bổ sung nhỏ giọt DiBAL (1M trong hexan, 6,27ml, 6,27mmol). Khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng metanol ở -78°C. Bể nước đá được loại bỏ, natri kali tartrat bão hòa (5ml) được bổ sung vào, và bình được nạp đầy EtOAc. Khi dung dịch trong được tạo ra, hỗn hợp hai pha được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất có công thức **407** dưới dạng gôm trong (1,2g, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ .95 - 2,05 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 3 H), 2,87 - 2,99 (m, 6 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 2 H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,15 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,6, 3,3 Hz, 1 H).

Bước 6:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **407** (660mg, 1,47), hợp chất có công thức **123** (493mg, 1,47mmol) và triphenyphosphin (481mg, 1,83mmol) trong THF (9,8ml) được bổ sung nhỏ giọt DIAD trong 1 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (0-40%) để thu được hợp chất có công thức **408** (660mg, hiệu suất

60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H), 1,98 - 2,10 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,96 (s, 6 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,13 (td, J = 8,7, 3,3 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

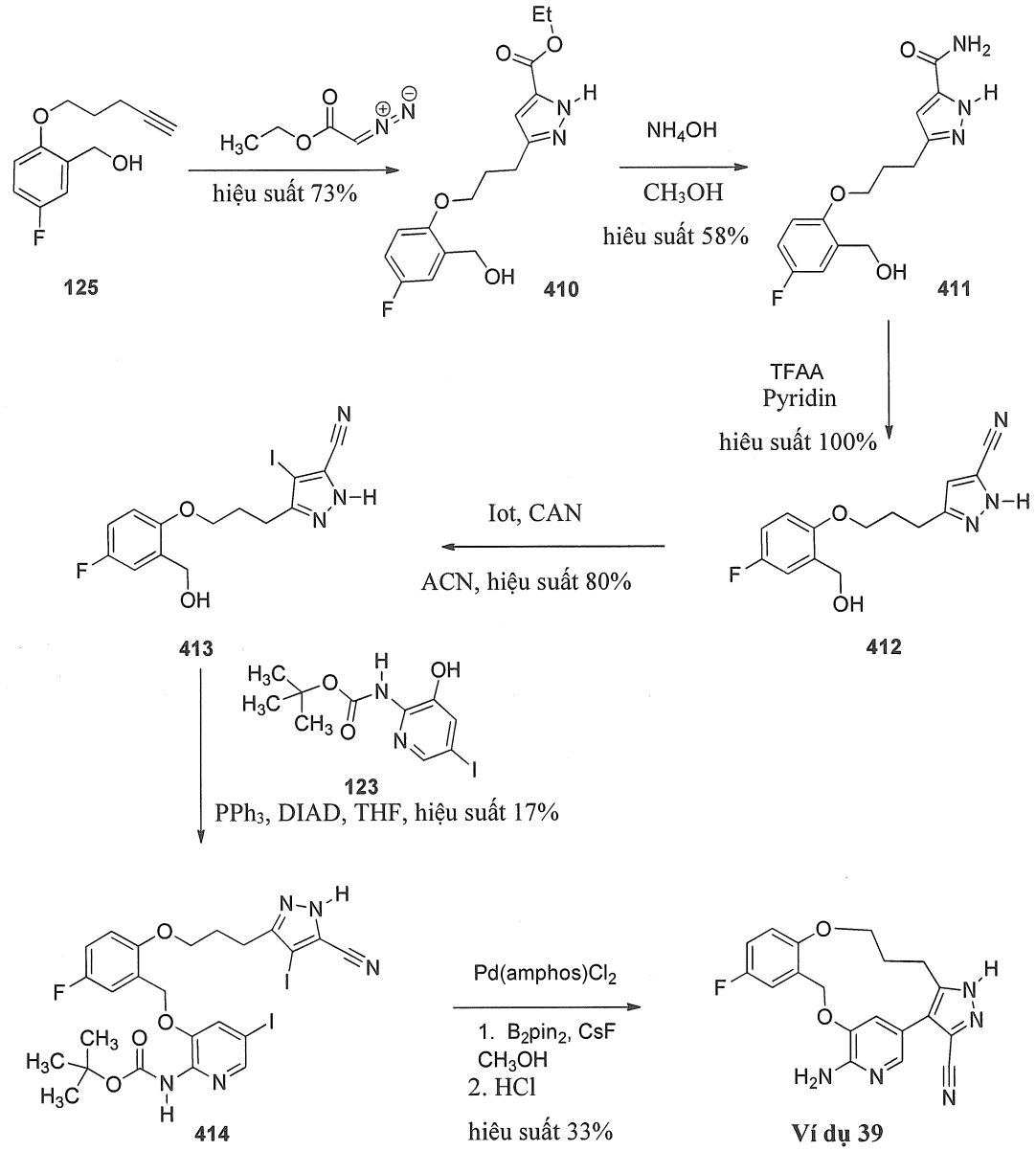
Bước 7:

Dung dịch ấm (60°C) chứa hợp chất có công thức **408** (569mg, 0,740mmol), dibo pinacol este (752mg, 2,96mmol), và xesi florua 1N (3,7ml) trong MeOH (37ml) được sục khí nitơ. Dung dịch chứa bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)-diclopaladi (II) (79mg, 0,11mmol) trong toluen (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 30 phút, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối (2x), làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với DCM/MeOH (0-6%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô và chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 25% EtOAc/heptan. Chất rắn được kết hợp bằng cách lọc chân không để thu được hợp chất có công thức **409** dưới dạng chất rắn màu kem (170mg, hiệu suất 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□1,46 (s, 9 H), 2,31 (s, 5 H), 2,91 - 3,06 (m, 8 H), 4,19 (br s, 2 H), 5,29 (br s, 2 H), 7,04 - 7,23 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H).

Bước 8:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **409** (170mg, 0,303mmol) trong dioxan (3,0ml) được bổ sung HCl (4N trong dioxan,1,52ml, 6,06mmol). Metanol (0,5ml) được bổ sung vào và dung dịch được gia nhiệt ở 40°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô. Phần cặn được tạo huyền phù đặc trong DCM và chất rắn được kết hợp bằng cách lọc chân không để thu được hợp chất trong ví dụ **38** dưới dạng chất rắn màu trắng (62mg, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 5 H), 2,71 - 2,98 (m, 2 H), 4,04 (br s, 2 H), 5,18 (br s, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 12,32 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 355 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,16,17,18-tetrahydro-10H-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-3-carbonitril (Ví dụ 39).



Bước 1:

Etyl diazoaxetat (2,44ml, 23,5mmol) và hợp chất có công thức **125** (4,45g, 21,4mmol) được gia nhiệt ở 100°C trong ống kín trong 2 ngày. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (0-75%) để thu được hợp chất có công thức **410** dưới dạng pyrazol đồng phân vị trí chính (5,0g, hỗn hợp đồng phân vị trí 4:1, hiệu suất 73%).

Bước 2:

Trong ống kín, dung dịch chứa hợp chất có công thức **410** (5,0g, 16mmol) trong MeOH (31ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Amoni hydroxit được bổ sung vào

và dung dịch được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và chất rắn được kết hợp bằng cách lọc chân không để thu được một chất đồng phân vị trí của hợp chất có công thức **411** (2,7g, hiệu suất 58%).

Bước 3:

Hỗn hợp được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **411** (1,50g, 5,11mmol) trong pyridin (26ml) được bổ sung nhỏ giọt TFAA (2,87ml, 20,5mmol). Sau 1 giờ ở 0°C, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2x), nước muối, HCl 1N (2x), nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Phần cặn được hòa tan trong 20% MeOH/DCM và cho đi qua hộp SCX và nước cái được cô để thu được hợp chất có công thức **412** (1,4g, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz ,DMSO-d_6) δ 13,71 (br s, 1 H), 7,14 (dd, J = 3,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,03 - 6,94 (m, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,12 - 1,96 (m, 2 H).

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **412** (1,4g, 5,1mmol) và xeri amoni nitrat (1,95g, 3,56mmol) trong ACN (45ml) được bổ sung dung dịch chứa iot (904mg, 3,56mmol) trong ACN (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (2x) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (0-50%) để thu được hợp chất có công thức **413** (1,2g, độ tinh khiết 80%) chứa 20% aldehyt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (dd, J = 3,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,02 - 6,94 (m, 1 H), 6,91 - 6,87 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,94 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,08 - 1,99 (m, 2 H).

Bước 5:

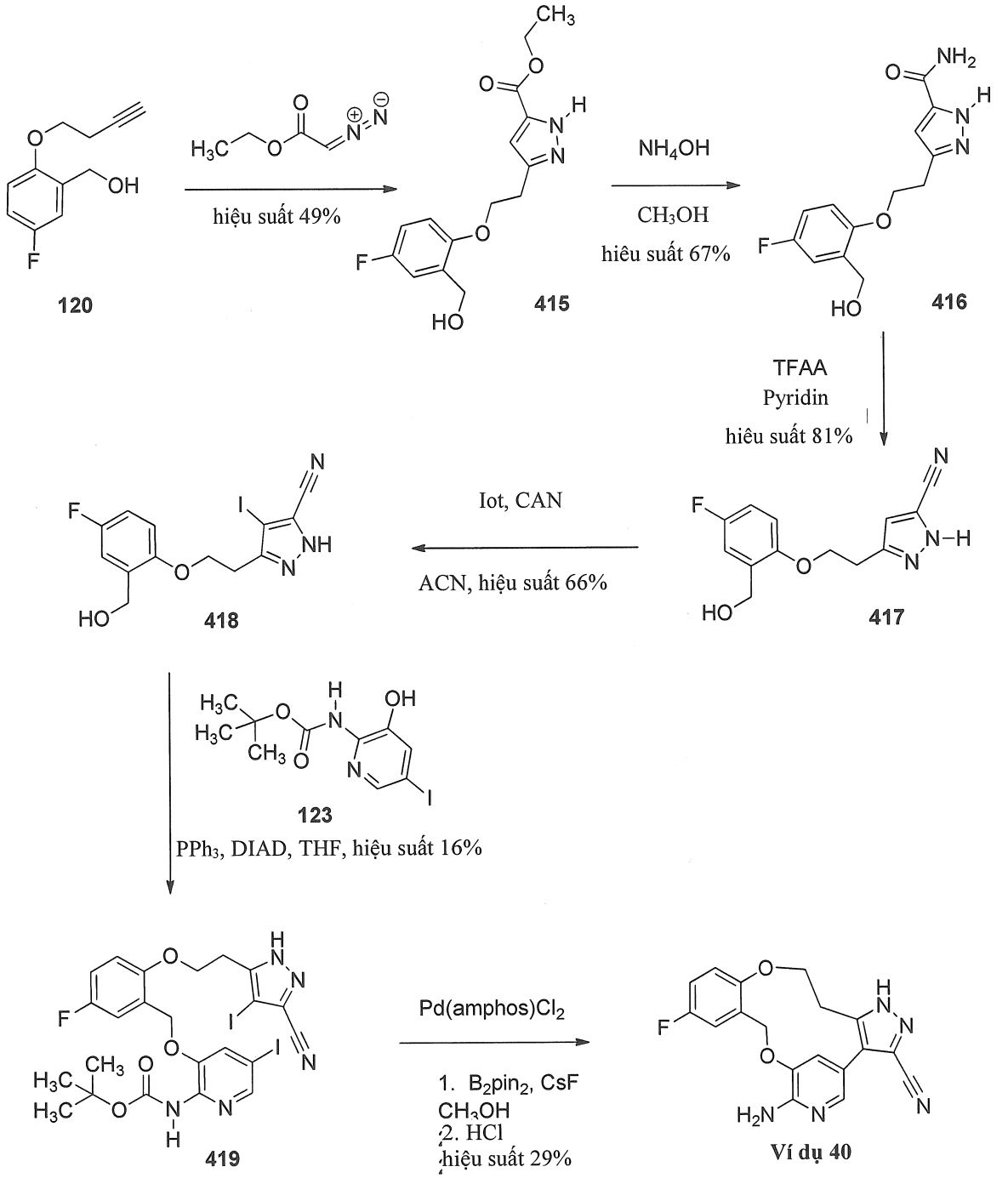
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **413** (500mg, độ tinh khiết 80%, 1,0mmol), hợp chất có công thức **123** (340mg, 1,0mmol) và triphenylphosphin (327mg, 1,25mmol) trong THF (6,7ml) được bổ sung nhỏ giọt DIAD (254µL, 1,25mmol) trong 1 giờ. Khi phản ứng kết thúc bằng LCMS, dung dịch được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với heptan/EtOAc (0 - 50%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô và chất rắn được nghiền với Et_2O để thu được hợp chất có công thức **414** (125mg, hiệu suất 17%). ^{1}H NMR (400 MHz ,DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 9 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2

H), 7,02 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 7,13 (td, J = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 14,14 (br s, 1 H).

Bước 6:

Trong ampun được gắn kín, hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **414** (120mg, 0,17mmol), dibo pinacol este (212mg, 0,84mmol), và xesi florua (127mg, 0,835mmol) trong MeOH (8,4ml) và nước (0,80ml) được sục khí nitơ. Dung dịch chứa bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi (II) (18mg, 0,025mmol) trong toluen (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ, tiếp đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối (2x), làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô. Phần cặn được hòa tan trong DCM (1ml) và HCl được bổ sung vào (4N trong dioxan, 1ml, 4,2mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với DCM/7N NH_3 MeOH (0-6%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô và chất rắn thu được được nghiền với Et_2O để thu được hợp chất trong ví dụ **39** (20mg, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (br s, 2 H), 3,03 (br s, 2 H), 3,55 - 4,55 (m, 2 H), 5,21 (br s, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 13,88 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-16,17-dihydro-1H,10H-8,4-(meteno)pyrazolo-[3,4-d][1,11,8]benzodioxazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 40).



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **415** (1,6g, hiệu suất 49%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□□1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,07 (br. s, 2 H), 4,13 - 4,22 (m, 2 H), 4,25 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,95 - 5,34 (m, 1 H), 6,63 (br. s, 1 H), 6,89 - 7,06 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1 H), 13,29 (br s, 1 H).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **416** (930mg, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (400 MHz ,DMSO-d_6) δ 12,97 (br s, 1 H), 7,38 (br s, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 2 H), 7,02 - 6,90 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,19 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,06 (t, J = 5,9 Hz, 2 H).

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **417** (700mg, hiệu suất 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,91 - 7,05 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1 H), 13,77 (br s, 1 H).

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **418** (630mg, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 6,91 - 7,05 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1 H).

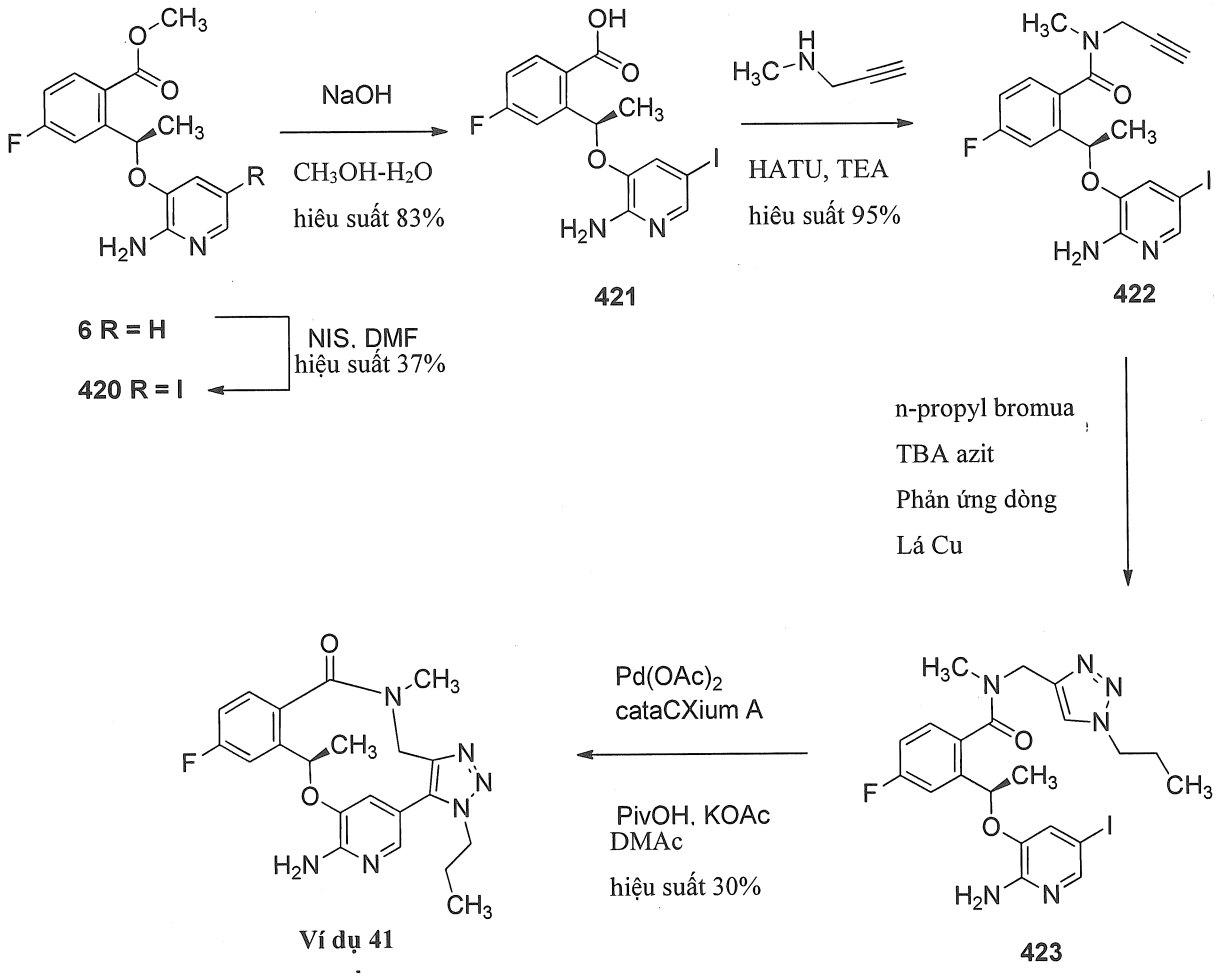
Bước 5:

Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **419** (180mg, hiệu suất 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (s, 9 H) 3,16 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,96 - 7,19 (m, 2 H) 7,33 (dd, J = 9,3, 3,0 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 14,23 (br s, 1 H).

Bước 6:

Quy trình được mô tả trong bước 6 trong ví dụ **39** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **40** (25mg, hiệu suất 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06 - 3,17 (m, 2 H), 4,51 (br s, 2 H), 5,19 (br s, 2 H), 5,54 (br s, 2 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 13,46 (s, 1 H). LCMS ES *m/z* 352 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-3-propyl-16,17-dihydro-3*H*-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 41).



Bước 1:

Hợp chất có công thức **6** (7,6g, 26,2mmol) được hòa tan trong DMF (76ml) để thu được dung dịch màu nâu, dung dịch này được làm lạnh tới -5°C dưới môi trường nitơ. *N*-iodosucxinimit (5,9g, 26,2mmol) được bổ sung vào từng phần (7 phần) mà không phát hiện thấy sự tỏa nhiệt đáng chú ý. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, TLC (50% EtOAc/heptan) cho thấy hợp chất có công thức **6** có mặt. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại tới nhiệt độ 0°C và NIS nữa (5,6g, 24,9mmol) được bổ sung vào trong 2,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch natri thiosulphat 10% (50ml) và natri bicacbonat bão hòa (30ml). Hỗn hợp màu nâu được làm bay hơi thành cặn (khoảng 60ml), cặn này được phân bố giữa EtOAc (200ml) và dung dịch natri thiosulphat 10% (200ml). Sau khi tách, lớp hữu cơ được rửa bằng dung

dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml) và tiếp đó là nước muối (100ml). Lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc (50ml). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được cặn dầu màu nâu (khoảng 7g). Sản phẩm thô được hấp thụ trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: 20 đến 40% EtOAc/heptan) và thu được hợp chất có công thức **420** dưới dạng chất rắn màu nâu (4,0g, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (1 H, m), 7,57 (2 H, m), 7,21 (1 H, t), 6,91 (1 H, s), 6,13 (1 H, m), 6,10 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 1,51 (3 H, d). LCMS ES *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **420** (400mg, 0,961mmol) trong MeOH được bổ sung NaOH 2M (1,0ml, 2,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 6 giờ, phản ứng chỉ hoàn thành ~20% bởi LCMS. NaOH 4M nữa (1,0ml, 4,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 11 h, phản ứng kết thúc. Khoảng 70% dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = ~7 bằng HCl 2N. Kết tủa được kết hợp bằng cách lọc và rửa bằng MeOH/nước để thu được hợp chất có công thức **421** dưới dạng chất rắn (321mg, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 6,19 (br s, 2 H), 6,33 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1 H), 13,42 (br s, 1 H). LCMS APCI *m/z* 403 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **421** (300mg, 0,746mmol), *N*-metyl propargyl amin (57mg, 0,82mmol), DIEA (289mg, 2,24mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung HATU (340mg, 0,895). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 h, phản ứng này chỉ hoàn thành ~15%. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 55°C. Sau 1 h, phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 3% đến 50% EtOAc/heptan, và thu được hợp chất có công thức **422** dưới dạng gôm màu nâu nhạt (323mg, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 3,07 (s, 1 H), 4,33 - 4,40 (m, 2 H), 5,35 - 5,50

(m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H). LCMS APCI m/z 454 $[M+H]^+$.

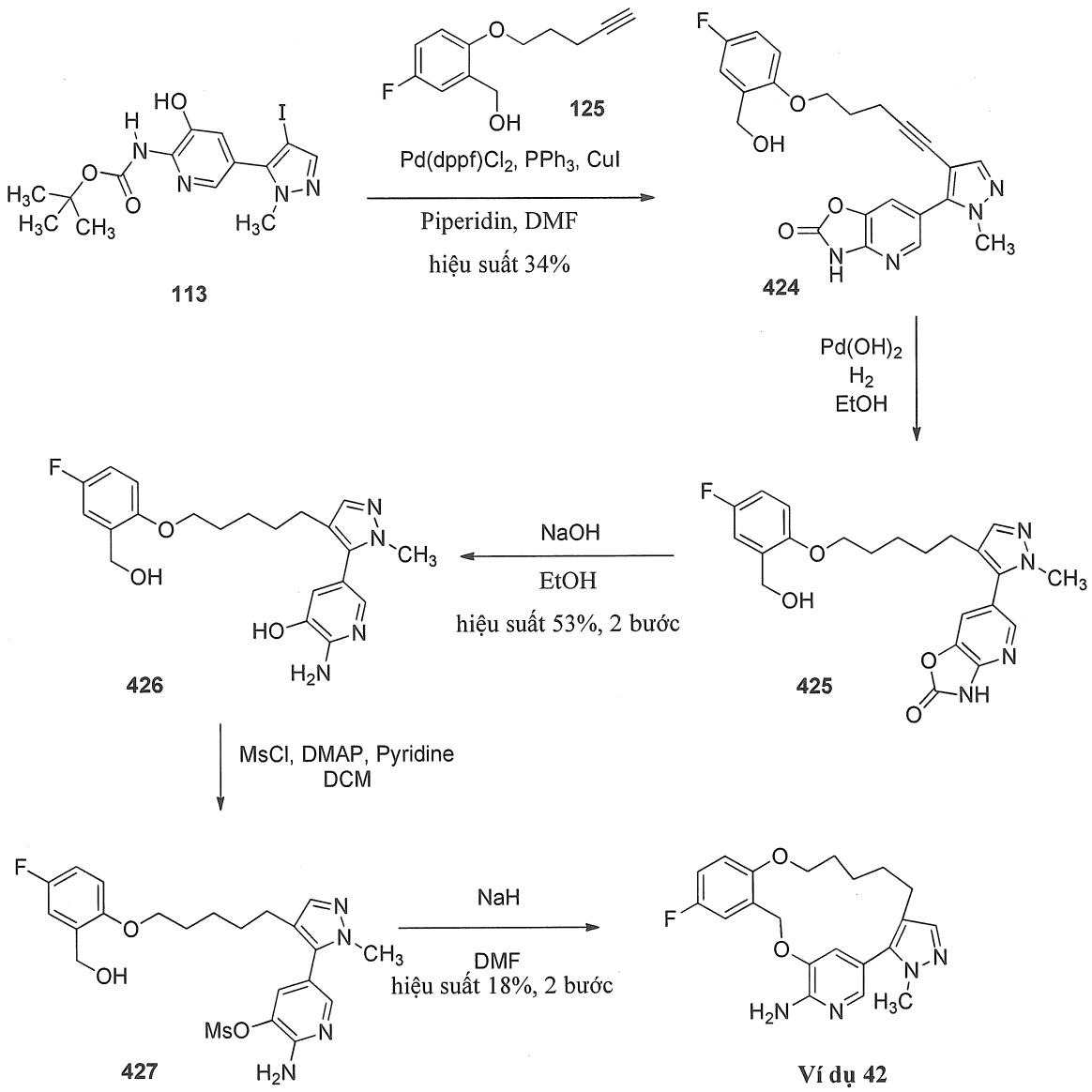
Bước 3:

Dung dịch được khuấy chứa 1-bromopropan (0,4mmol) trong DMAc (200µL) được bổ sung nhỏ giọt tetrabutylamoni azit (0,4mmol) (200µL/phút) dưới dạng dung dịch trong DMF (400µL). Tiếp đó, dung dịch này được bổ sung nhỏ giọt hợp chất có công thức **422** (91mg, 0,2mmol) (200µL/phút) dưới dạng dung dịch trong DMAc (200µL). Sau 30 giây, phân đoạn phản ứng này (800µL) được tiêm vào dụng cụ bình phản ứng chảy và cho đi qua ống xoắn ruột gà của ống đồng trong 3 phút ở 150°C. Tiếp đó, phân đoạn phản ứng này được làm nguội và kết hợp bởi dụng cụ kết hợp phần chiết được kích hoạt bằng UV (280nm). Phân tích LCMS phân đoạn này cho thấy sự có mặt của ion khối mong muốn trong hợp chất có công thức **423**. LCMS m/z 539 $[M+H]^+$. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện thổi N_2 ở 50°C và được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 4:

Hợp chất có công thức **423** (108mg, 0,2mmol) được bổ sung vào DMAc khan đã được loại khí (3ml), $Pd(OAc)_2$ (0,0021mmol), cataCXium® A (0,0042mmol), axit pivalic (0,0067mmol) và KOAc (0,167mmol) dưới điều kiện hộp găng được kiểm soát (<50 ppm O_2, <50 ppm H_2O). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước. Lớp hữu cơ được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 30-90% EtOAc-heptan và thu được sản phẩm không tinh khiết. Mẫu này được tinh chế lại bằng sắc ký đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **41** dưới dạng chất rắn màu trắng (16mg, hiệu suất 30%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,72 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 5,65 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,67 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 412 $[M+H]^+$.

Điều chế 12-flo-1-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-14H-16,20-(meteno) pyrazolo[4,3-g][1,14,11]benzodioxazaxycloheptadexin-17-amin (Ví dụ 42).



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **113** (300mg, 0,72mmol), hợp chất có công thức **125** (300mg, 1,4mmol), đồng iodua (6,9mg, 0,036mmol), triphenyl phosphin (9,4mg, 0,036mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (50,5mg, 0,072mmol) trong hỗn hợp chứa DMF (4,81ml) và piperidin (4,81ml) được sục khí nitơ, và tiếp đó gia nhiệt trong bể dầu đến 90°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội, và pha loãng bằng etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 x), nước muối, và các chất hữu cơ làm khô bằng $MgSO_4$. Dung dịch được lọc, cô, và phần cặn được sắc ký cột trên silicagel (50-100% EA/heptan) để thu được hợp chất có công thức **424** (102mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69

(br. s., 1 H), 8,22 (d, J =1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J =1,77 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,35, 3,28 Hz, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 6,82, (dd, J = 8,84, 4,55 Hz, 1 H), 5,12 (br. s., 1 H), 4,45 (br. s., 2 H), 3,96 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 1,88 (quin, J= 6,51 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 423 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **424** (100mg, 0,237mmol) được hòa tan trong etanol (0,5ml), và paladi hydroxit 25mg, 20% trên cacbon) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nitơ, tiếp đó được gia áp dưới áp suất hydro 3-4 bar (300-400KPa). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy, và được gia nhiệt tới 60°C trong 12 giờ. Bình phản ứng được để nguội, và LCMS cho thấy sản phẩm chính sản phẩm mong muốn kèm theo lượng nhỏ etyl carbamat. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua hộp xelit để loại bỏ chất xúc tác, và rửa bằng metanol. Nước lọc được cô, và phần cặn (hợp chất có công thức **425)** được bổ sung dung dịch NaOH 2N (2ml), và metanol (0,8ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 90°C trong 4 giờ, để nguội, và khuấy trong 48 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách sử dụng HCl 4N, và chiết tiếp bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **426** (5mg, 53%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (br. s., 1 H), 7,40 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,57, 3,27 Hz, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 1 H), 6,79 (d, J =1,76 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 5,13 (br. s., 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 6,42 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,31 (t, J = 7,55 Hz, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,27 - 1,41 (m, 2 H). LCMS *m/z* 401 $[M+H]^+$.

Bước 3:

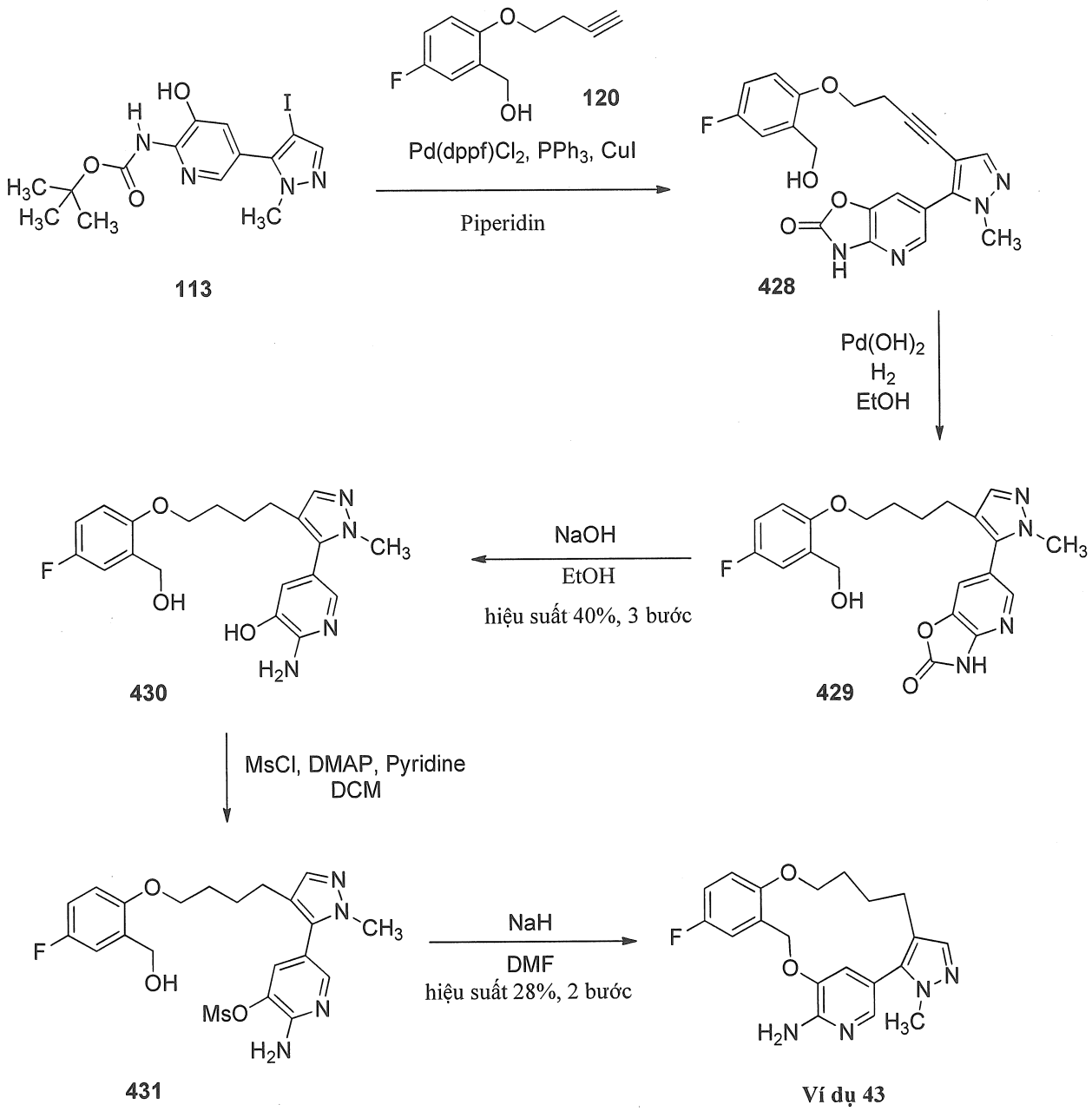
Dung dịch được làm lạnh 0°C chứa hợp chất có công thức **426** trong DCM (500µL) được bổ sung TEA (20,9µL, 0,15mmol), và lượng chất xúc tác DMAP (0,6mg), tiếp đó là dung dịch chứa MsCl (9,7µl, 0,125mmol) trong DCM (250µL). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng, và sau một giờ, LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn là thành phần chính được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sau khi được làm khô qua đêm dưới chân không cao, hợp chất có

công thức **427** (53mg, 89%), được tách dưới dạng chất rắn có bọt nhẹ, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước đòng vòng. LCMS *m/z* 479 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **427** (50mg, 0,1mmol) trong DMF (2,08ml) được bổ sung vào NaH (5,6mg, 0,15mmol, độ phân tán 60%). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 50°C trong 3 giờ. Một phần NaH nữa (5mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng hỗn hợp NH_4Cl bão hòa/nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trong **Ví dụ 42** (6mg, 20%) dưới dạng chất rắn dạng kem màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ □ 7,55 (s, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,77 (br. s., 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,01 (t, J = 5,41 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,30 (t, J = 6,29 Hz, 2 H), 1,68 (m, J = 5,29 Hz, 2 H) 1,41 - 1,58 (m, 4 H). LCMS APCI *m/z* 383 $[M+H]^+$.

Điều chế 12-flo-3-metyl-16,17,18,19-tetrahydro-3*H*,10*H*-8,4-(meteno)-pyrazolo [4,3-*f*][1,13,10]benzodioxazaxyclohexadexin-7-amin (Ví dụ 43)



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **113** (400mg, 0,96mmol), hợp chất có công thức **120** (233mg, 1,2mmol), đồng iodua (9,1mg, 0,048mmol), triphenyl phosphin (25,2mg, 0,096mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (33,7mg, 0,048mmol) trong piperidin (6,4ml) được sục khí nitơ, và tiếp đó, được gia nhiệt trong bể dầu tới 90°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội, và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3x), nước muối, và các chất hữu cơ làm khô bằng $MgSO_4$. Dung dịch được lọc, cô, và phần cặn được sắc ký cột trên silicagel (0-10%

MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **428** dưới dạng chất rắn gôm nhiễm lượng dư piperidin. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 9,22 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9,32, 2,77 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 2 H), 5,13 (br. s., 1 H), 4,48 (d, J= 2,27 Hz, 2 H), 4,06 (t, J =6,67 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,78 (t, J =6 .55 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 409 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **428** (400mg, 0,979mmol) được hòa tan trong etanol (9,8ml), và paladi hydroxit (40mg, 20% trên cacbon) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được phun rửa bằng nitơ, tiếp đó được gia áp dưới áp suất hydro 3-4 bar (300-400KPa). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy, và được gia nhiệt tới 50°C trong 18 giờ. Bình phản ứng này được để nguội, và LCMS cho thấy sản phẩm chính là sản phẩm mong muốn kèm theo lượng nhỏ etyl carbamat. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua hộp xelit để loại bỏ chất xúc tác, và rửa bằng metanol. Nước lọc được cô, hòa tan trong etanol (10ml), và dung dịch NaOH 15% (7,83ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 85°C trong 12 giờ, và để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N, và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **430** (151mg, 40%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (br. s., 1 H), 7,41(d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,44, 3,15 Hz, 1 H), 6,91 - 7,02 (m, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,81, 4,53 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 5,13 (br. s.,1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 6,04 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 2,35 (t, J = 7,30 Hz, 2 H), 1,47 - 1,74 (m, 4 H). LCMS *m/z* 387 $[M+H]^+$.

Bước 3:

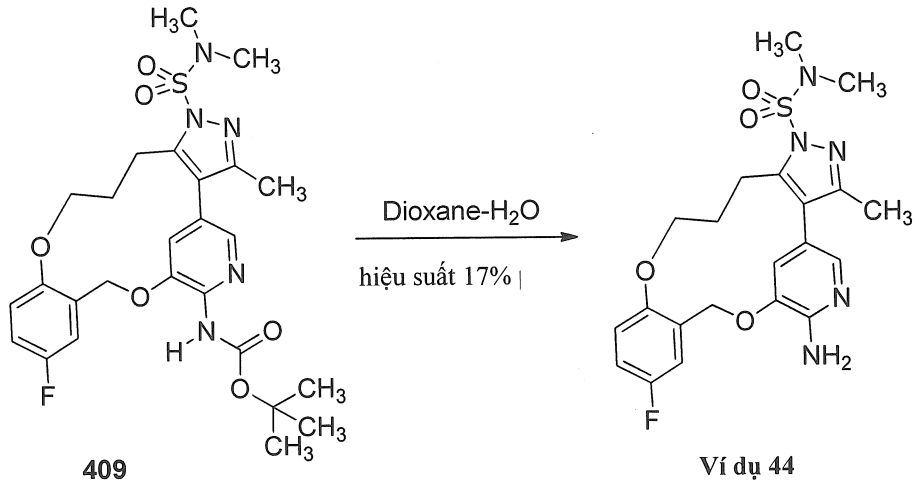
Dung dịch được làm lạnh tới 0°C chứa hợp chất có công thức **430** (150mg, 0,388mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung TEA (65µL, 0,47mmol), và lượng có tác dụng xúc tác của DMAP (2-3mg), tiếp đó là dung dịch chứa MsCl (30µL, 0,39mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, pyridin (2ml), và MsCl (15µL, 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối. Các chất

hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sau khi được làm khô qua đêm dưới chân không cao, hợp chất có công thức **431** (156mg, 86%), được tách dưới dạng gôm màu cam, gôm này được sử dụng trong bước đóng vòng mà không cần tinh chế.

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **431** (156mg, 0,34mmol) trong DMF (2,08ml) được bổ sung NaH (13,4mg, 0,34mmol, độ phân tán 60%). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng hỗn hợp NH_4Cl bão hòa/nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-8% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trong **Ví dụ 43** (40mg, 32%) dưới dạng chất rắn dạng kem màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ□ 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 5,77 (br. s., 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,02 (t, J = 5,54 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 1,71 - 1,89 (m, 4 H). LCMS APCI *m/z* 369 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-*N*,*N*,3-trimetyl-17,18-dihydro-10*H*-8,4-(meteno)-pyrazolo[3,4-*e*][1,12,9]benzodioxazaxyclopentadexin-1(16*H*)-sulfonamit (Ví dụ 44)

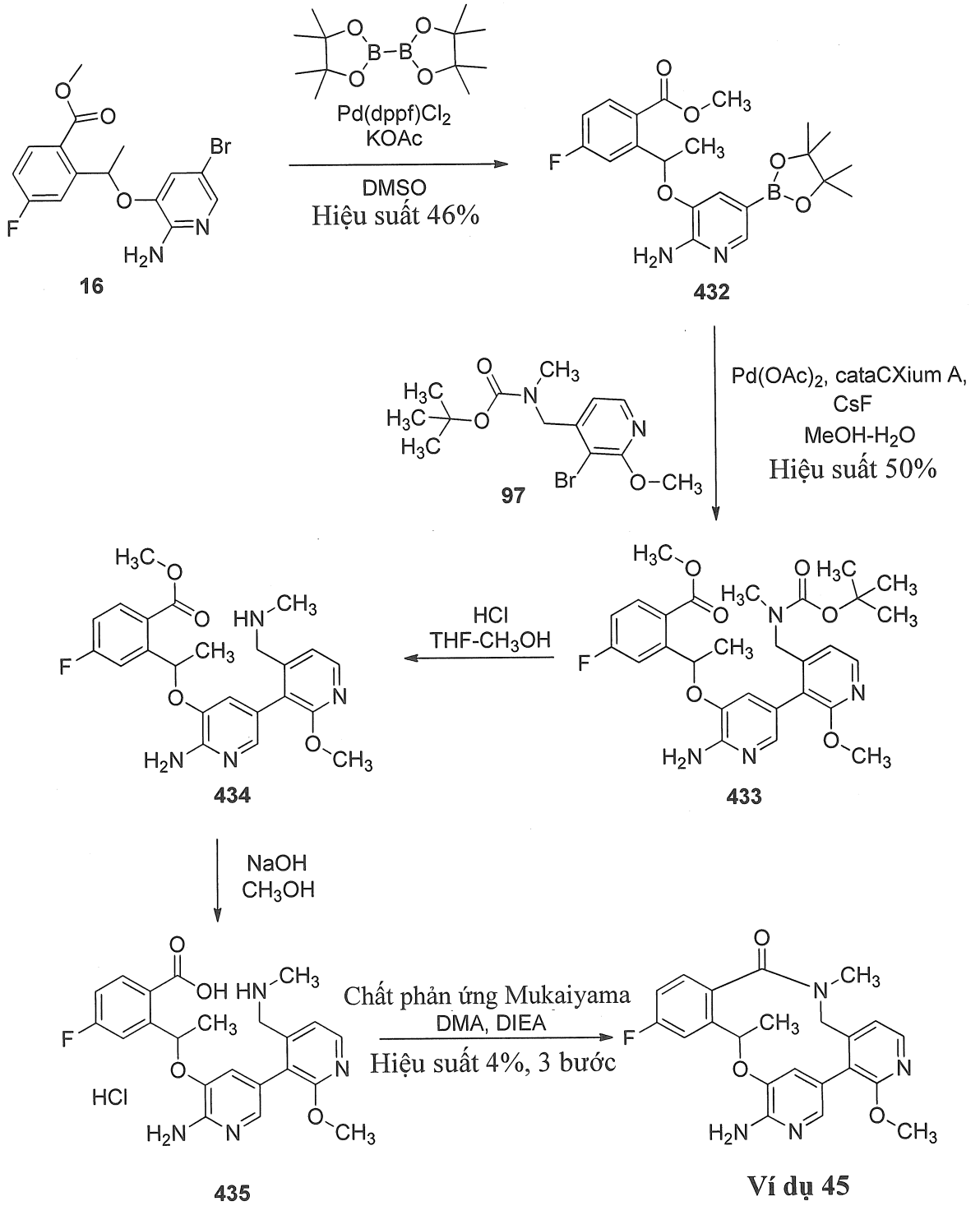


409 **Ví dụ 44**

Hợp chất có công thức **409** (30mg, 0,053mmol) được hòa tan trong dioxan/nước (500µL/50µL), và được gia nhiệt tới 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-60% EtOAc/DCM), tiếp đó là HPLC đảo pha để thu được hợp chất trong **Ví dụ 44** (13mmol, 17% - được xác định bằng phân tích ELSD dung dịch DMSO), hợp chất này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ □ 7,51 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 7,37

(dd, J =8,78, 2,74 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,65 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 5,85 (s, 2H), 5,22 (s, 2 H), 4,18 (m, J = 4,94 Hz, 2 H), 2,96 (s, 6 H), 2,88 (br. s., 2 H), 2,30 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H). LCMS ES m/z 462 $[M+H]^+$.

Điều chế 8-amino-13-flo-4-metoxy-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(meteno) pyrido[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11*H*)-on (Ví dụ 45)



Bước 1:

Hỗn hợp chứa nguyên liệu ban đầu bromo hợp chất có công thức **16** (1,364g, 3,70mmol,), bis(pinacolato)dibo (1,44g, 5,54mmol), KOAc (1,27g, 12,9mmol), Pd(dppf)Cl_2 (272mg, 0,333mmol) và DMSO khan (17ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút để thu được huyền phù màu cam sẫm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 80°C trong 5 giờ. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp đó là Si-Thiol. Huyền phù này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Nước lọc (màu cam sẫm trong) được pha loãng tiếp bằng EtOAc và rửa bằng nước (2x) và tiếp đó là nước muối. Lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng 1M HCl. Lớp nước được kết hợp và tiếp đó, được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C và trung hòa bằng 10M NaOH (dung dịch) đến độ pH = 7. Tiếp đó, huyền phù được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để thu được 1,42g nguyên liệu thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Nguyên liệu này được hòa tan trong lượng tối thiểu EtOAc và tiếp đó, heptan được bổ sung vào. Chất kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng này được để yên trong 1 giờ, và tiếp đó lọc và rửa bằng heptan để thu được hợp chất có công thức **432** (702,2mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, J = 8,80, 5,87 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 10,56, 2,35 Hz, 1 H), 7,25 (td, J = 8,36, 2,64 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 6,26 (q, J = 6,46 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,57 (d, J = 5,87 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 5,87 Hz, 12 H).

Bước 2:

Ampun vi sóng được bổ sung hợp chất có công thức **97** (100mg, 0,3mmol), hợp chất có công thức **432** (189mg, 0,45mmol), xesi florua (138mg, 0,91mmol), cataCXium A (12,9mg, 0,036mmol), paladi axetat (8,1mg, 0,036mmol), metanol (3ml) và nước (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, và ampun này được gắn kín, và gia nhiệt tới 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20-50% EtOAc/Heptan, tiếp đó là 5-10% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất có công thức **433** (82mg, 50%) dưới dạng gôm màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 - 8,10 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 13,64 Hz, 1

H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,00 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,51 (br. s., 1 H), 6,30 - 6,37 (m, 1 H), 4,96 (br. s., 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 2,53 - 2,68 (m, 3 H), 1,63 - 1,69 (m, 3 H), 1,41 (br. s., 9 H). LCMS *m/z* 541 $[M+H]^+$.

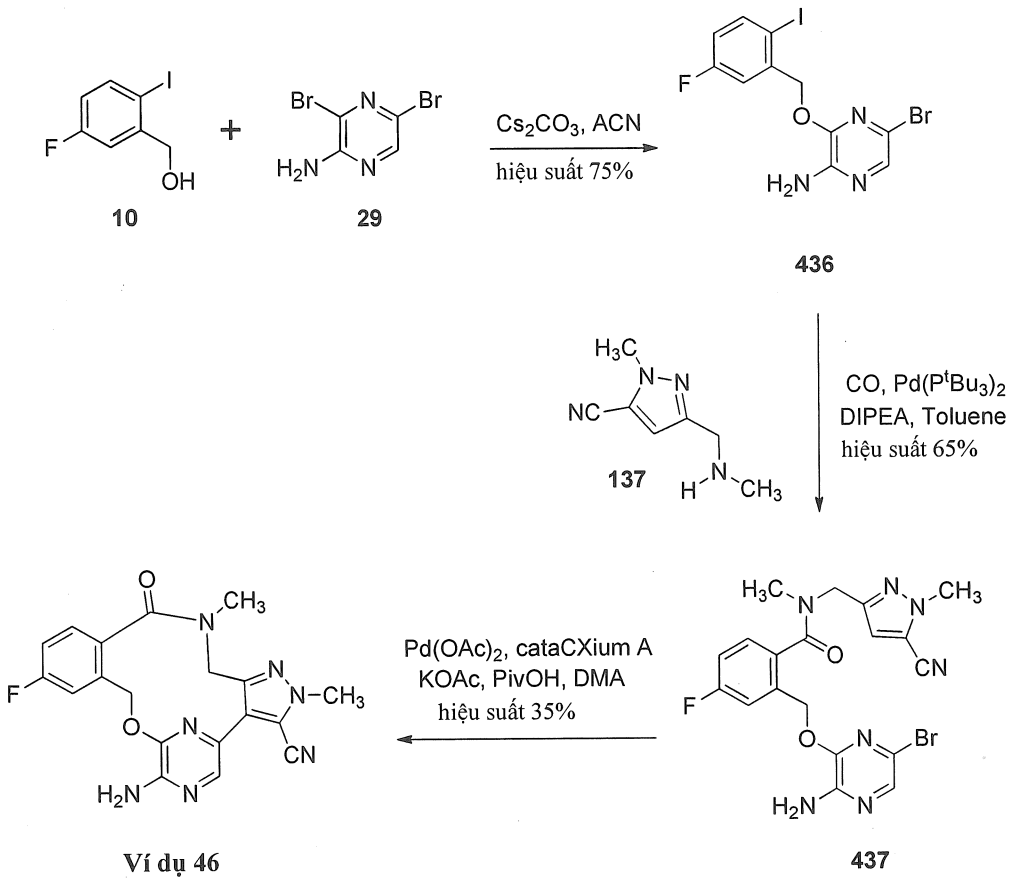
Bước 3:

Hợp chất có công thức **433** (82mg, 0,15mmol) được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (0,3ml), trước khi HCl 38% (0,1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng cách sử dụng bể dầu ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và dung dịch NaOH 50% được bổ sung vào cho đến khi độ pH đạt 12 (~0,2ml). 0,3ml MeOH được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được làm đông khô nhanh. Chất rắn được lọc, và rửa bằng EtOAc, tiếp đó là MeOH/CH_2Cl_2, và nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **435** (126mg) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4:

Hợp chất có công thức **435** (65mg, 0,15mmol) được hòa tan trong DMA (15ml), và dung dịch được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. DIEA (53µL, 0,3mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là CMPI (43,1mg, 0,17mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, và làm đông khô nhanh. Chất rắn được rửa bằng EtOAc và MeOH/CH_2Cl_2, nước lọc được cô, và tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất trong **Ví dụ 45** (2,38mg, 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, Axeton-d_6) δ 8,03 - 8,15 (m, 1 H), 7,59 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,46, 5,68 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 5,76 - 5,85 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,69 - 1,74 (m, 3 H). LCMS APCI *m/z* 409 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 46)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **10** (1,89g, 7,5mmol), hợp chất có công thức **29** (2,28g, 9mmol), và xesi cacbonat (6,11g, 18,7mmol) được kết hợp trong axetonitril (75ml), và được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Huyền phù thô được bổ sung nước muối (400ml) và chất rắn có màu gỉ sắt thu được được kết hợp bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn đã được làm khô một phần được kết tinh lại bằng axetonitril nóng (~200ml) để thu được hợp chất có công thức **436** (2,37g, 75%) dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (dd, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,05 (td, J = 8,65, 3,24 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H). LCMS *m/z* 423/425 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **436** (450mg, 1,06mmol), hợp chất có công thức **137** (155mg, 0,30mmol), DIEA (0,578ml, 3,32mmol) và Pd (P^tBu_3)$_2$ (43,3mg, 0,083mmol) được hòa tan trong toluen (40ml) trong bom làm bằng thép không gỉ, và được gia nhiệt tới 85°C dưới áp suất CO 4 bar (400KPa) trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được

cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (25-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **437** (255mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (s, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,20, 2,64 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,31, 5,79 Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,23 (br. s., 2 H), 5,34 (s, 2 H), 4,13 - 4,83 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,87 (br. s., 3 H). LCMS *m/z* 474/476 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **437** (125mg, 0,264mmol), cataCXium A (29,2mg, 0,079mmol), paladi axetat (9mg, 0,04mmol), KOAc (130mg, 1,32mmol), và axit pivalic (8,1mg, 0,079mmol) được hòa tan trong DMA (5,29ml) trong ampun vi sóng. Ampun này được phun rửa bằng nitơ, và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối. Chất rắn được kết hợp với các chất hữu cơ, và làm khô bằng $MgSO_4$. Các chất hữu cơ được lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (25-100% 3:1 DCM trong heptan/5% MeOH trong EtOAc). Nghiền sản phẩm chứa các phân đoạn với MTBE thu được hợp chất trong **Ví dụ 46** (36mg, 35%) dưới dạng chất rắn không màu dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân atropy. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 2 H), 7,19 (td, J = 8,50, 2,64 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 5,57 (dd, J= 12,46, 1,64 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 12,59 Hz, 1 H), 4,23 - 4,50 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H). LCMS APCI *m/z* 394 $[M+H]^+$.

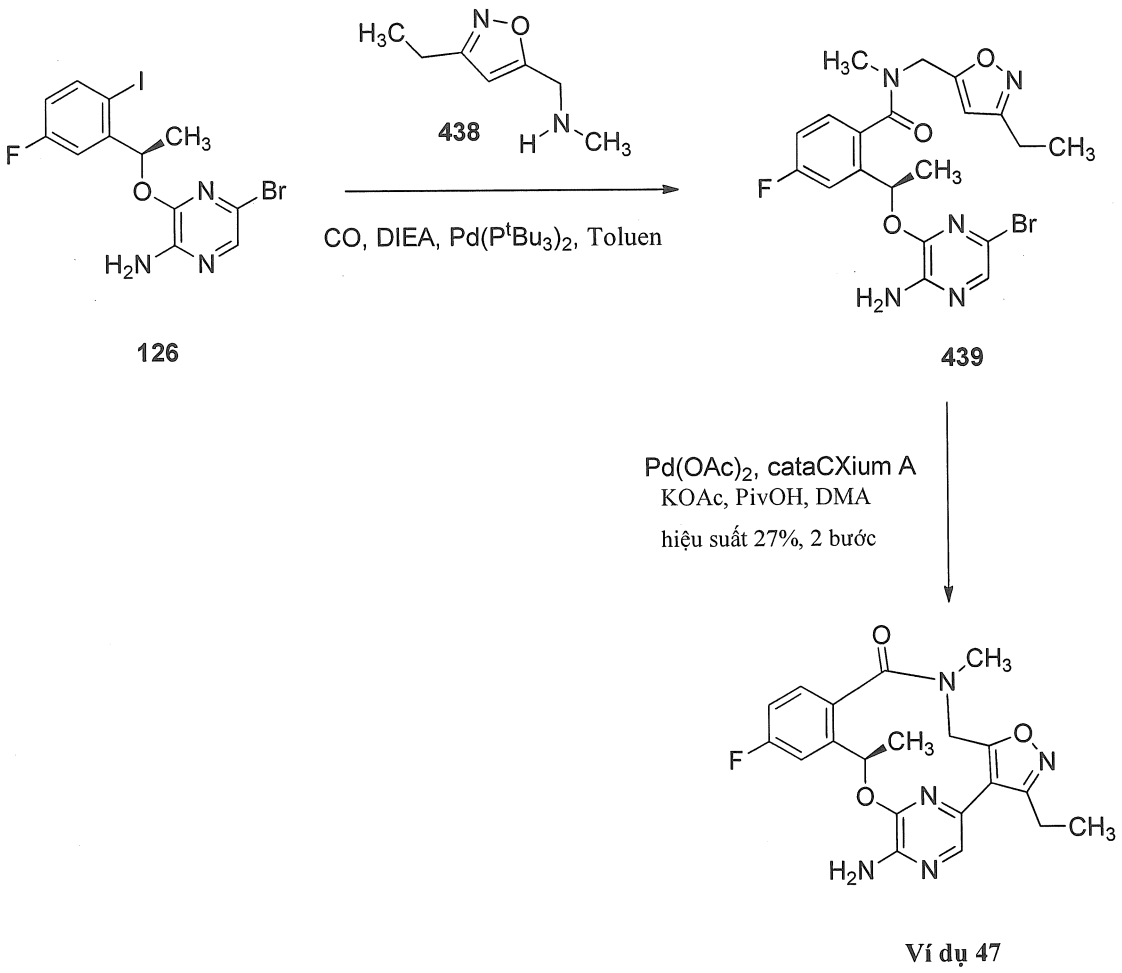
Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng Chiralpak OD-H (cột 4,6mm x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 35°C ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,85 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,79 phút.

Ví dụ 46 (Chất đồng phân atropy đỉnh 1): 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1 H), 7,37 - 7,56 (m, 2 H), 7,19 (td, J = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 5,57 (dd, J = 12,51, 1,64 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H).

Ví dụ 46 (Chất đồng phân atropy đỉnh 2): 96% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 2 H), 7,19 (td, J =

8,53, 2,65 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 5,57 (dd, J = 12,38, 1,52 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 12,63 Hz, 1 H), 4,24 - 4,47 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H).

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 47)



Ví dụ 47

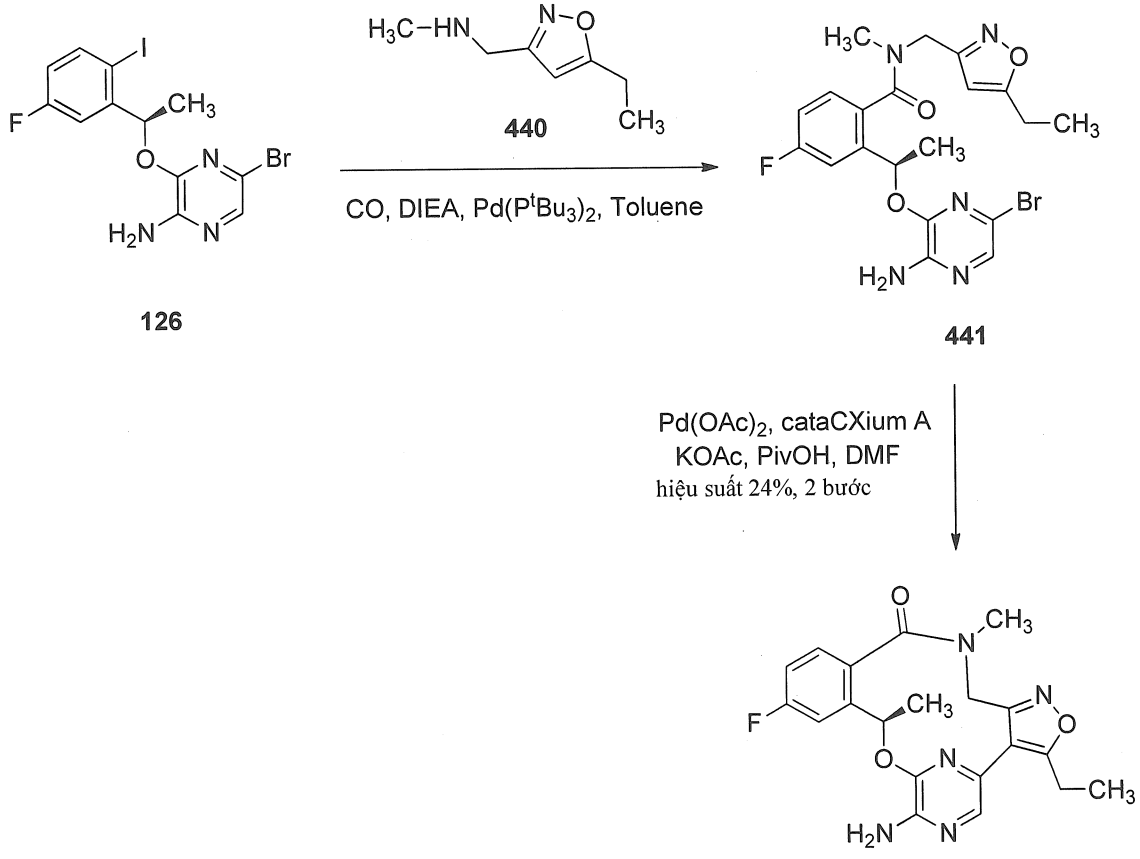
Bước 1:

Hợp chất có công thức **126** (286mg, 0,653mmol), hợp chất có công thức **438** (115mg, 0,653mmol), DIEA (0,455ml, 2,61mmol), Pd (P^tBu_3)$_2$ (33,9mg, 0,05mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn của hợp chất có công thức **439** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **439** (312mg, 0,653mmol), KOAc (320mg, 3,26mmol), axit pivalic (16,8mg, 0,163mmol) được kết hợp trong DMF (4,35ml) và dung dịch được thổi sạch bằng nitơ. Tiếp đó, $Pd(OAc)_2$ (14,6mg, 0,065mmol) và cataCXium A (48,4mg, 0,131mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 150°C trong 45 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC đảo pha thu được hợp chất trong **Ví dụ 47** (71mg, 27%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,25 (m, 3 H), 7,08 (dt, J = 2,6, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 - 6,22 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 13,6 Hz, 1 H),4,41 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,01 - 2,77 (m, 2 H), 1,84 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 48)



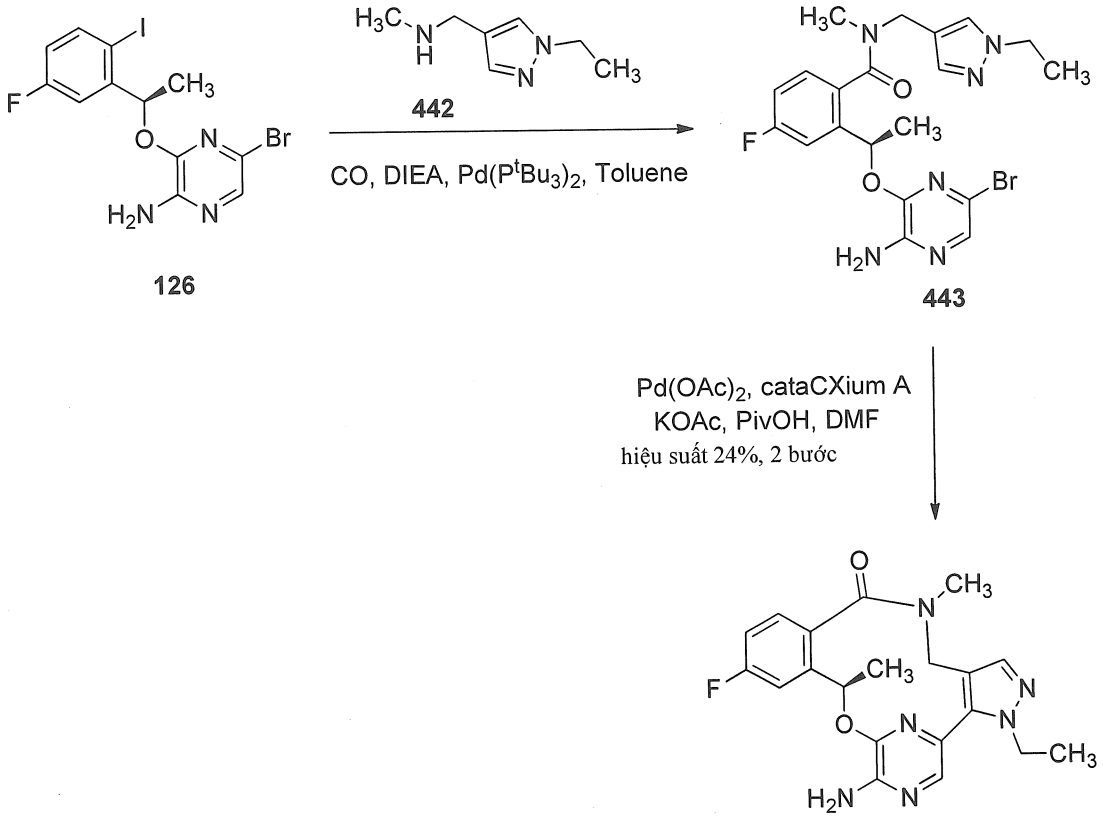
Bước 1:

Hợp chất có công thức **126** (285mg, 0,650mmol), hợp chất có công thức **440** (115mg, 0,650mmol), DIEA (0,453ml, 2,61mmol), Pd (P^tBu_3)$_2$ (33,9mg, 0,05mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn chứa hợp chất có công thức **441** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **441** (311mg, 0,650mmol), KOAc (320mg, 3,26mmol), axit pivalic (16,8mg, 0,163mmol) được kết hợp trong DMF (5ml) và dung dịch được thổi sạch bằng nitơ. Tiếp đó, $Pd(OAc)_2$ (14,6mg, 0,065mmol) và cataCXium A (48,6mg, 0,131mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 150°C trong 45 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC đảo pha thu được hợp chất trong ví dụ **48** (62mg, 24%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz ,$CDCl_3$) δ□ 7,66 (s, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 5,5, 8,4 Hz, 1 H), 7,01 (dt, *J* = 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 6,16 -6,03 (m, 1 H), 5,01 (br. s., 2 H), 4,67 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,95 - 2,75 (m, 2 H), 1,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H),1,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 49)



Ví dụ 49

Bước 1:

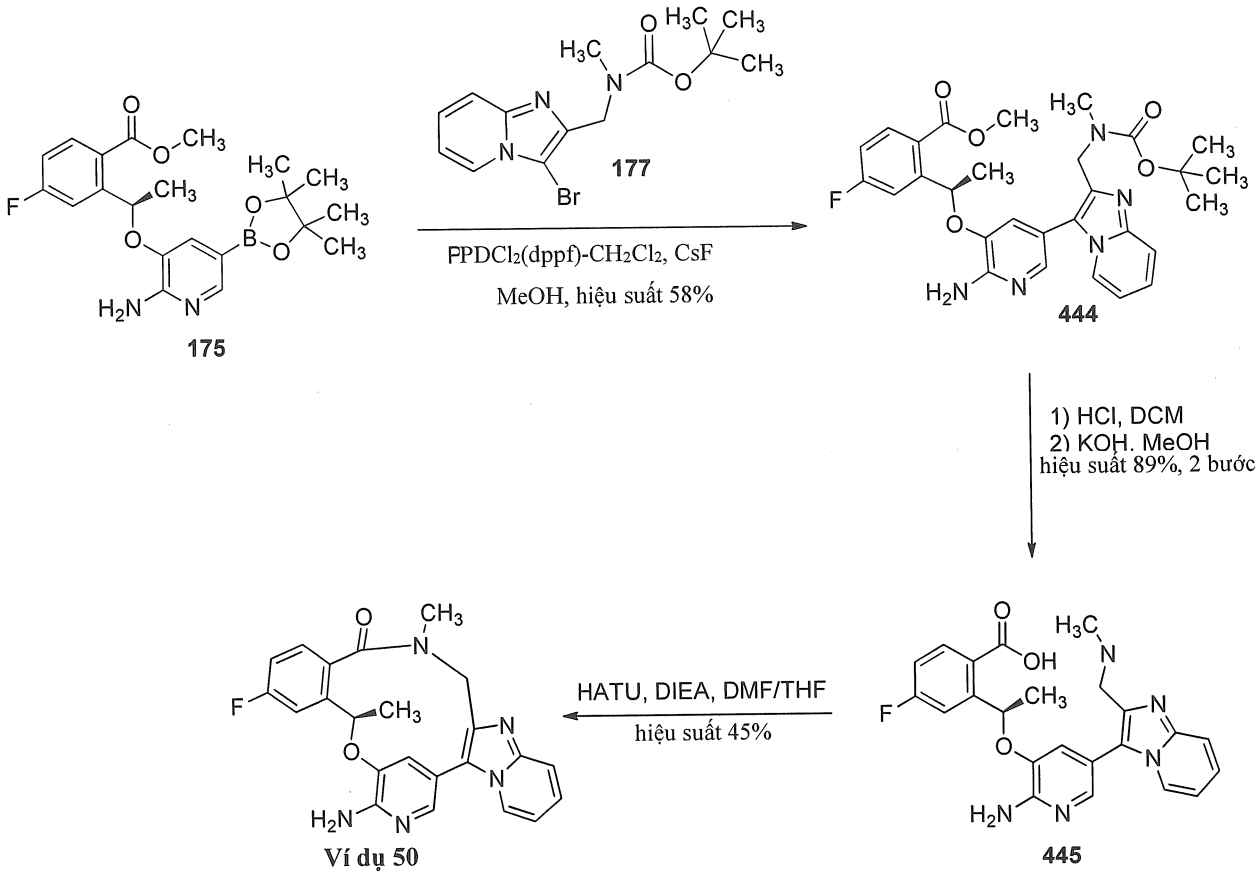
Hợp chất có công thức **126** (314mg, 0,718mmol), hợp chất có công thức **442** (100mg, 0,718mmol), DIEA (0,5ml, 2,87mmol), Pd (P^tBu_3)$_2$ (37,5mg, 0,072mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn chứa hợp chất có công thức **443** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 477/479 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **443** (258mg, 0,540mmol), KOAc (265mg, 2,7mmol), axit pivalic (13,9mg, 0,135mmol) được kết hợp trong DMF (4ml) và dung dịch được thổi sạch bằng nitơ. $Pd(OAc)_2$ (12,1mg, 0,054mmol) và cataCXium A (39,9mg, 0,108mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 150°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc,

rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC đảo pha thu được hợp chất trong ví dụ **49** (52mg, 24%) dưới dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (400 MHz , DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,6, 10,1 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (dt, J = 2,6, 8,5Hz, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 6,09 - 5,96 (m, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$.

Điều chế (5*R*)-8-amino-3-flo-5,19-dimetyl-18,19-dihydro-7,11-(meteno)pyrido-[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-20(5*H*)-on (Ví dụ 50)



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **175** (355mg, 0,852mmol), hợp chất có công thức **177** (348mg, 1,02mmol) và CsF (388mg, 2,56mmol) trong MeOH (10ml) được thổi bằng nitơ trước khi bổ sung $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (35,1mg, 0,043mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong lò vi sóng trong 1 giờ, và tiếp đó được phân bố giữa EtOAc và nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và được

khử đến thể tích tối thiểu. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH : dung dịch NH_4OH 10% /DCM : EtOAc, 1:1) để thu được hợp chất có công thức **444** (272mg, 58%) dưới dạng bọt màu cam nhạt. LCMS *m/z* 550 $[M+H]^+$.

Bước 2:

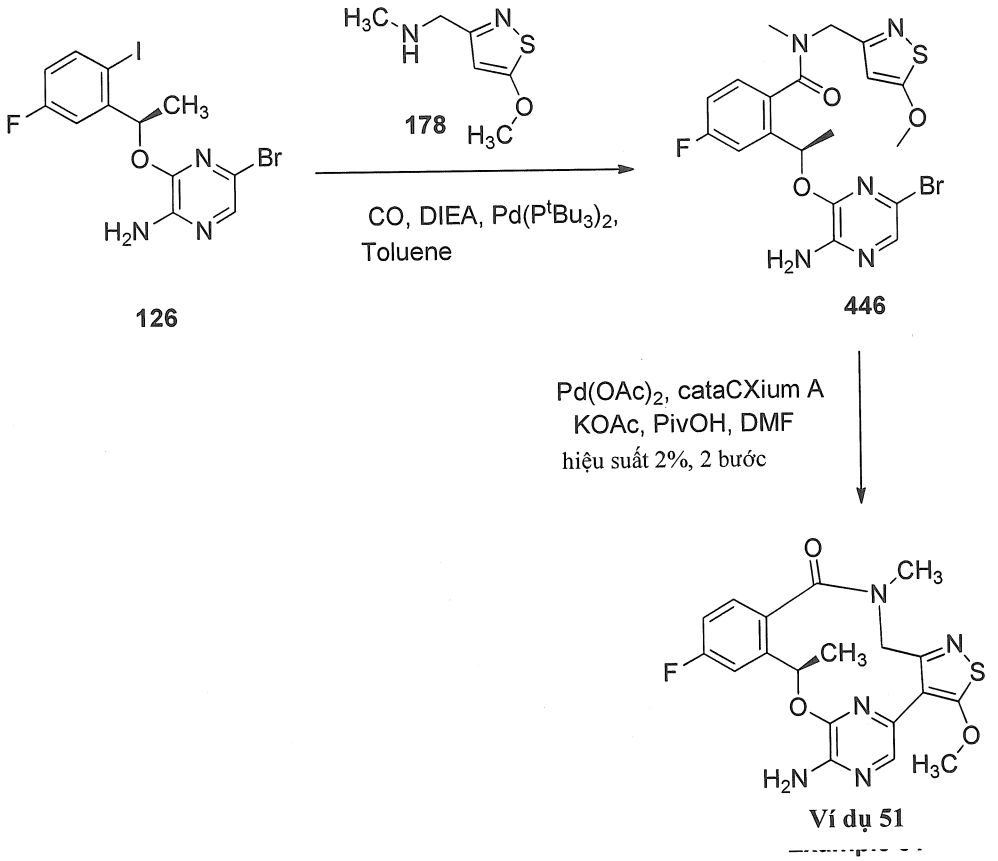
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **444** (440mg, 0,801mmol) trong DCM (4ml) được bổ sung HCl (4ml, 4M trong dioxan, 20mmol). Hỗn hợp phản ứng này nhanh chóng trở nên đục và tạo thành huyền phù. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và tiếp đó được giải hấp đến khô. Phần cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với MTBE, và làm khô trong tủ chân không ở ~50°C trong 1 giờ để thu được chất rắn màu cam nhạt. Chất rắn này được hòa tan trong MeOH (8ml) và KOH rắn (378mg, 6,74mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được được khuấy ở 50°C qua đêm. Độ pH của huyền phù thu được được điều chỉnh đến 5-6 bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl 6N. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen để thu được chất rắn màu nâu, chất rắn này được làm khô trong tủ chân không ở 50°C trong 1 giờ để thu được hợp chất có công thức **445** (401mg, 89%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế.

Bước 3:

Dung dịch chứa HATU (439mg, 1,12mmol) trong DMF /THF(20mL/4ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **445** (348mg, 0,8mmol) và DIEA (0,7ml, 4mmol) trong DMF /THF (20mL/4ml). Việc bổ sung mất 35 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ (400ml). Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và nước lọc được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước, (2x), nước muối (1x), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% Metanol/DCM:EtOAc 1:1). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được nghiền với MTBE để thu được hợp chất trong **Ví dụ 50** (164mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, 1 H), 7,79 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,59, 5,81 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, J = 9,03, 6,76, 1,14 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 6,82, 1,01 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,62 - 5,82

(m, 1 H), 4,47 (d, J = 13,89 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 13,89 Hz, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 1,69 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 418 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-3-metoxy-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(azeno)[1,2]thiazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 51)



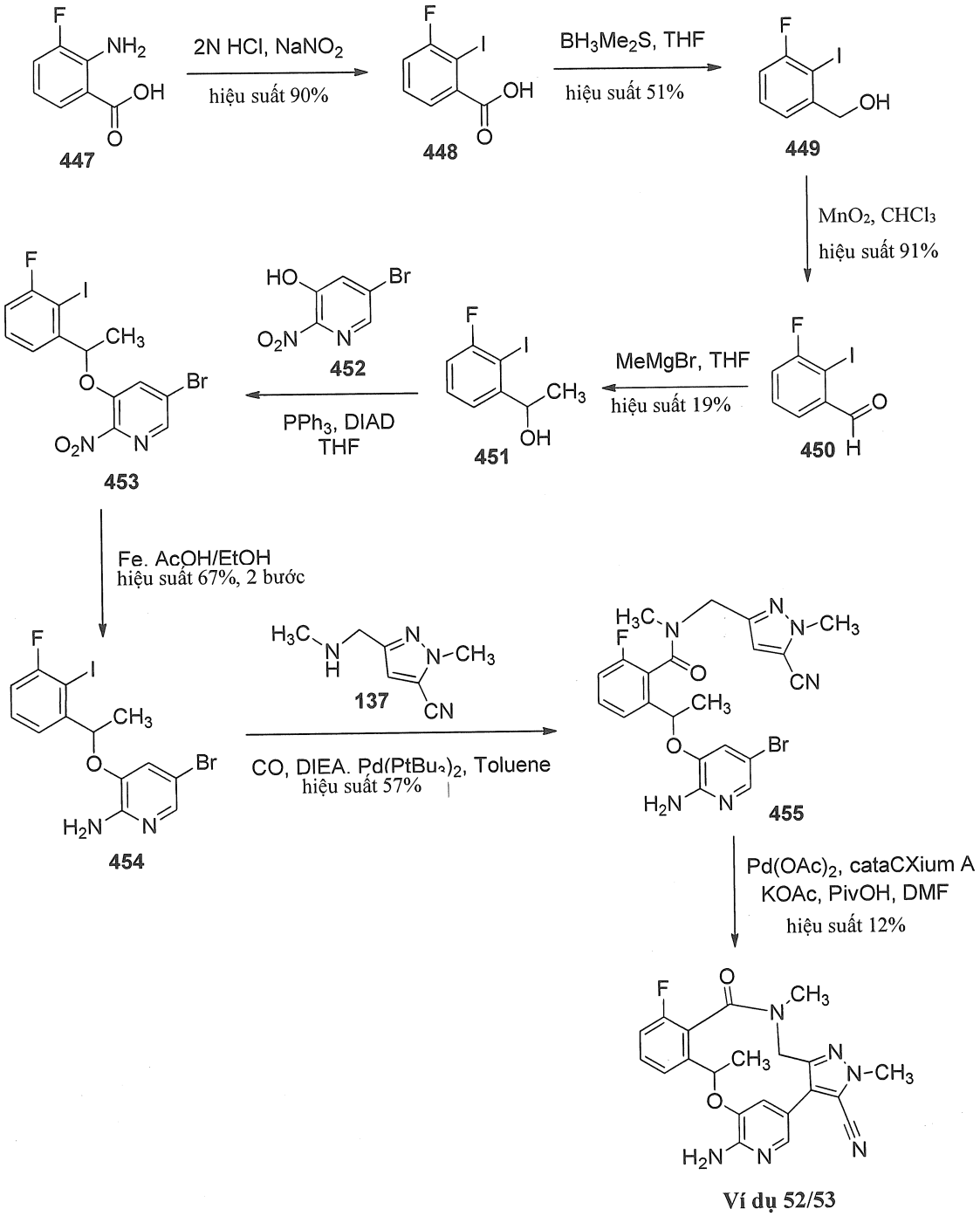
Bước 1:

Hợp chất có công thức **126** (442mg, 1,01mmol), hợp chất có công thức **178** (197mg, 1,01mmol), DIPEA (0,704ml, 4,04mmol), Pd $(P^tBu_3)_2$ (52,7mg, 0,101mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn chứa hợp chất có công thức **446** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS APCI m/z 497 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **446** (440mg, 0,886mmol), KOAc (435mg, 4,43mmol), axit pivalic (22,9mg, 0,222mmol) được kết hợp trong DMF (9ml) và dung dịch được thổi sạch bằng nitơ. $Pd(OAc)_2$ (20mg, 0,089mmol) và cataCXium A (65,4mg, 0,177mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 120°C trong 60 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC đảo pha thu được hợp chất trong ví dụ **51** (5,2mg, 2%) dưới dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1 H), 7,51 (dd, J = 2,5, 10,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,14 (dt, J = 2,5, 8,6 Hz, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 5,99 - 5,85 (m, 1 H), 4,36 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 416 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-14-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 52 và 53)



Ví dụ 52/53

Bước 1:

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **447** (2,5g, 166mmol) trong dung dịch HCl 2N (32ml) được bổ sung dung dịch chứa $NaNO_2$ (1,14g, 16,1mmol) trong 16ml nước, giữ nhiệt độ bên trong ở 0-5°C. Sau khi bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Tiếp đó, dung dịch

này được bổ sung nhỏ giọt (giữ T bên trong <10°C) vào hỗn hợp chứa KI (5,35g, 32,2mmol) và CuI (1,54g, 8,06mmol) trong nước (16ml). Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và chất rắn thu được được tạo huyền phù đặc trong MTBE và được gia nhiệt tới 40°C trong 1 giờ. Tiếp đó, chất rắn được lọc lần nữa, và nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **448** (3,86g, 90%) dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 13,51 (br. s., 1 H), 7,53 - 7,44 (m, 2 H), 7,43 - 7,32 (m, 1 H).

Bước 2:

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **448** (3,8g, 14mmol) trong THF (30ml) được bổ sung BH_3 Me_2S (28,6mL, 1M trong THF, 28,6mmol). Bể nước đá được loại bỏ và dung dịch được gia nhiệt tới 60°C trong ba giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, và được làm ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2x), và các chất hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-50% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **449** (1,82g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (dt, J = 5,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,53 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 5,0 Hz, 2 H).

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **449** (1,82g, 7,22mmol) trong $CHCl_3$ (40ml) được bổ sung MnO_2 hoạt hóa (3,77g, 43,3mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 50°C qua đêm, lọc qua bộ lọc thủy tinh, và cô để thu được hợp chất có công thức **450** (1,65g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 10,00 (s, 1 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,56 (m, 2 H).

Bước 4:

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa hợp chất có công thức **450** (1,65g, 6,6mmol) trong THF (33ml) được bổ sung MeMgBr (6,6ml, 3M trong dietyl ete, 19,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ, được làm ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và tiếp đó chiết bằng EtOAc (2x). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thành gôm màu nâu cam. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-25% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **451**

(330mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,34 (m, 2 H), 7,13 (dt, J = 1,8, 7,9 Hz, 1 H), 5,49 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,90 - 4,81 (m, 1 H), 1,27 (d, J =6,3 Hz, 3 H).

Bước 5:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **452** (302mg, 1,38mmol) và hợp chất có công thức **451** (333mg, 1,25mmol) trong THF (6ml) được bổ sung dung dịch chứa PPh_3 (410mg, 1,56mmol) và DIAD (330mg, 1,56mmol) trong THF (6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-25% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **453** (379mg, 69%) dưới dạng chất rắn không màu. Nguyên liệu chứa 10-15% DIAD đã được khử, nhưng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,48 (dt, J = 5,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 5,92 (q, J = 6,3 Hz, 1 H), 1,61 (d, J = 6,3 Hz, 3 H).

Bước 6:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **453** (379mg, 0,811mmol) và sắt (453mg, 8,11mmol) trong AcOH/EtOH (5,4mL/5,4ml) được gia nhiệt tới 80°C. Phản ứng kết thúc sau 1,5 giờ. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng Na_2CO_3 rắn, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2x), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-50% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **454** (235mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 1 H), 7,32 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (dt, J = 1,5, 8,1 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 5,54 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 1,56 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). LCMS m/z 436/438 $[M+H]^+$.

Bước 7:

Hợp chất có công thức **454** (230mg, 0,526mmol), hợp chất có công thức **137** (103mg, 0,552mmol), DIEA (0,366ml, 2,1mmol), $Pd(P^tBu_3)_2$ (27,6mg, 0,053mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chứng minh là chưa kết thúc, và $Pd(P^tBu_3)_2$ (27,6mg, 0,053mmol) lại được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 85°C

dưới áp suất 4 bar (400KPa) CO trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-75% EtOAc/heptan, tiếp đó, 0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **455** (198mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

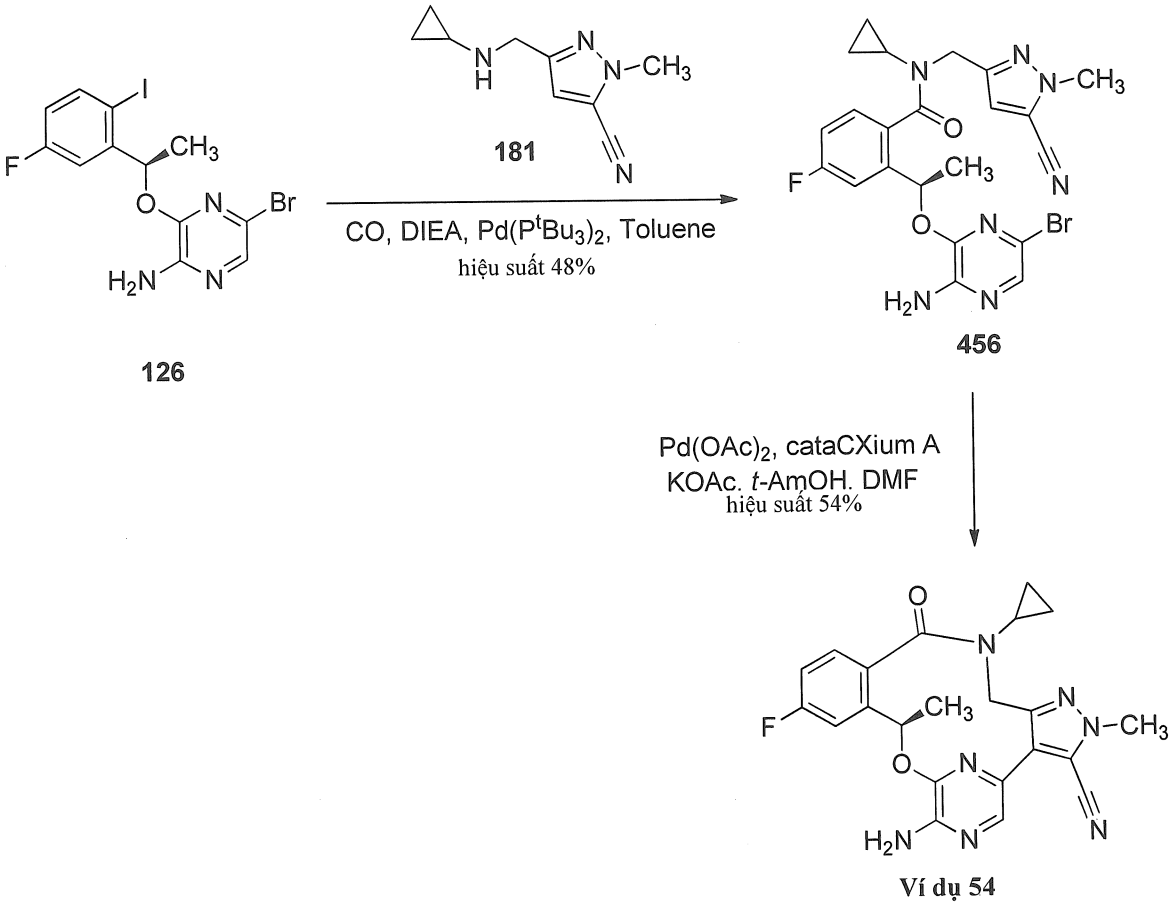
Bước 8:

Hợp chất có công thức **455** (198mg, 0,406mmol), KOAc (199mg, 2,03mmol), axit pivalic (10,5mg, 0,102mmol) được kết hợp trong rượu t-amylic (6,44ml) và nước (7,3µL). Dung dịch được thổi sạch bằng nitơ. $Pd(OAc)_2$ (5,6mg, 0,025mmol) và cataCXium A (18,9mg, 0,0510mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 150°C trong 60 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trong ví dụ **52** và **53** dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh (20mg, 12%), các chất này được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R,R*) (cột 4,6mm x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 20% MeOH trong CO_2 giữ ở 25°C ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 1,28 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 1,78 phút.

Ví dụ 52 (Đỉnh 1): 5,56mg, >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 8,3%. ^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,46 (m, 3 H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,55 (q, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* =14,1 Hz, 1 H), 4,24 - 4,16 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53 (Đỉnh 2): 5,06mg, 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hiệu suất 7,6%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 - 7,55 (m, 2 H), 7,54 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,55 (q, *J* = 6,1Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 4,24 - 4,15 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 1,67 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H). LCMS ES *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-16-xyclopropyl-12-flo-2,10-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 54)



Bước 1:

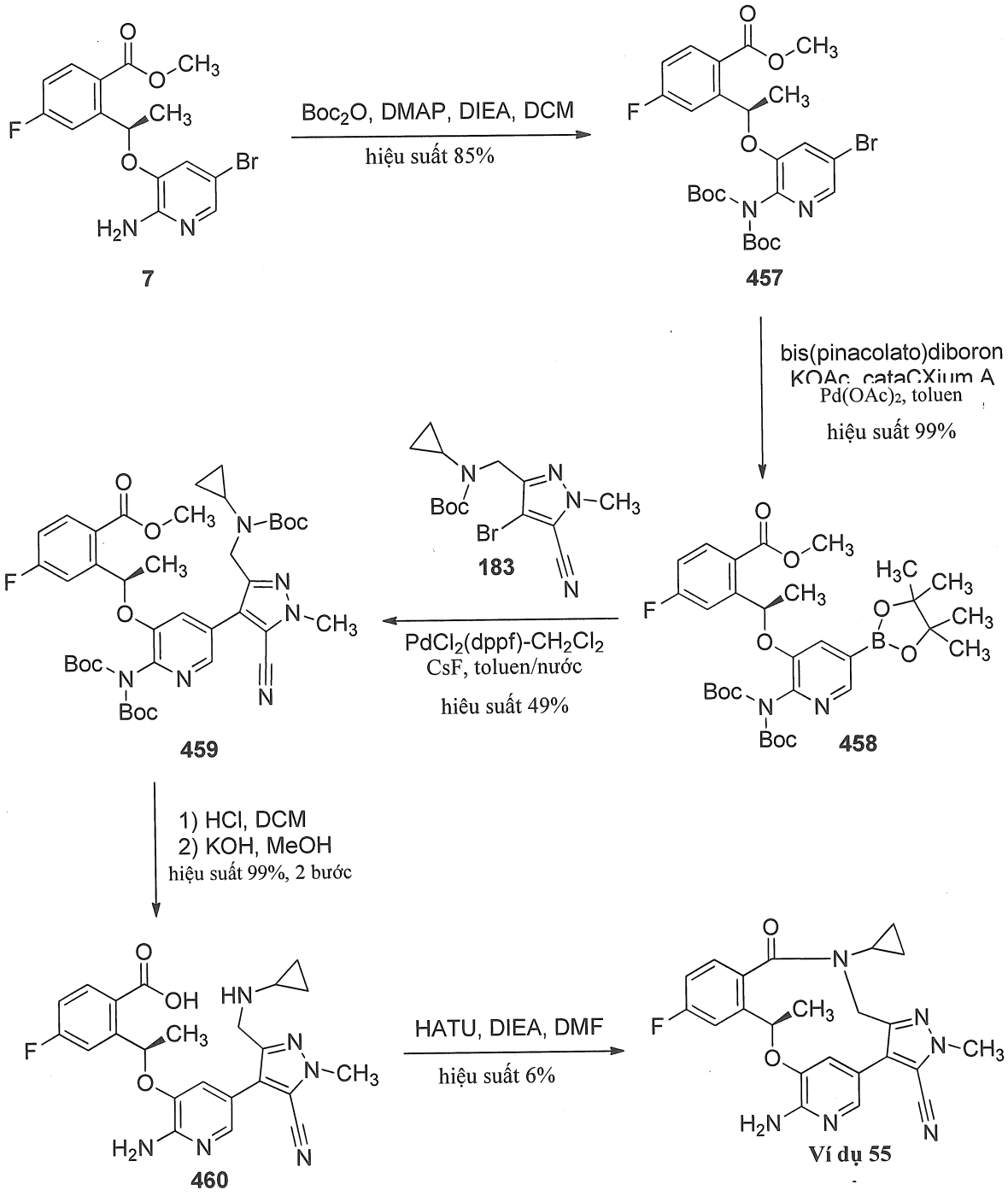
Hợp chất có công thức **126** (300mg, 0,685mmol), hợp chất có công thức **181** (146mg, 0,685mmol), DIEA (0,597ml, 3,42mmol), Pd (P^tBu_3)$_2$ (36mg, 0,069mmol) được hòa tan trong toluen (20ml) trong bình bằng thép không gỉ. Bình phản ứng này được gia áp đến áp suất 4 bar (400KPa) CO, và được gia nhiệt tới 85°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được sắc ký cột trên silicagel (0-75% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **456** (168mg, 48%) dưới dạng chất rắn dạng kem. ^{1}H NMR (400 MHz ,80°C, DMSO-d_6) δ□ 7,63 - 7,50 (m, 2 H), 7,47 - 7,36 (m, 1 H), 7,14 (dt, J = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,41 (br. s., 2 H), 6,17(d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,74 - 4,48 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,83 (br. s., 1 H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,57 (br. s., 4 H).

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **456** (165mg), axit pivalic (9,9mg, 0,096mmol) và KOAc (158mg, 1,6mmol) trong *t*-AmOH (8,68ml) với 1 giọt nước

được bổ sung vào được thổi bằng nitơ trong 10 phút. CataCXium A (35,5mg, 0,096mmol) và $Pd(OAc)_2$ (10,8mg, 0,048mmol) được bổ sung vào, và ampun được gia nhiệt tới 140°C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được tạo huyền phù đặc trong nước, lọc và làm khô trong tủ chân không để thu được hợp chất trong **Ví dụ 54** (75mg, 54%) dưới dạng chất rắn dạng kem. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,5, 10,1 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,12 (dt, J = 2,6, 8,5 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,16 - 6,05 (m, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 1 H), 4,22 - 4,15 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,16 - 2,06 (m, 1 H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,11 -1,00 (m, 1 H), 0,97 - 0,84 (m, 1 H), 0,81 - 0,71 (m, 1 H), 0,70 - 0,61 (m, 1 H). LCMS APCI m/z 434 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-16-xyclopropyl-12-flo-2,10-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 55)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 7 (30g, 81,3mmol) trong DCM (325ml) được bổ sung DIEA (42,5ml, 244mmol), DMAP (1,99g, 16,3mmol) và $(Boc)_2O$ (53,2g, 244mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, và tiếp đó được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-25% EtOAc/heptan) thu được hợp chất có công thức **457** (39,3g, 85%) dưới dạng gôm nhớt. ^1H NMR (400 MHz, 30 °C, DMSO-

d6) δ□ 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 5,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 2 H), 6,38 -6,26 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,38 (s, 18 H). LCMS APCI *m/z* 469 $[M - Boc]^+$.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **457** (22g, 39mmol), bis(pinacolato)dibo (10,8g, 42,5mmol) và KOAc (11,4g, 116mmol) trong toluen (260ml) được sục khí nitơ trong 30 phút trước khi bổ sung cataCXium A (1,43g, 3,86mmol) và $Pd(OAc)_2$ (434mg, 1,93mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 100°C bằng cách sử dụng bể dầu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, và pha loãng bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM) thu được hợp chất có công thức **458** (24,9g, 99%) dưới dạng gôm nhớt màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ□ 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 2 H), 6,38 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 1,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 18 H), 1,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 12 H).

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **458** (684mg, 0,887mmol), hợp chất có công thức **183** (315mg, 0,887mmol), và xesi florua (404mg, 2,66mmol) trong toluen/nước (6mL/0,2ml) được rửa bằng nitơ. $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (73mg, 0,089mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (0-50% EtOAc/heptan) thu được hợp chất có công thức **459** (332mg, 49%) dưới dạng chất rắn dạng thủy tinh. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ□ 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 2,8, 10,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 2 H), 6,35 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,36 - 4,26 (m, 1 H), 4,18 - 4,10 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H), 1,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,43 (s, 18 H), 1,30 (s, 9 H), 0,61 - 0,35 (m, 4 H).

Bước 4:

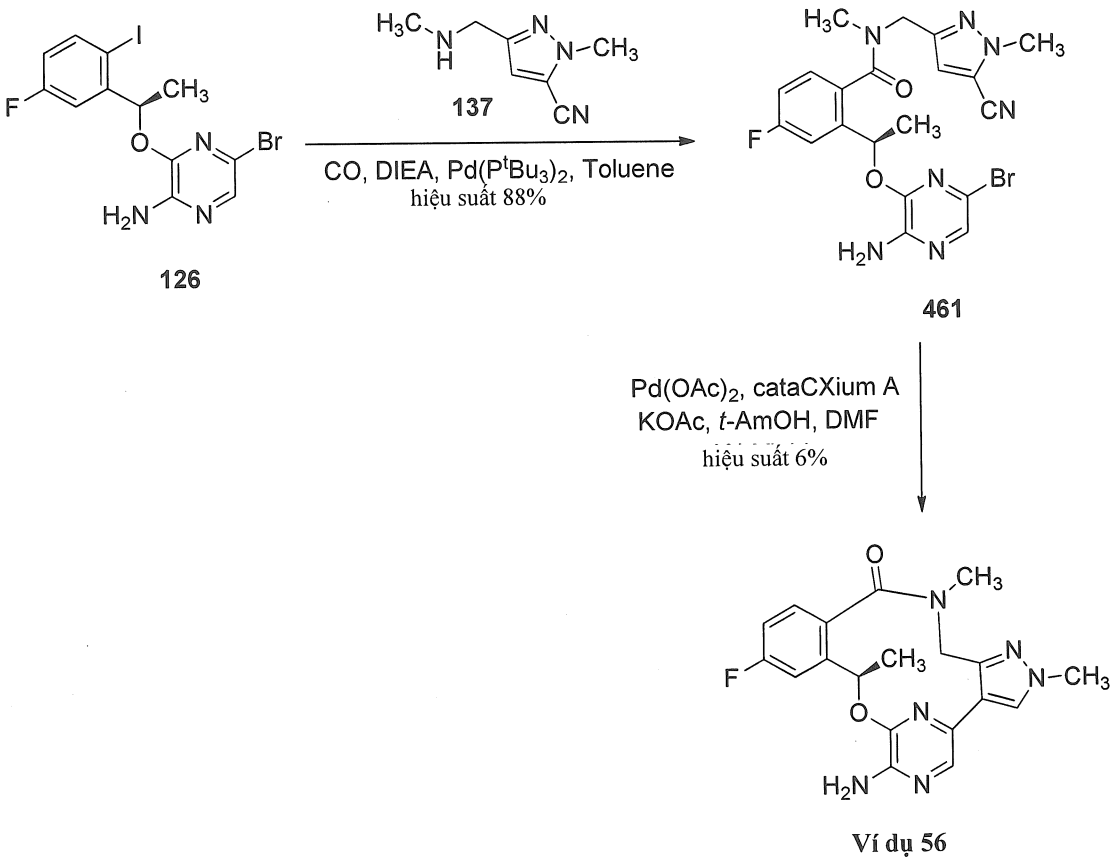
Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức **459** (330mg, 0,431mmol) trong DCM (2,16ml) được bổ sung HCl (2,16ml, 4M trong dioxan, 8,63mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ,

tiếp đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (2ml), và KOH (0,242g, 4,31mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 48 giờ. Sau khi được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cô HCl. Chất rắn được lọc, và nước lọc được cô và làm khô trong tủ chân không. Cặn này được hòa tan trong metanol, được lọc lần nữa, cô và làm khô để thu được hợp chất có công thức **460** (272mg, 99%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS APCI *m/z* 451 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa HATU (186mg, 0,474mmol) trong DMF (8,5ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **460** (200mg, 0,431mmol) và DIEA (375µL, 2,16mmol) trong DMF (8,5ml). Khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 14 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được cô, và phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (25-100% EtOAc/heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô, và tạo huyền phù đặc trong nước. Chất rắn được lọc, và làm khô trong tủ chân không qua đêm để thu được hợp chất có công thức **Ví dụ 55** (11mg, 6%) dưới dạng chất rắn dạng kem. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ□ 7,60 (dd, J = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (dt, J = 2,5, 8,4Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 5,86 - 5,70 (m, 1 H), 4,47 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,06 - 3,98 (m, 4 H), 2,40 - 2,23 (m, 1 H), 1,69 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,08 (m, 1 H), 0,99 - 0,87 (m, 1 H), 0,79 (td, J = 7,2, 14,5 Hz, 1 H), 0,75 - 0,64 (m, 1 H). LCMS APCI *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2*H*-8,4-(azeno) pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 56)



Bước 1:

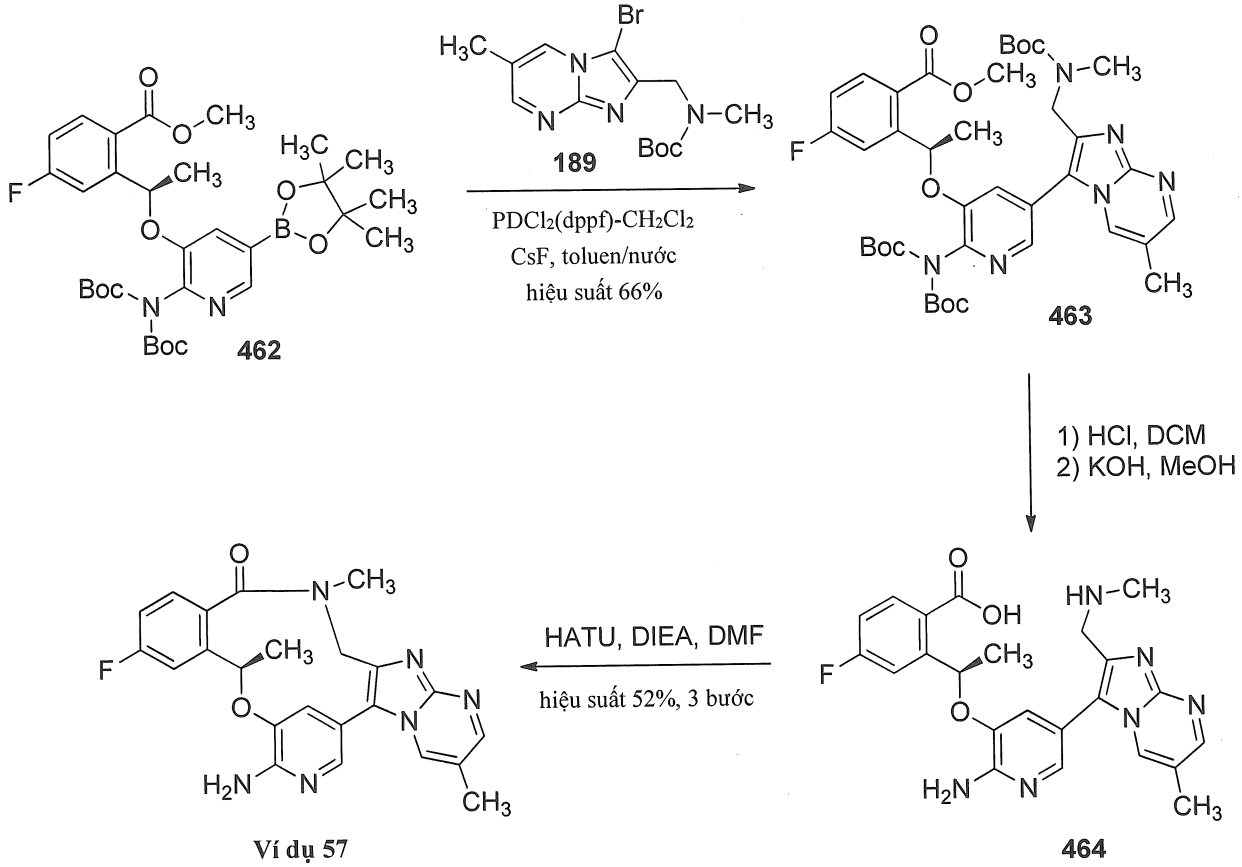
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **126** (8,5g, 19mmol), hợp chất có công thức **137** (3,69g, 19,8mmol), DIEA (13,5ml, 77,6mmol) và $Pd(P^tBu_3)_2$ (1,01g, 1,94mmol) trong toluen (320ml) được gia nhiệt tới 85°C dưới áp suất CO 4 bar (400KPa) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-60% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **461** (8,25g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS APCI *m/z* 488/490 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **461** (10,23g, 20,95mmol), KOAc (10,3g, 105mmol), cataCXium A (968mg, 2,62mmol), và $Pd(OAc)_2$ (294mg, 1,31mmol) được kết hợp với rượu t-amylic (300ml) trong bình bằng thép không gỉ 500ml. Hỗn hợp phản ứng này được gắn kín, và được gia nhiệt tới 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và bình được mở. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (1-6% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trong **Ví dụ 56** (415mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s,

1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 6,97 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H), 6,07 (dd, *J* = 6,57, 1,77 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,60 (d, *J* = 13,39 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J* = 13,14 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,38 (d, *J* = 12,38 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 383 $[M+H]^+$.

Điều chế (5*R*)-8-amino-3-flo-5,14,19-trimetyl-18,19-dihydro-7,11-(meteno)-pyrimido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-20(5*H*)-on (Ví dụ 57)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **462** (489mg, 0,56mmol), hợp chất có công thức **189** (197mg, 0,56mmol), xesi florua (253mg, 1,66mmol) được kết hợp trong toluen/nước (3,7mL/370µL), và nitơ được thổi qua hỗn hợp. $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (45,7mg, 0,056mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) lọc và cô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) thu được hợp chất có công thức **463** (280mg, 66%) dưới dạng gôm nhớt. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ□ 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,97 (dd, *J* = 6,2, 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,41 - 6,30 (m,1H), 4,45 -

4,25 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 18H), 1,30 (br. s., 9H).

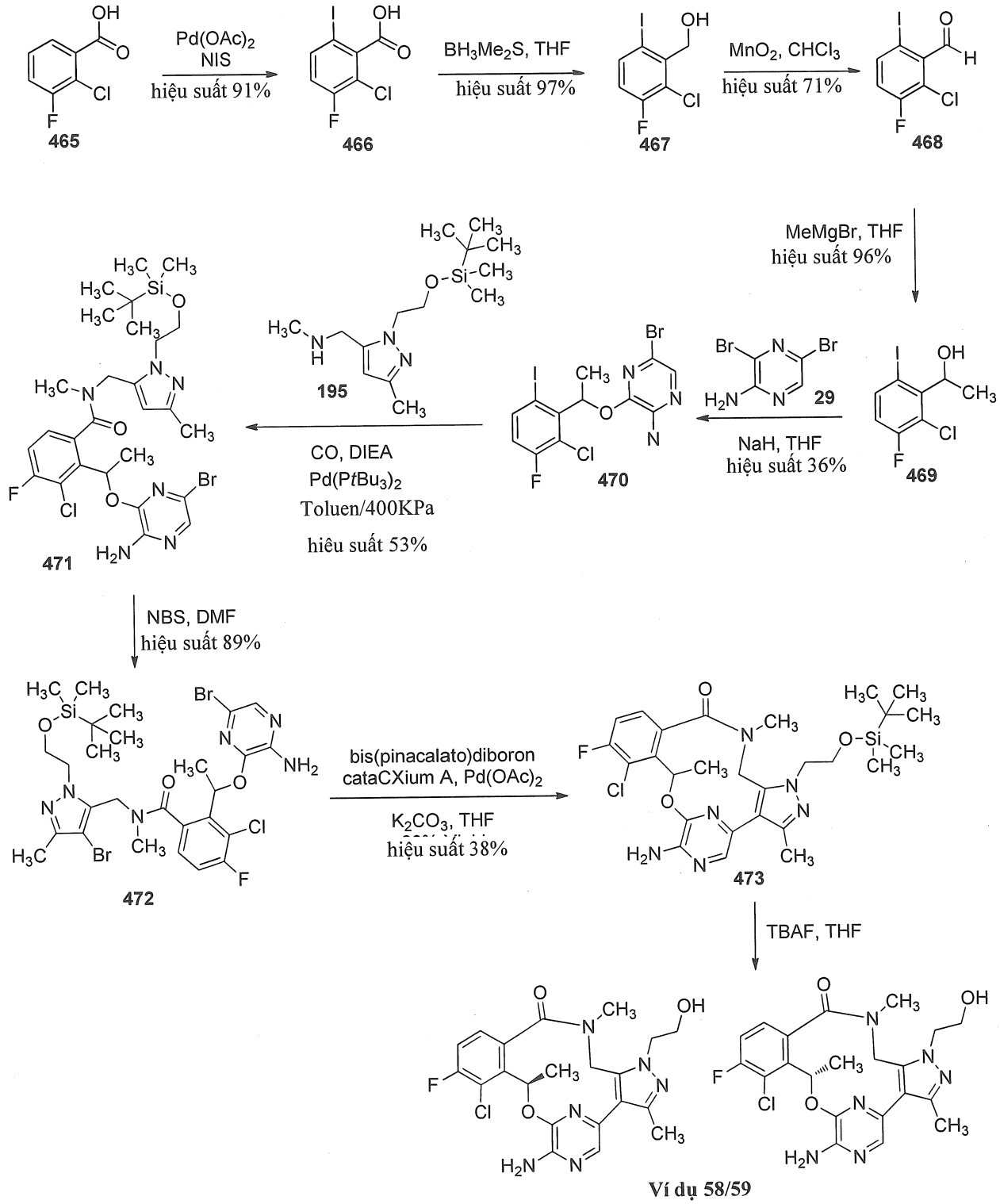
Bước 2:

Hợp chất có công thức **463** (280mg, 0,37mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), và HCl (2ml, 4M trong dioxan, 7,32mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 38 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, phần cặn được hòa tan trong metanol (2ml), và KOH (0,205g, 3,66mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 60°C trong 6 giờ, làm nguội và được trung hòa bằng cô HCl. Chất rắn được lọc, và nước lọc được cô, và làm khô qua đêm trong tủ chân không để thu được hợp chất có công thức **307** dưới dạng chất rắn màu nâu cam, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3:

Dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa HATU (158mg, 0,403mmol) trong DMF (7,3ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **464** (165mg, 0,366mmol) và DIEA (0,319ml, 1,83mmol trong DMF (7,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3x), dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (3x), nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (25-100% EtOAc/heptan, tiếp đó là 0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trong **Ví dụ 57** (83mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (dd, J = 1,2, 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,6, 10,3 Hz, 1H), 7,47(dd, J = 5,8, 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 4,50 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (d, J=6,2 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 433 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-11-clo-12-flo-1-(2-hydroxyetyl)-3,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on/(10*S*)-7-amino-11-clo-12-flo-1-(2-hydroxyetyl)-3,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 58 và 59)



Bước 1:

$Pd(OAc)_2$ (642mg, 2,86mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất có công thức **465** (4,99g, 28,61mmol) và NIS (7,08g, 31,5mmol) trong DMF (143ml). Dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, pha loãng bằng EtOAc, và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3x), nước muối (2x) và làm khô (Na_2SO_4). Dung dịch được lọc, cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **466** (7,9g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (dd, J = 4,58, 8,74 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,56 Hz, 1H).

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **466** (7,26g, 24,16mmol) trong THF khan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa BH_3•SMe_2 (5,32ml, 10M trong THF, 53,2mmol) ở 0°C dưới nitơ. Sau khi bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và tiếp đó, được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **467** (6,7g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, *J* = 5,07, 8,74 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,50 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 6,97 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 7,03 Hz, 1H).

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **467** (6,67g, 23,35mmol) trong CHCl3 (60ml) được bổ sung MnO_2 hoạt hóa (135g, 140mmol), và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu (70°C) trong 18 giờ. Phản ứng này chưa kết thúc, và một phần MnO_2 nữa (9g) và $CHCl_3$ (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, lọc, và chất rắn được rửa bằng DCM. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-20% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **468** (4,73g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,13 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 4,77, 8,68 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,44 Hz, 1H).

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **468** (4,72g, 16,59mmol) trong THF khan (70ml) được bổ sung MeMgBr (6,08ml, 3M trong dietyl ete, 18,3mmol) ở 0°C dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **469** (4,8g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, J = 5,26, 8,68 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 8,50 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 6,97, 8,93 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,62 (d, J = 6,85 Hz, 3H).

Bước 5:

Dung dịch chứa rượu có công thức **469** (4,76g, 15,85mmol) trong THF (16ml) được bổ sung NaH (697mg, 17,4mmol, độ phân tán 60%). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, và tiếp đó là pyrazin có công thức **29** (3,81g, 15,1mmol) được bổ sung vào dưới dạng chất rắn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Nghiền với dietyl ete thu được hợp chất có công thức **470** (2,8g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Nước cái được kết hợp, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-20% EtOAc/heptan). Nghiền phân đoạn chứa sản phẩm với dietyl ete thu được lượng thứ hai của hợp chất có công thức **470** (2,7g, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,86 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 6,47-6,60 (m, J = 6,10 Hz, 1H), 4,91 (br. s., 2H), 1,80 (d, J = 6,82 Hz, 3H).

Bước 6:

Hợp chất có công thức **470** (2,97g, 6,29mmol), pyrazol **195** (1,87g, 6,61mmol), DIEA (4,39ml, 25,2mmol), và $Pd(P^tBu_3)_2$ (161mg, 0,315mmol) được kết hợp trong toluen (63ml) trong bình bằng thép không gỉ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 85°C dưới áp suất CO 4 bar (400KPa) trong 16 giờ. Tiếp đó, bình này được để nguội, và hỗn hợp phản ứng này được lọc. Nước lọc được cô, và phần cặn được sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **471** (2,2g, 53%) dưới dạng gôm nhớt. LCMS APCI *m/z* 655/660 $[M+H]^+$.

Bước 7:

Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất có công thức **471** (500mg, 0,762mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung NBS (137mg, 0,762mmol). Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **472** (498mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS APCI *m/z* 737/740 $[M+H]^+$.

Bước 8:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **472** (400mg, 0,544mmol), bis(pinacalato)dibo (414mg, 1,63mmol) trong THF (5,5ml) được bổ sung K_2CO_3 khan (376mg, 2,72mmol). Hệ này được phun rửa bằng nitơ, và cataCXium A (50,3mg, 0,136mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là $Pd(OAc)_2$ (15,3mg, 0,068mmol). Hỗn hợp phản ứng này được phun rửa lần nữa, và khuấy ở 80°C trong 7 giờ. Phản ứng này kết thúc 50%, và một phần $Pd(OAc)_2$ nữa (15,3mg, 0,068mmol) được bổ sung vào, tiếp đó phun rửa bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 5 giờ nữa. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được lọc, cô, và phần cặn được sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **473** (120mg, 38%, độ tinh khiết 80%) dưới dạng gôm màu vàng. Nguyên liệu này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LCMS APCI *m/z* 575/578 $[M+H]^+$.

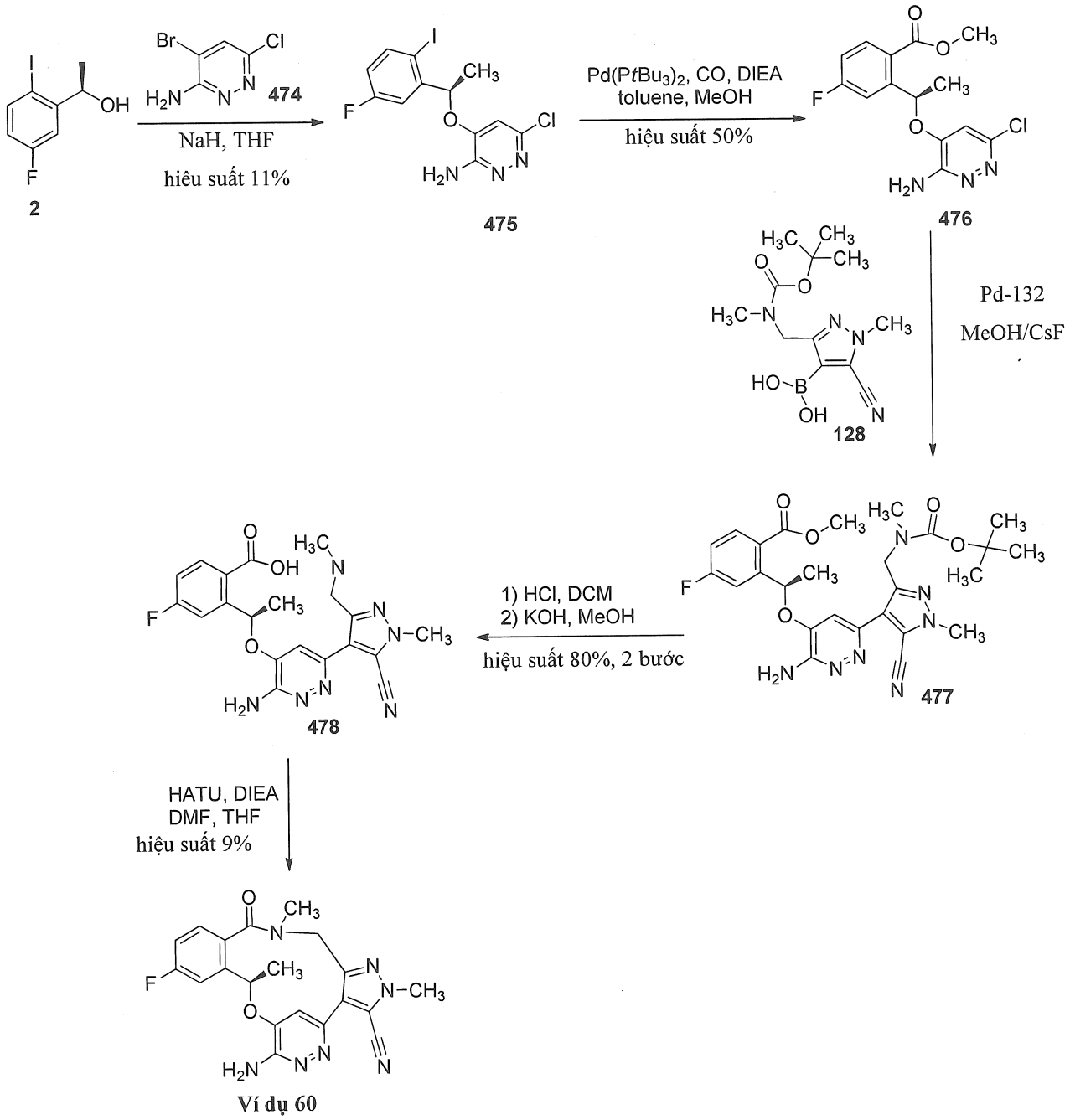
Bước 9:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **473** (120mg, 0,209mmol) trong THF (5ml) được bổ sung TBAF (0,209ml, 1M trong THF, 0,209mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ và cô. Phần cặn được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được 155mg nguyên liệu tinh khiết 80% dưới dạng hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R, R*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 40% MeOH trong CO_2 giữ ở 25°C ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 2,62 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 3,61 phút.

Ví dụ 58 (Đỉnh 1): 13,7mg, >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-), hiệu suất 13%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ 7,58 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,08-6,16 (m, J = 7,00 Hz, 1H), 4,78-4,89 (m, 1H), 4,60 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 4,14-4,40 (m, 3H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (d, J = 6,97 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 461/464 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59 (Đỉnh 2): 13,9mg, 97% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+), hiệu suất 13%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (s, 1H), 7,35-7,49 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,12 (q, J = 6,72 Hz, 1H), 4,78-4,91 (m, 1H), 4,60 (d, J = 14,43 Hz, 1H), 4,15-4,38 (m, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 4,03, 7,46 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (d, J = 6,85 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 461/464 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,6,11]benzoxatriazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 60)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **2** (2,55g, 9,6mmol) trong THF (50ml) ở 0°C được bổ sung NaH (384mg, 9,6mmol, độ phân tán 60%). Sau khi được khuấy ở 0°C trong 30 phút và được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, pyridazin có công thức **474** (2g, 9,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp màu nâu sẫm được khuấy ở 75°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và phần cặn được cho vào DCM. Các chất hữu cơ

được lọc, cô, và phần cặn được tinh chế bằng hai lần sắc ký cột trên silicagel (10-100% EtOAc/heptan, tiếp đó là 10-75% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **475** (451mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (dd, 1 H) 7,44 (dd, *J*=10,11, 3,03 Hz, 1 H) 7,02 (td, *J*=8,46, 3,03 Hz, 1 H) 6,62 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 5,40 - 5,72 (m, 1 H) 1,57 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H).

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **475** (756mg, 1,92mmol) và DIEA (1,27ml, 7,3mmol) trong toluen (18ml) và metanol (4ml) trong bình bằng thép không gỉ được bổ sung $Pd(P^tBu_3)_2$ (47mg, 0,09mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 85°C dưới áp suất CO 4 bar (400KPa) trong 16 giờ. Phần cặn được cô, và được sắc ký cột trên silicagel (10-75% EtOAc/heptan). Phân đoạn chứa sản phẩm được nghiền với MTBE, và lọc. Chất rắn được rửa bằng MTBE ấm. Làm bay hơi nước lọc thu được hợp chất có công thức **476** (314mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (dd, 1 H) 7,59 (dd, *J*=10,36, 2,78 Hz, 1 H) 7,30 (td, *J*=8,46, 2,78 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 6,35 (q, *J*=5,98 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 1,62 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H).

Bước 3:

Dung dịch metanol chứa hợp chất có công thức **476** (9ml, 1,3mmol) được bổ sung hợp chất có công thức **128** (204mg, 0,626mmol) và CsF (400mg, 2,6mmol). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được loại khí, và Pd-132 (22mg, 0,031mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong lò vi sóng trong 30 phút. LCMS cho thấy sự tiêu thụ axit boronic, nhưng phản ứng này chưa kết thúc. Lượng nữa của dung dịch axit boronic (2ml, 0,288mmol), xesi florua (400mg, 2,6mmol) và Pd-132 (22mg, 0,031mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 120°C trong lò vi sóng trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc/nước muối, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (10-100% EA/heptan tiếp đó là 5% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất có công thức **477** (128mg, 38%) dưới dạng chất rắn giống bọt sau khi nghiền với MTBE. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 7,97 (dd, *J*=8,69, 5,92 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=10,32, 2,77 Hz, 1 H) 7,23 (td, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,39 - 6,54 (m, 1 H)

6,30 (s, 2 H) 4,48 - 4,62 (m, 1 H) 4,36 (d, *J*=15,86 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 1,69 (d, *J*=6,29 Hz, 3 H) 1,26 (s, 9 H).

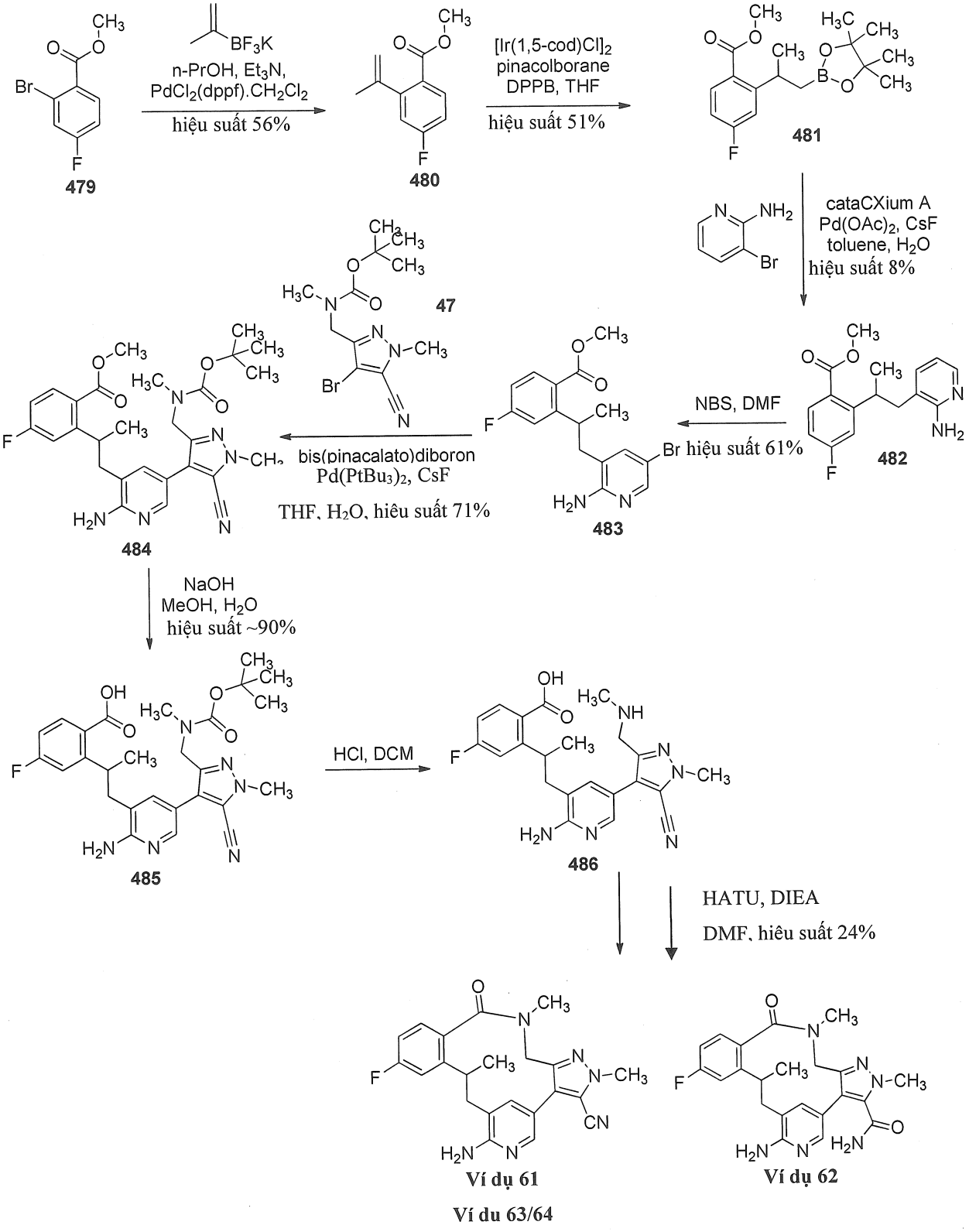
Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **477** (155mg, 0,287mmol) trong DCM (1,5ml) được bổ sung HCl (1,5ml, 4M trong dioxan, 6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, và cô. Phần cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với MTBE, cô, và làm khô ở 50°C trong tủ chân không trong 1 giờ. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (3ml), và KOH (136mg, 2,41mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 50°C trong 8 giờ. Huyền phù được làm nguội, và được trung hòa bằng HCl 6N. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và nước lọc được cô. Phần cặn được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen, cô và làm khô ở 50°C trong tủ chân không để thu được hợp chất có công thức **478** (122mg, độ tinh khiết 70-80% bằng LCMS) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Bước 5:

Dung dịch chứa HATU (158mg, 0,402mmol) trong DMF (7ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **478** (122mg, 0,287mmol) và DIEA (0,3ml, 1mmol) trong DMF/THF (7mL/1,4ml). Việc bổ sung mất 50 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch NaHCO3 bão hòa (400ml), và lọc. Nước lọc được chiết bằng EtOAc (3x), và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (2x), và nước muối. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% MeOH/DCM:EtOAc 1:1) để thu được hợp chất trong **Ví dụ 60** (10mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,68 (m, 2 H) 7,15 - 7,31 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,49 (br. s., 2 H) 5,61 - 5,88 (m, 1 H) 4,50 (d, *J* = 14,43 Hz, 1 H) 4,29 (d, *J* = 14,55 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 1,71 (d, *J* = 5,75 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 408 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahydro-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-*d*][2,8]benzodiazaxyclotetradexin-3-carbonitril/ 7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahydro-8,4-(meteno)pyrazolo[3,4-*d*][2,8]benzodiazaxyclotetradexin-3-carboxamit (Ví dụ 61 và 62)



Bước 1:

Trietylamin (13ml, 9,44g, 93,3mmol), kali isopropenyltrifloborat (18,0g, 121,6mmol) và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (1,38g, 1,70mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **479** (21,8g, 93,6mmol) trong *n*-propanol (640ml) và hỗn

hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 17 giờ. Phân tích TLC (10% 2-butanon trong heptan) cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,69g, 0,84mmol) được bổ sung vào và tiếp tục gia nhiệt trong 4 giờ nữa. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô đến ~100ml trong chân không và pha loãng bằng EtOAc (400ml) trước khi được rửa bằng 1M HCl (250ml) và nước muối (250ml). Dung dịch nước rửa kết hợp được chiết bằng EtOAc (100ml) và phần này được rửa bằng nước muối (75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu sẫm. Tinh chế bằng sắc ký cột (1500ml silic oxit, 4% EtOAc trong heptan) thu được sản phẩm mong muốn (8,63g, 47%) dưới dạng chất lỏng không màu, có lẫn metyl 4-flobenzoat (<10%), và hỗn hợp chứa sản phẩm mong muốn và nguyên liệu ban đầu (5,05g) còn lẫn metyl 4-flobenzoat. Tinh chế tiếp bằng sắc ký cột (500ml silic oxit, 4% EtOAc trong heptan) thu được 1,60g (9%) sản phẩm mong muốn có lẫn metyl 4-flobenzoat (<10%). Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng cách chưng cất Kugelrohr, loại bỏ phần cất ngọn (70°C, 4mmHg), và tiếp đó tăng nhiệt độ tới 95°C để kết hợp hợp chất có công thức **480** (hiệu suất kết hợp 95%) chứa <5% metyl 4-flobenzoat. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H) 6,99 (ddd, J = 8,6, 8,0, 2,6 Hz, 1H) 6,93 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H) 5,12 (p, J = 1,6 Hz, 1H) 4,85 (dq, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H) 3,85 (s, 3H) 2,07 (t, J = 1,2 Hz, 3H). LCMS *m/z* 195 $[M+H]^+$.

Bước 2:

$[Ir(1,5\text{-cod})Cl]_2$ (751mg 1,11mmol) và DPPB (944 mg 2,21mmol) được khuấy trong THF (100ml) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút để thu được dung dịch màu vàng trong. Hợp chất có công thức **480** (8,6g, 44,28mmol) trong THF (10ml) được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy trong 10 phút. Pinacolboran (7,95ml, 53,1mmol) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, và dung dịch màu vàng đục được khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% DCM/heptan) để thu được hợp chất có công thức **481** dưới dạng dầu không màu (7,2g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, J = 8,68, 6,11 Hz,1H) 7,10 (dd, J = 10,70, 2,63 Hz,1H) 6,87 (dt, J= 1,00 Hz,1H) 3,84 - 3,99 (m, 4H)1,29 (d, J = 1,00 Hz,3H), 1,13 (d, J=1,00 Hz,14H). LCMS APCI *m/z* 323 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **481** (5,7g, 17,69mmol) và 2-amino-3-brompyridin (6,12g, 35,40mmol) trong toluen (300ml) và nước (60ml) được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (248mg, 1,11mmol) và cataCXium A (793mg, 2,21mmol), tiếp đó là CsF (6,72g, 44,20mmol). Hỗn hợp phản ứng hai pha được khuấy ở 120°C trong 48 giờ. LCMS cho thấy chỉ chuyển hóa 20% thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp nước được chiết tiếp bằng DCM, và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-75% DCM/heptan) để thu được hợp chất có công thức **482** dưới dạng dầu màu nâu (401mg, 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (dd, *J* = 5,01,1,71 Hz,1H) 7,91 (dd, *J* = 8,80, 6,11 Hz,1H) 7,15 - 7,23 (m,2H) 6,97 (ddd, *J* = 8,68, 7,70, 2,57 Hz,1H) 6,58 (dd, *J* = 7,21,5,01 Hz, 1H) 5,21 (brs.,2H) 4,04-4,17 (m,1H) 3,90 (s, 3H) 3,01 (dd, *J* = 13,88, 4,34 Hz,1H) 2,33 (dd, *J*= 13,88, 11,07 Hz,1H) 1,16 (d, *J* = 6,85 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 323 $[M+H]^+$. LCMS APCI *m/z* 289 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Hợp chất có công thức **482** (720mg, 2,50mmol) được khuấy trong DMF (20ml) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. NBS (494mg, 2,75mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-75% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **483** dưới dạng dầu màu nâu (558mg, 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 2,32 Hz,1H) 7,93 (dd, *J* = 8,80, 6,11 Hz,1H) 7,33 (d, *J* = 2,32 Hz,1H) 7,17 (dd, *J* =10,39, 2,57 Hz,1H) 6,98 (ddd, *J* = 8,68, 7,70, 2,57 Hz,1H) 5,34 (brs.,2H) 4,08 (m, *J* = 1,50 Hz,1H) 3,91(s, 3H) 3,00 (dd, *J* =13,94, 4,16 Hz, 1H) 2,27 (dd, *J* = 13,82, 11,37 Hz,1H) 1,17 (d, *J* = 6,85 Hz,3H). LCMS APCI *m/z* 366/368 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Hợp chất có công thức **483** (478mg, 1,30mmol), hợp chất có công thức **47** (857mg, 2,60mmol), bis(pinacalato)dibo (1g, 3,91mmol) xesi florua (989mg, 6,51mmol) và $Pd(P^tBu_3)_2$ (33,9mg, 0,065mmol) được kết hợp trong THF/nước (70 mL/7ml) và hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và phần cặn

được hòa tan trong EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được dầu màu vàng. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **484** dưới dạng dầu màu vàng (495mg, 71%). LCMS APCI *m/z* 537 $[M+H]^+$.

Bước 6:

Hợp chất có công thức **484** (495mg, 0,922mmol) và natri hydroxit (192mg, 4,80mmol) được khuấy trong nước (4,0ml) và metanol (20ml) trong 10 giờ ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô và axit hóa đến độ pH = 5 bằng AcOH 1M. Hỗn hợp phản ứng này được chiết trong EtOAc, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **485** dưới dạng chất rắn màu nâu (430 mg 90% - quan sát thấy khoảng 10-15% amit thu được từ quá trình thủy phân xyano). LCMS APCI *m/z* 523 $[M+H]^+$.

Bước 7:

Hợp chất có công thức **485** (430mg, 0,823mmol) được khuấy trong HCl 4M trong dioxan (2,06ml) và DCM (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch màu nâu được cô và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen để thu được hợp chất có công thức **486** dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LCMS APCI *m/z* 423 $[M+H]^+$.

Bước 8:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **486** (0,823mmol theo tính toán) dưới dạng muối HCl và DIEA (2,30ml, 13,20mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa HATU (438mg, 1,15mmol) trong DMF (15ml) ở 0°C trong 1 giờ bằng cách sử dụng bơm xi lanh. Sau khi bổ sung, dung dịch màu vàng trong được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết trong EtOAc (3x), và các chất hữu cơ kết hợp rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 1M (5x), dung dịch NH_4OH 10%, nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để thu được bọt màu nâu. Tinh chế bằng HPLC đảo pha thu được hợp chất trong ví dụ **61** (81mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu kem, và hợp chất trong Ví dụ 62 (15mg, 4%) thu được từ quá trình thủy phân amit, cũng dưới dạng chất rắn màu kem.

Ví dụ 61 (81mg, 24%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (brs, 1H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J* =1,00 Hz, 1H) 7,12 (s,1H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz,1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz,1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz,1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (bs,1H) 2,97

(s,3H) 2,89 - 2,96 (m, 1H) 2,64 (bd, *J* = 1,00 Hz,1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 $[M+H]^+$.

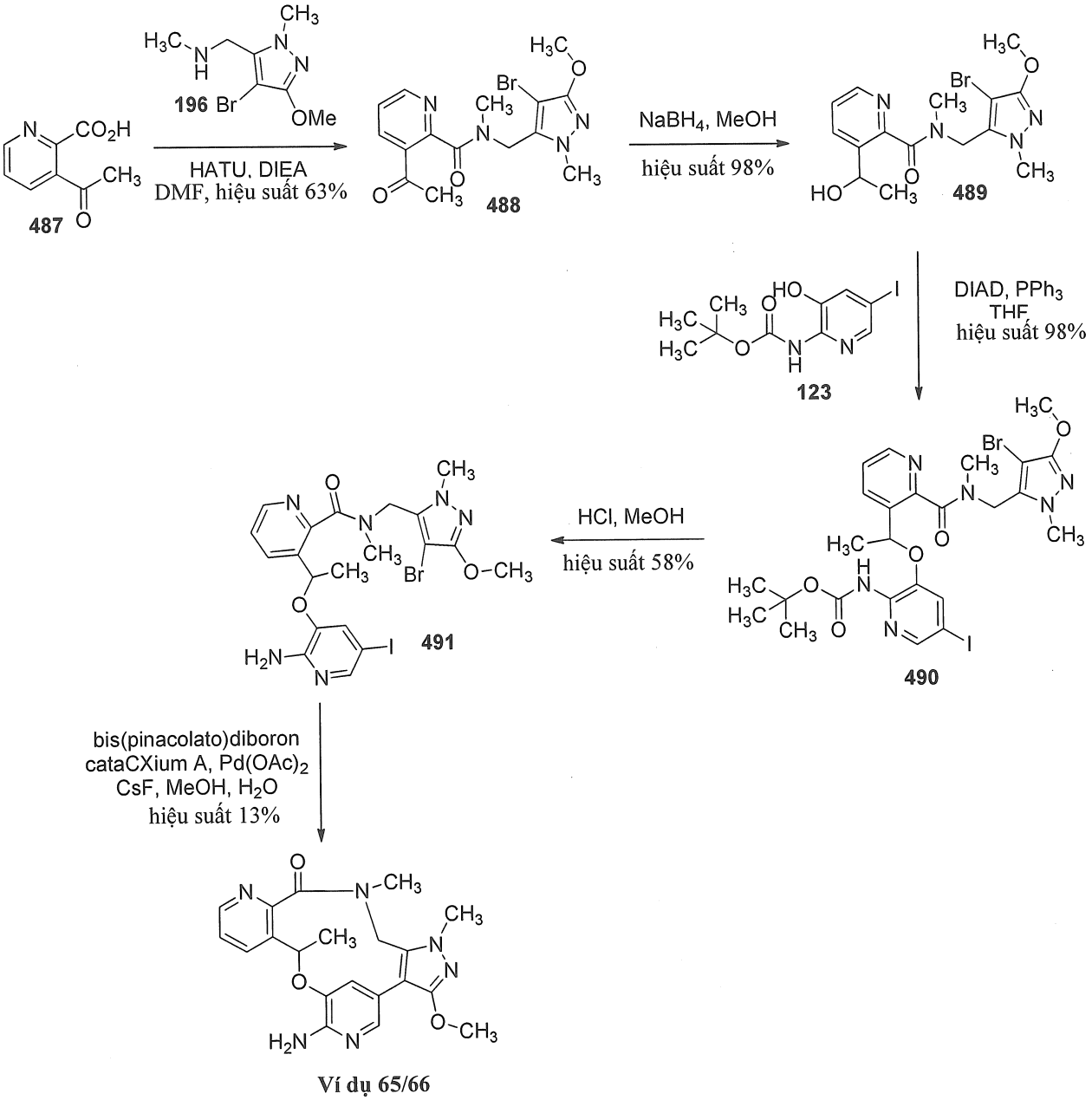
Ví dụ 62 (15mg, 4%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 - 7,90 (m,3H) 7,24 - 7,40 (m, 2H) 7,08 (s, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 1H) 5,81 (bs, 2H) 4,29 (d, *J* = 13,82 Hz,1H) 4,11 (d, *J* = 13,82 Hz, 1H) 3,89 (s, 3H) 3,61 (bs, 1H) 2,87 - 3,07 (m, 4H) 2,56 - 2,75 (m, 2H) 1,35 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 423 $[M+H]^+$.

68mg hợp chất trong **Ví dụ 61** được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R, R*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,46 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,76 phút.

Ví dụ 63 (Đỉnh 1): 25,0mg, >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (brs, 1H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J* =1,00 Hz, 1H) 7,12 (s,1H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz,1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz,1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz,1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (bs,1H) 2,97 (s,3H) 2,89 - 2,96 (m, 1H) 2,64 (bd, *J* = 1,00 Hz,1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64 (Đỉnh 2): 24,8mg, 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (brs, 1H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J* =1,00 Hz, 1H) 7,12 (s,1H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz,1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz,1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz,1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (bs,1H) 2,97 (s,3H) 2,89 - 2,96 (m, 1H) 2,64 (bd, *J* = 1,00 Hz,1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-3-metoxy-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno)-pyrazolo[4,3-*g*]pyrido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 65 và 66)



Ví dụ 65/66

Bước 1:

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **487** (965mg, 5,84mmol) và hợp chất có công thức **196** (580mg, 5,84mmol) trong DMF (40ml) được khuấy dưới nitơ. DIEA (3,05ml, 17,5mmol) được bổ sung vào, và huyền phù trở thành gel đặc. HATU (2890mg, 7,60mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ. Trong thời gian này, chất rắn được hòa tan từ từ để thu được dung dịch màu nâu trong. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và làm khô (Na_2SO_4). Các chất hữu cơ được lọc, cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(0-4% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **488** dưới dạng chất rắn màu kem (1400mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (dd, J = 4,93, 1,39 Hz,1H) 8,11 (dd, J = 8,08, 1,52 Hz,1H) 7,43 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz,1H) 4,87 (m, 2H) 4,80-3,95 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 2,72 (s, 3H) 2,59 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 381/383 $[M+H]^+$.

Bước 2

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **488** (1324mg, 3,473mmol) trong MeOH (60ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. $NaBH_4$ (144mg, 3,82mmol) được bổ sung vào làm bay hơi khí mãnh liệt và dung dịch trong không màu. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa, cô và phần cặn được hòa tan trong DCM. Chất hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **489** dưới dạng chất rắn màu trắng (1300mg, 98%). LCMS APCI *m/z* 382/385 $[M+H]^+$.

Bước 3

Hợp chất có công thức **489** (650mg, 1,70mmol) và hợp chất có công thức **123** (570mg, 1,70mmol) trong THF (40ml) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung triphenylphosphin (489mg, 1,87mmol), tiếp đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa DIAD (0,37ml, 1,87mmol) trong THF (4ml) để thu được dung dịch màu vàng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ, cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (50% DCM/EtOAc) để thu được hợp chất có công thức **490** dưới dạng chất rắn màu trắng (1800mg, 151%). NMR (CDCl3) cho thấy chất rắn này là hỗn hợp tỷ lệ khoảng 1:2 của sản phẩm mong muốn và PPh3=O. Do đó, 1800mg hỗn hợp phản ứng này tương đương với 1008mg sản phẩm, hiệu suất 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, J = 4,71, 1,53 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 7,86 (dd, J = 7,95, 1,47 Hz, 1H) 7,37 (dd, J = 8,07, 4,77 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 1,71 Hz, 1H) 5,63 (q, J = 6,40 Hz, 1H) 4,80 - 5,02 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 2,86 (s, 3H) 1,74 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,57 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 700/703 $[M+H]^+$.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **490** (1800mg, lý thuyết 1,40mmol) trong MeOH (30ml) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (3,6ml) thu được dung dịch, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được chất rắn màu kem nhớt. Chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong DCM, và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để tạo thành bazơ tự do. Các

chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/DCM) để thu được hợp chất có công thức **491** dưới dạng bọt màu kem (500mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (dd, *J* = 4,77, 1,59 Hz, 1H) 7,86 (dd, *J*= 8,07, 1,47 Hz, 1H) 7,81 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H) 7,37 (dd, *J* = 7,95, 4,77 Hz, 1H) 7,05 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H) 5,56 (q, *J* = 6,40 Hz, 1H) 4,80 - 5,00 (m, 2H) 4,76 (bs, 1H) 3,97 (s, 3H) 3,84 - 3,90 (m, 3H) 2,84 (s, 3H) 1,71 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 601/602 $[M+H]^+$.

Bước 5

Hợp chất có công thức **491** (500mg, 0,832mmol), bis(pinacolato)dibo (1070mg, 4,16mmol), cataCXium A (60mg, 0,166mmol), xesi florua (638mg, 4,16mmol) và paladi axetat (19mg, 0,830mmol) trong nước (20ml) metanol (200ml) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa nước và EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), cô thành dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng HPLC đảo pha điều chế để thu được hợp chất trong ví dụ **65** và Ví dụ **66** dưới dạng bột màu trắng (43mg, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, *J* = 4,67, 1,39 Hz, 1H) 8,15 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1H) 7,43 - 7,54 (m,2H) 6,75 (d, *J* = 1,26 Hz,1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H) 4,59 (d, *J* = 15,66Hz, 1H) 4,01 (d, *J* = 15,41 Hz, 1H) 3,83 (d, *J* = 7,58 Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d, *J* = 6,32 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 395 $[M+H]^+$.

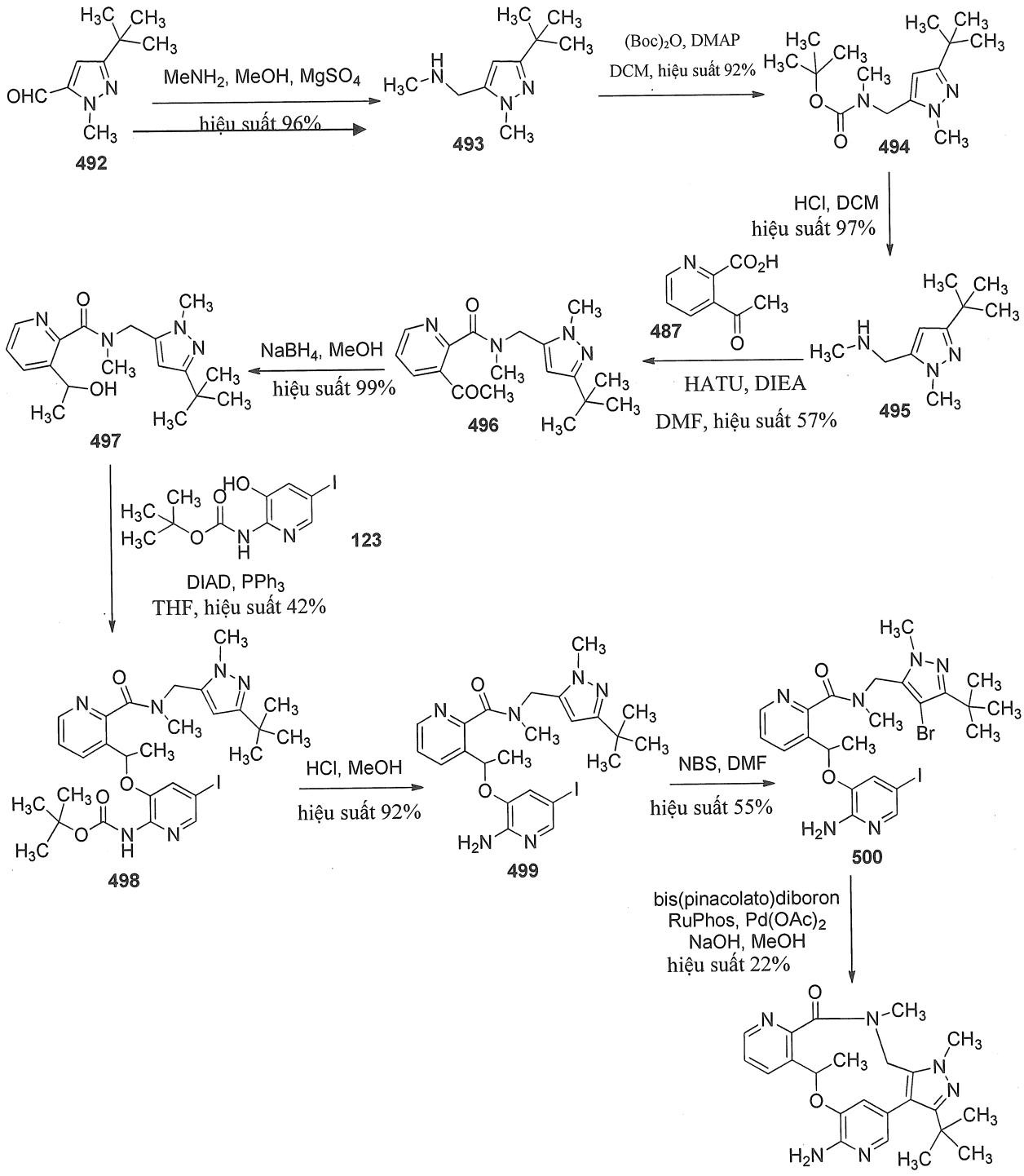
Mẫu 43mg được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R, R*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 5,77 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 7,01 phút.

Ví dụ 65 (Đỉnh 1): 12mg, 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, *J* = 4,67, 1,39 Hz, 1H) 8,15 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1H) 7,43 - 7,54 (m,2H) 6,75 (d, *J* = 1,26 Hz,1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H) 4,59 (d, *J* = 15,66Hz, 1H) 4,01 (d, *J* = 15,41 Hz, 1H) 3,83 (d, *J* = 7,58 Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d, *J* = 6,32 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 395 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66 (Đỉnh 2): 15mg, 97% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, *J* = 4,67, 1,39 Hz, 1H) 8,15 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1H) 7,43 - 7,54 (m,2H) 6,75 (d, *J* = 1,26 Hz,1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H) 4,59 (d,

J = 15,66Hz, 1H) 4,01 (d, J = 15,41 Hz, 1H) 3,83 (d, J = 7,58 Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d, J = 6,32 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 395 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-3-*tert*-butyl-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1*H*-8,4-(meteno) pyrazolo[4,3-*g*]pyrido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 67, 68 và 69)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **492** (2000mg, 12,03mmol) trong MeOH (50ml) được khuấy dưới nitơ với 33% metylamin trong EtOH (1,80mL, 5,09mmol). $MgSO_4$ khan (3000mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ nữa. Bình phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và $NaBH_4$ (546mg, 14,40mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ, cô và được phân bố giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (2 x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **493** dưới dạng dầu không màu (2100mg, 96%). LCMS APCI *m/z* 182 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **493** (2100mg, 11,58mmol) trong diclometan (60ml) được bổ sung DMAP (283mg, 2,32mmol), tiếp đó là $(Boc)_2O$ (4040mg, 18,50mmol) để thu được dung dịch màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và tiếp đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **494** dưới dạng dầu không màu (3000mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,97 (s, 1H) 4,40 (s, 2H) 3,77 (s, 3H) 2,77 (s, 3H) 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 282 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **494** (3800mg, 13,50mmol) trong DCM (50ml) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (34ml, 135mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Lúc này, hỗn hợp phản ứng này trở nên đục, và MeOH được bổ sung vào để tạo thành dung dịch màu vàng trong, dung dịch này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được chất rắn màu kem, chất rắn này được tạo huyền phù đặc trong heptan, lọc và làm khô để thu được hợp chất có công thức **495** dưới dạng chất rắn (3318mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 - 9,49 (m, 1H) 6,29 - 6,39 (m, 1H) 4,15 (t, 2H) 3,79-3,83 (m, 3H) 2,54 (t, 3H) 1,17 - 1,23 (m, 9H). LCMS APCI *m/z* 182 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **495** (965mg, 5,84mmol) và hợp chất có công thức **487** (1490mg, 5,84mmol) trong DMF (40ml) dưới nitơ được bổ sung DIEA (3,05ml, 17,5mmol) để thu được dung dịch màu nâu trong. HATU (2890mg, 7,60mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-4% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **496** dưới dạng chất rắn màu nâu (1100mg, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (dd, J = 4,83, 1,53 Hz, 1H) 8,11 (dd, J = 7,95, 1,59 Hz,1H) 7,44 (dd, J = 7,89, 4,83 Hz, 1H) 6,17 (s, 1H) 4,81 (s, 2H) 3,93 (s, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 1,32 (s, 9H).LCMS APCI *m/z* 329 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **496** (1100mg, 3,349mmol) trong MeOH (20ml) dưới nitơ được bổ sung vào natri bohydrua (152mg, 4,02mmol) theo từng phần. Quan sát thấy sự bay hơi khí mạnh, và hỗn hợp phản ứng này chuyển nhanh thành dung dịch màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ, cô và phần cặn được hòa tan trong DCM. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **497** (1100mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (dd, J = 4,71, 1,65 Hz, 1H) 7,90 (dd, J = 7,83, 1,47 Hz, 1H) 7,37 (m, J = 7,90, 4,70 Hz,1H) 4,88 -4,99 (m,1H) 4,82 (q, J = 1,00 Hz, 2H) 3,92 (s, 3H) 2,86 (s, 3H) 1,55 (d, J = 6,60 Hz, 3H) 1,30 (s, 9H).LCMS APCI *m/z* 331 $[M+H]^+$.

Bước 6:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **497** (1100mg, 3,329mmol) và hợp chất có công thức **123** (1120mg, 3,33mmol) trong THF (40ml) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung triphenylphosphin (960mg, 3,66mmol), tiếp đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa DIAD (0,72mL, 3,66mmol) trong THF (5ml) để thu được dung dịch màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (50:50 DCM/EtOAc) để thu được hợp chất có công thức **498** dưới dạng chất rắn màu vàng (900mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, J = 4,65, 1,47 Hz, 1H) 8,18 (d, J = 1,83Hz, 1H) 7,85 (dd, J = 8,01, 1,41 Hz,1H) 7,37 (dd, J = 7,95, 4,77 Hz, 1H) 7,27-7,33 (m, 3 H) 6,14 (s, 1H) 5,62 (q, J

= 6,50 Hz, 1H) 4,67-5,01 (m, 2H) 3,92 (s, 3H) 2,82-2,89 (m, 3H) 1,75 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H) 1,57 (s, 9H) 1,29 (s, 9H).LCMS APCI *m/z* 649 $[M+H]^+$.

Bước 7:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **498** (900mg, 1,39mmol) trong MeOH (30ml) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (3,6ml) để thu được dung dịch màu vàng, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được dầu, dầu này được phân bố giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết tiếp bằng DCM (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **499** dưới dạng bọt màu vàng (700mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (dd, *J* = 4,71,1,53 Hz, 1H) 7,85 (dd, *J* = 8,07,1,47 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H) 7,64 - 7,72 (m, 2H) 7,03 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H) 6,14 (s, 1H) 5,55 (q, *J* = 6,40 Hz, 1H) 4,94 (d, *J* = 15,16 Hz, 1H) 4,69-4,82 (m, 3H) 3,92 (s, 3H) 2,85 (s, 3H) 1,71 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H) 1,29 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 549 $[M+H]^+$.

Bước 8:

Hợp chất có công thức **499** (650mg, 1,18mmol) và NBS (234mg, 1,30mmol) trong DMF (20ml) được khuấy dưới nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), cô để thu được dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-4% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **500** dưới dạng bọt màu nâu (411mg, 55% - LCMS cho thấy tạp chất dibromo có mặt). LCMS APCI *m/z* 581/583, $[M+H]^+$.

Bước 9:

Hợp chất có công thức **500** (370mg, 0,590mmol), bis(pinacolato)dibo (454mg, 1,77mmol), RuPhos (36mg, 0,074mmol) và paladi axetat (8,3mg, 0,037mmol) trong NaOH 1M (3ml) và metanol (35ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa nước và EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất trong ví dụ **67** dưới dạng chất rắn màu trắng (55mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, *J* = 4,66,1,64 Hz, 1H) 8,21 (dd, *J* = 8,06,1,51 Hz, 1H) 7,40 (dd, *J* = 8,06, 4,53 Hz, 1H) 7,33 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 6,85 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 5,72 (q, *J* = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, *J* = 15,36 Hz,

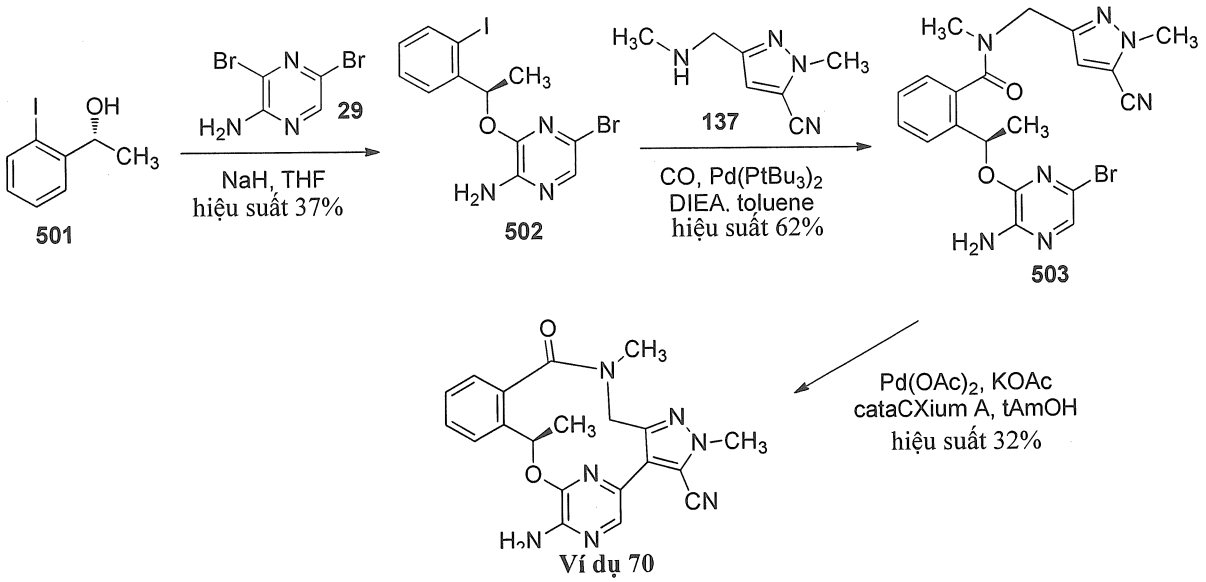
1H) 3,97 (d, J = 15,11 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, J = 1,00 Hz,3H) 1,23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

50mg hợp chất trong **Ví dụ 67** được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này. Tách không đối xứng theo phân tích bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R, R*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,87 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 6,99 phút. Mỗi đỉnh cân bằng nhanh đến hỗn hợp tỷ lệ 90 : 10 của chất đồng phân atropy.

Ví dụ 68 (Đỉnh 1): 12mg, 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, J = 4,66,1,64 Hz, 1H) 8,21 (dd, J = 8,06,1,51 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,06, 4,53 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 5,72 (q, J = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, J = 15,36 Hz, 1H) 3,97 (d, J = 15,11 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, J = 1,00 Hz,3H) 1,23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69 (Đỉnh 2): 13mg, 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, J = 4,66,1,64 Hz, 1H) 8,21 (dd, J = 8,06,1,51 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,06, 4,53 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 5,72 (q, J = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, J = 15,36 Hz, 1H) 3,97 (d, J = 15,11 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, J = 1,00 Hz,3H) 1,23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 70)



Bước 1:

Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất có công thức **501** (1593mg, 6,422mmol) trong THF (30ml) dưới nitơ được bổ sung NaH (282mg, 7,06mmol, độ phân tán 60%) làm cho huyền phù màu trắng với sự bay hơi khí rất chậm. Huyền phù được khuấy trong 30 phút, và tiếp đó, dung dịch chứa hợp chất có công thức **29** (1620mg, 6,42mmol) trong THF (8ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Dung dịch màu cam sáng được gia nhiệt tới 50°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa EtOAc và nước muối. Các chất không tan được lọc, và lớp hữu được tách, và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM để thu được hợp chất có công thức **502**, (R)-5-bromo-3-(1-(2-iodophenyl)etoxy)pyrazin-2-amin, dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1000mg, 37%). LCMS APCI *m/z* 419/421 $[M+H]^+$.

Bước 2:

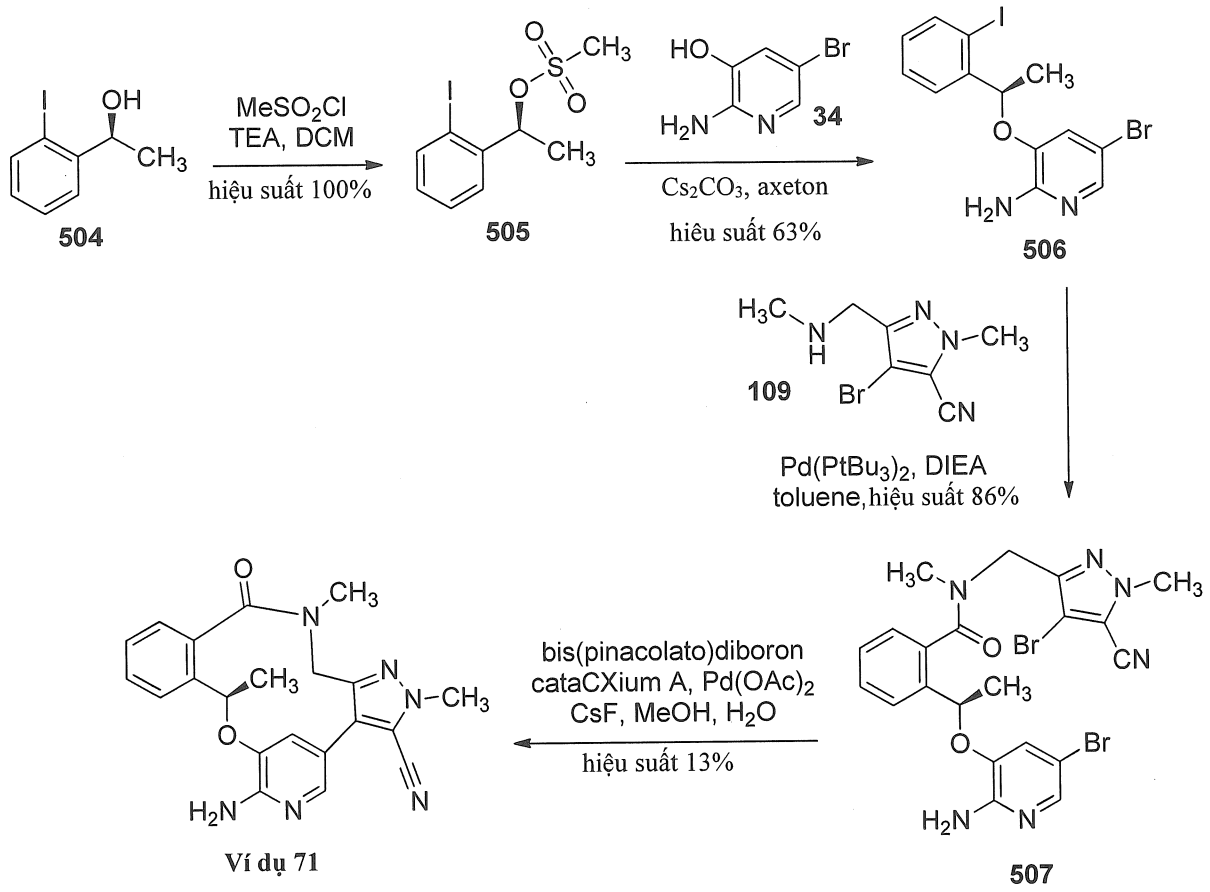
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **502** (1000mg, 2,381mmol), hợp chất có công thức **137** (692mg, 3,10mmol), DIEA (1,66ml 9,52mmol) và Pd (P^tBu_3)$_2$ (124mg, 0,238mmol) trong toluen (25ml) được khuấy ở 85°C dưới áp suất 4 bar (400KPa) CO trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được dầu màu đỏ, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-25% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có

công thức **503**, (R)-2-(1-(3-amino-6-bromopyrazin-2-yloxy)etyl)-N-((5-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-metyl)-N-metylbenzamit, dưới dạng dầu màu vàng nhạt (689mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,67 (d, *J* = 1,00 Hz,1H) 7,55 (s, 1H) 7,43 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,35 (m, 1H) 7,21-7,29 (m, 1H) 6,92-7,09 (m, 1H) 6,28 (bs, 2H) 6,10 (q, *J* = 1,00Hz, 1H) 4,70 (bs, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,86 (bs, 3H) 1,61 (d, *J* = 6,55 Hz,3H). LCMS APCI *m/z* 470/472 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Hợp chất có công thức **503** (689mg, 1,46mmol), KOAc (733mg, 7,47mmol) và cataCXium A (163mg, 0,440mmol) được kết hợp trong rượu tert-amylic (30ml) và nitơ được sục qua dung dịch trước khi $Pd(OAc)_2$ (49mg, 0,220mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 120°C trong 3 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa nước và EtOAc. Các chất không tan được lọc, và các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được vòng lớn dưới dạng bọt màu vàng. Bọt này được tạo huyền phù đặc trong nước trong 30 phút tiếp đó lọc, rửa tiếp bằng nước, và làm khô dưới chân không qua đêm để thu được hợp chất trong ví dụ **70** (185mg, 32%) dưới dạng bột màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H) 7,65 (d, *J* = 7,83Hz, 1H) 7,39-7,46 (m, 1H) 7,28-7,34 (m, 2H) 6,73 (bs, 2H) 5,91 (q, *J* = 6,50 Hz, 1H) 4,38 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 4,28 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 2,90 (s, 3H) 1,65 (d, *J*=6,60 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 390 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 71)



Bước 1:

Dung dịch được làm lạnh chứa hợp chất có công thức **504** (1283mg, 5,172mmol) và trietylamin (1,44ml, 10,30mmol) trong DCM (15ml) dưới nitơ được bổ sung từ từ theo kiểu nhỏ giọt metansulfonyl clorua (0,60ml, 7,76mmol) để thu được huyền phù màu kem. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được hợp chất có công thức **505** dưới dạng dầu màu cam (1704mg, 100%), dầu này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **34** (815mg, 4,31mmol) và hợp chất có công thức **505** (1687mg, 5,172mmol) được khuấy ở 50°C trong axeton (50ml) với xesi cacbonat (2810mg, 8,62mmol) trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và chất rắn được rửa bằng axeton. Nước lọc được cô để thu được cặn sẫm màu, cặn này được tinh chế

bằng sắc ký cột trên silicagel (0-25% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **506** dưới dạng dầu màu cam (1144mg, 63%). LCMS APCI *m/z* 418/420 $[M+H]^+$.

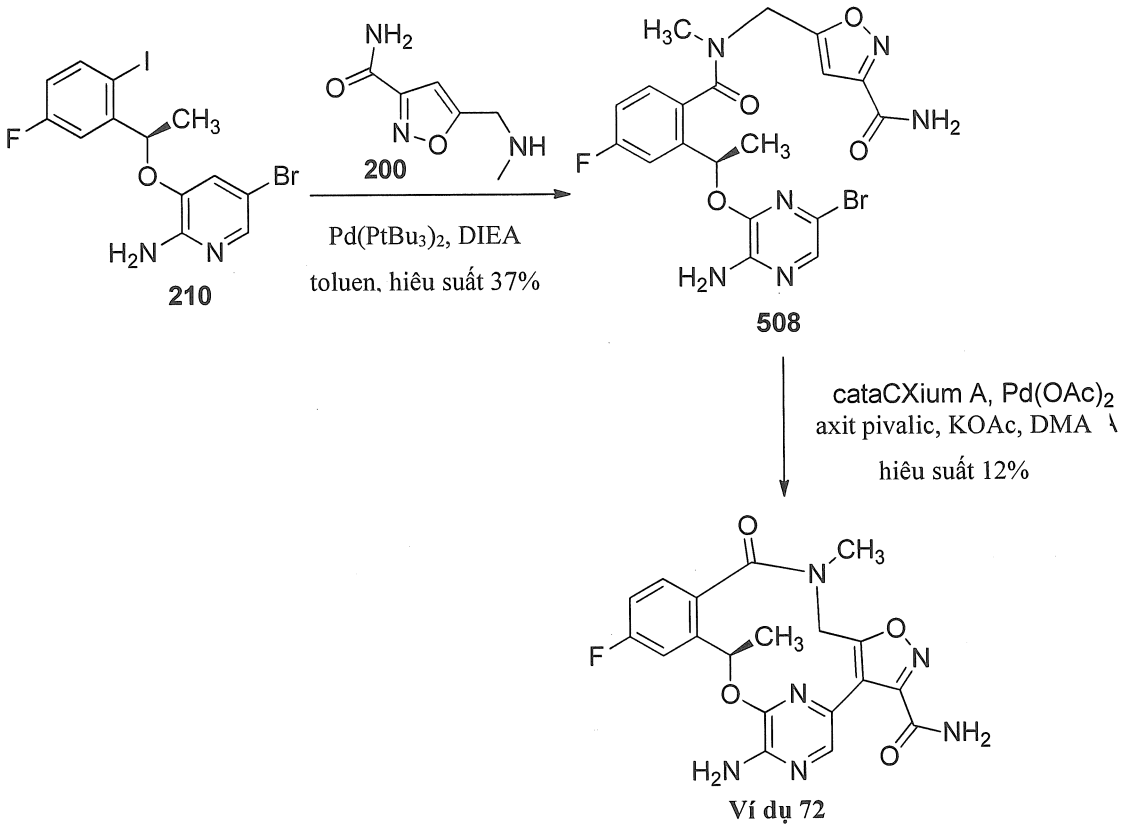
Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **506** (1144mg, 1,60mmol), hợp chất có công thức **109** (447mg, 1,68mmol),DIEA (1,14ml, 6,55mmol) và $Pd(P^tBu_3)_2$ (86mg, 0,164mmol) trong toluen (20ml) được gia nhiệt tới 85°C dưới áp suất 4 bar (400KPa) CO trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được dầu màu đỏ, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **507** dưới dạng chất rắn màu vàng (770mg, 86%). HNMR($CDCl_3$) cho thấy sự có mặt của chất đồng phân hình học. LCMS APCI *m/z* 548/550 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Hợp chất có công thức **507** (770mg, 1,40mmol), bis(pinacolato)dibo (1800mg, 7,02mmol), cataCXium A (101mg, 0,281mmol), xesi florua (1070mg 7,02mmol) và paladi axetat (32mg, 0,14mmol) trong nước (10ml) metanol (100ml) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được cô, và được phân bố giữa nước và EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), và cô để thu được dầu màu vàng, dầu này được sắc ký cột trên silicagel (0-5% MeOH/DCM) và HPLC điều chế đảo pha. Nguyên liệu thu được được tạo huyền phù đặc trong heptan, lọc, và làm khô dưới chân không để thu được hợp chất trong ví dụ **71** (43mg, 13%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 7,81 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 7,44 (dt, J = 1,00 Hz,1H) 7,29 - 7,39 (m, 2H) 6,83 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 6,11 (bs, 2H) 5,59 (q, J = 6,30 Hz, 1H) 4,45 (d, J = 14,35 Hz, 1H) 4,24 (d, J = 14,10 Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 1,69 (d, J = 6,29 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 389 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carboxamit (Ví dụ 72)



Bước 1:

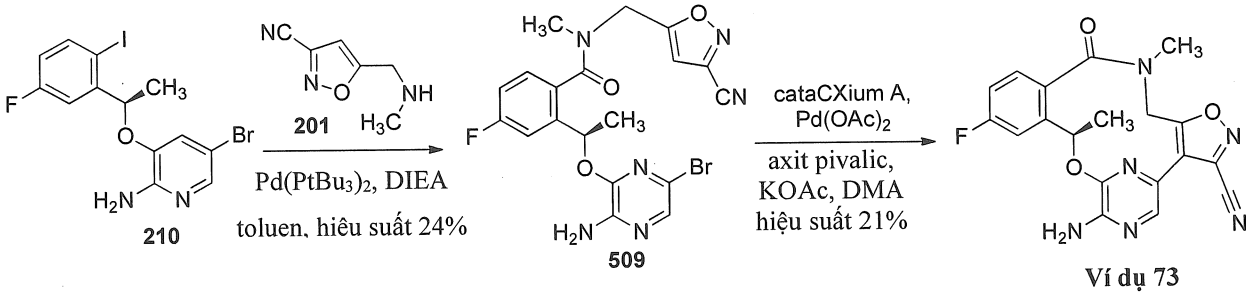
Hợp chất có công thức **210** (150mg, 0,342mmol) trong toluen (10mL) được bổ sung hợp chất có công thức **200** (55,7mg, 0,359mmol), DIEA (0,238ml, 1,37mmol), và $Pd(P^tBu_3)_2$ (17,7mg, 0,034mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong bình kín ở 85°C dưới 4 bar (400KPa) CO trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-40% EtOAc/heptan – hai cột) để thu được hợp chất có công thức **508** (62mg, 37%) dưới dạng gôm màu vàng. LCMS APCI *m/z* 493 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **508** (62,0mg, 0,13mmol) trong DMA (2,5ml) được bổ sung KOAc (61,8mg, 0,63mmol), axit pivalic (3,9mg, 0,038mmol), cataCXium A (14,0mg, 0,038mmol) và $Pd(OAc)_2$ (4,3mg, 0,019mmol). Hỗn hợp phản ứng này được phun rửa bằng nitơ, và tiếp đó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x), làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất

trong ví dụ **72** (6,48mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,52 (dd, J = 10,03, 2,57 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,50, 5,69 Hz, 1 H) 7,20 (td, J = 8,53, 2,63 Hz, 1 H) 6,67 (s, 2 H) 5,89 (dd, J = 6,54, 1,77 Hz, 1 H) 4,44 - 4,57 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H)1,65 (d, J = 6,48 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 413 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 73)



Bước 1:

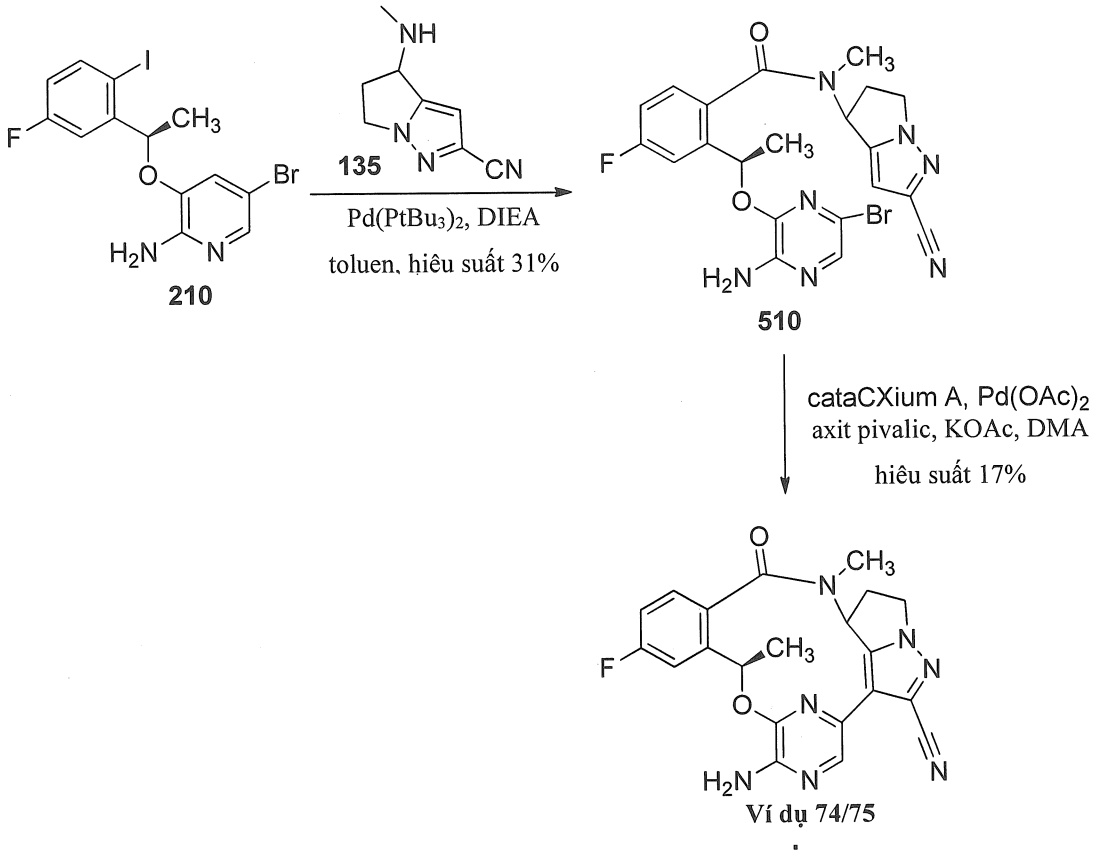
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **210** (800mg, 1,83mmol) trong toluen (50ml) được bổ sung hợp chất có công thức **360** (686mg, 2,73mmol), DIEA (1,27ml, 7,30mmol), và Pd(P^{t}Bu$_3$)$_2$ (95,4mg, 0,183mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong bình kín ở 85°C dưới 4 bar (400KPa) CO trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-40% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **509** (212mg, 24%) dưới dạng chất rắn hơi vàng. LCMS APCI m/z 476 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **509** (188mg, 0,395mmol) trong DMA (7,92ml) được bổ sung KOAc (194mg, 1,98mmol), axit pivalic (12,3mg, 0,119mmol), cataCXium A (44,0mg,0,30mmol) và Pd(OAc)$_2$ (13,2mg, 0,059mmol). Sau khi được rửa bằng nitơ, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (Na2SO4), cô và tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **73** (32,12mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1 H) 7,48 (dd, J = 10,03, 2,57 Hz, 1 H) 7,43

(dd, J = 8,50, 5,69 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 6,93 (bs., 2 H) 5,85 (dd, J = 6,60, 1,59 Hz, 1 H) 4,54 - 4,69 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 1,65 (d, J = 6,48 Hz, 3 H). LCMS ES m/z 395 $[M+H]^+$.

Điều chế (9*R*)-6-amino-11-flo-9,15-dimetyl-14-oxo-9,14,15,15a,16,17-hexahydro-7,3-(azeno)-8-oxa-1,5,15,17a-tetraazabenzo[11,12]xyclotetradeca[1,2,3-*cd*]pentalen-2-carbonitril (Ví dụ 74 và 75)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **210** (250mg, 0,571mmol) trong toluen (20ml) được bổ sung hợp chất có công thức **135** (140mg, 0,685mmol), DIEA (0,398ml, 2,28mmol), và $Pd(P^tBu_3)_2$ (29,7mg, 0,057mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong bình kín ở 85°C dưới áp suất CO 4 bar (400KPa) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-70% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất có công thức **510** (88mg, 31%) dưới dạng gôm không màu. LCMS ES m/z 500 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **510** (88mg, 0,18mmol) trong rượu t-amyl (6ml) được bổ sung KOAc (86,4mg, 0,88mmol), cataCXium A (8,10mg,

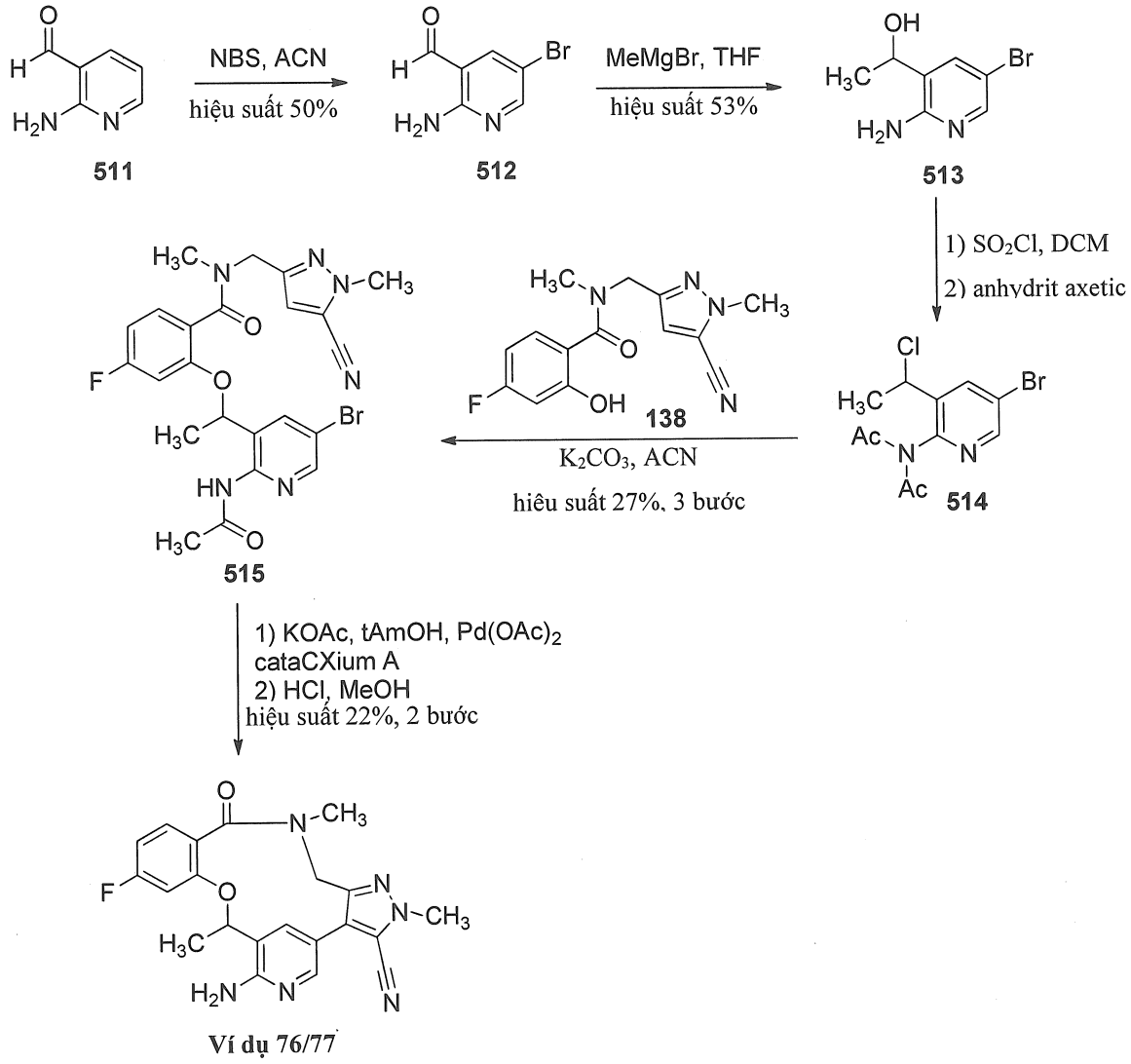
0,022mmol) và $Pd(OAc)_2$ (8,1mg, 0,022mmol). Sau khi được rửa bằng nitơ, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tách không đối xứng bằng SFC để thu được cả hợp chất trong **Ví dụ 74** và **Ví dụ 75.** Tách không đối xứng bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H (cột 21,2mm x 250mm n, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 34% MeOH trong CO_2 giữ ở 100 bar (10000KPa). Tốc độ chảy là 62mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,11 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,80 phút.

Ví dụ 74 (Đỉnh 1): 4,97mg, > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 9,60, 2,53 Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,06 (td, *J* = 8,21, 2,53 Hz, 1 H) 6,83 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H) 6,59 - 6,67 (m, 1 H) 5,02 (s, 2 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 4,25 (td, *J* = 10,80, 7,20 Hz, 1 H) 3,06 - 3,21 (m, 1 H) 2,55 - 2,68 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 1,69 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 420 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75 (Đỉnh 2): 7,44mg, > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 9,60, 2,27 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,46, 5,43 Hz, 1 H) 7,03 (td, *J* = 8,21, 2,27 Hz, 1 H) 5,80 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 5,35 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 4,44 - 4,56 (m, 1 H) 4,23 (t, *J* = 10,61 Hz, 1 H) 3,08 (dd, *J* = 14,02, 9,47 Hz, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,69 (dd, *J* = 14,15, 7,58 Hz, 1 H) 1,72 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 420 $[M+H]^+$.

Phụ lục A

Điều chế 7-amino-12-flo-2,9,16-trimetyl-15-oxo-2,15,16,17-tetrahydro-9*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][1,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 76 và 77)



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **511** (1,0g, 8,2mmol) và NBS (1,5g, 8,6mmol) trong axetonitril (16ml) được gia nhiệt tới hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khử đến thể tích một nửa và chất rắn được kết hợp bằng cách lọc để thu được hợp chất có công thức **512**, 2-amino-5-bromopyridin-3-carbaldehyt (820mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 2 H).

Bước 2:

Hỗn hợp được làm lạnh (-50°C) của hợp chất có công thức **512** (1,1g, 5,4mmol) trong THF (36ml) được bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (3M trong Et_2O, 18ml, 54mmol),

giữ T < - 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ, tiếp đó là 0°C trong 1 giờ trước khi làm ngừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp nước được chiết bằng Et_2O (3x), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với DCM/MeOH (0-5%) để thu được hợp chất có công thức **513**, 1-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)etanol (630mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz ,DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 5,33 (d, J = 4,3 Hz, 1 H) 4,75 - 4,63 (m, 1 H) 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3 H).

Bước 3:

Dung dịch được làm lạnh (-0°C) chứa hợp chất có công thức **513** (260mg, 1,2mmol) trong diclometan (12ml) được bổ sung thionyl clorua (180µL, 2,4mmol). Bể nước đá được loại bỏ, và sau khi khuấy trong ~4 giờ, dung dịch được cô bằng cách sử dụng chân không cao. Phần cặn được hòa tan trong anhydrit axetic và được gia nhiệt tới 100°C qua đêm. Dung dịch được cô và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (2x) để thu được hợp chất có công thức **514**, *N*-axetyl-*N*-[5-bromo-3-(1-cloetyl)pyridin-2-yl]axetamit được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Bước 4:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **514** (~1,2mmol), hợp chất có công thức **138** (350mg, 1,2mmol), và kali cacbonat (830mg, 6,0mmol) trong axetonitril (8,0ml) được gia nhiệt tới 60°C. Sau ~5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với heptan/etyl axetat (0-100%) để thu được hợp chất có công thức **515**, 2-{1-[2-(axetylamino)-5-bromopyridin-3-yl]etoxy}-*N*-[(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-4-flo-*N*-metylbenzamit (170mg, 27% cho ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 10,00 (br. s., 1 H) 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,90 (br. s., 1 H) 7,25 (dd, J = 6,8, 8,3 Hz, 1 H) 7,07 - 6,84 (m, 2 H) 6,83 - 6,69 (m, 1 H) 5,56 (q, J = 6,3 Hz, 1 H) 4,84 - 4,55 (m, 1 H) 4,31 (br. s., 1H) 3,98 (br. s., 3 H) 2,79 (br. s., 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 529/531 $[M+H]^+$.

Bước 5:

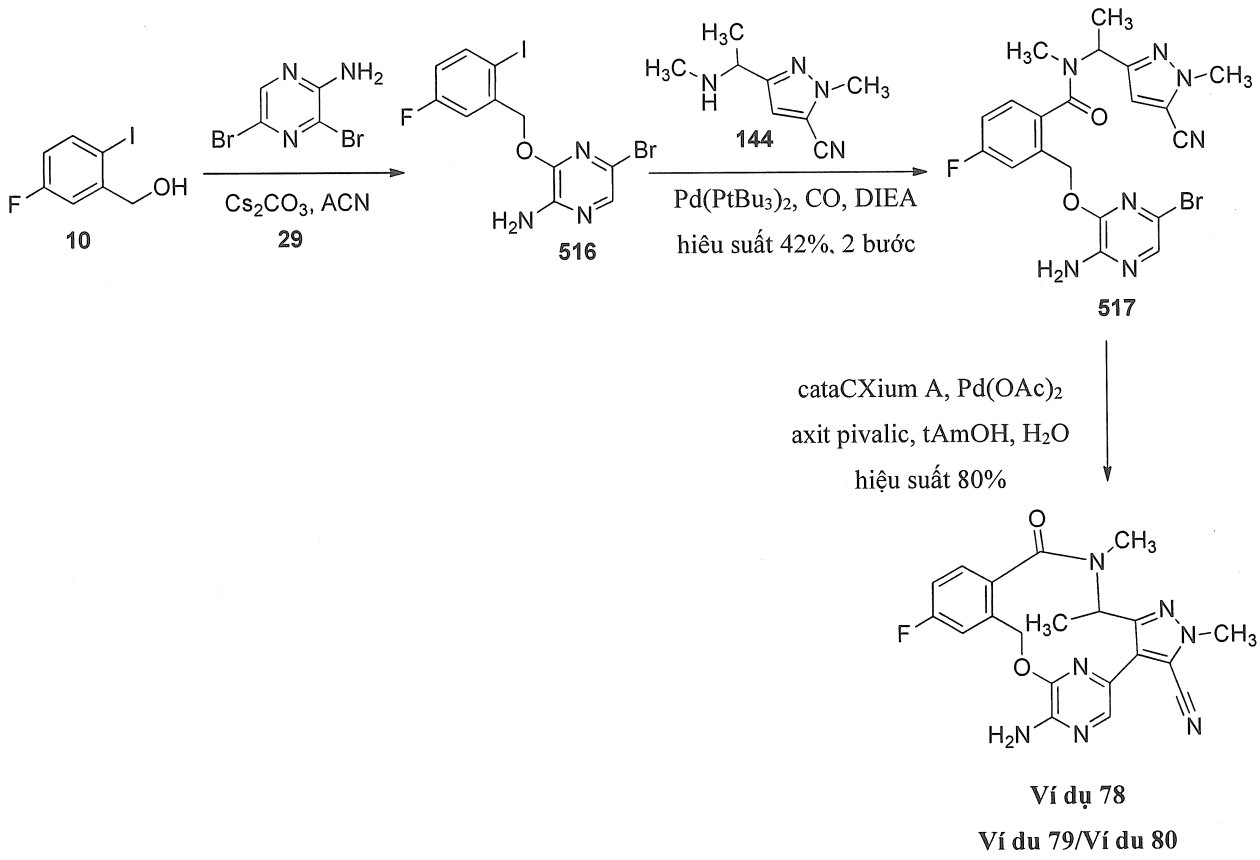
Nạp vào ampun vi sóng hợp chất có công thức **515** (120mg, 0,23mmol), KOAc (110mg, 1,10mmol) và ^{t}AmOH (2,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục khí nitơ,

tiếp đó paladi (II) axetat (5,2mg, 0,023mmol) và cataCXium A (17mg, 0,045mmol) được bổ sung vào. Ampun được gắn kín và hỗn hợp phản ứng này được chiếu bức xạ trong lò vi sóng trong 30 phút ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải với DCM/MeOH (0-10%) để thu được hợp chất trung gian được bảo vệ. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (1,0ml) tiếp đó, HCl (4N trong dioxan, 1,0ml) được bổ sung vào và dung dịch được gia nhiệt tới 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2x) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải với DCM/MeOH (0-6%) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 76** và **Ví dụ 77**. Tách không đối xứng bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Regis Whelk-01 (*R, R*) (cột 4,6mm x 100mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 2,68 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,65 phút.

Ví dụ 76 (Đỉnh 1): 10 mg (11%), > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J*=2,5 Hz, 1H) 7,45 (d, *J*=2,3 Hz, 1H) 7,33 (dd, *J*=6,9, 8,4 Hz, 1H) 7,21 (dd, *J*=2,3, 11,3 Hz, 1H) 6,85 (dt, *J*=2,0, 8,3 Hz, 1H) 6,26 (s, 2H) 5,88 (q, *J*=6,5 Hz, 1H) 4,30 (d, *J*=14,4 Hz, 1H) 4,13 (d, *J*=14,4 Hz, 1H) 4,04 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 1,48 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).LCMS APCI *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77 (Đỉnh 2): 11 mg (11%), ~ 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 6,9, 8,4 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 2,3, 11,3 Hz, 1 H) 6,85 (dt, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 5,88 (q, *J* = 6,0 Hz, 1 H) 4,30 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H) 4,13 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,16,17-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 78, 79 và 80)



Ví dụ 78

Ví du 79/Ví du 80

Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **10** [1,89g, ~7,5mmol, (chứa ~25% (5-flo-2-bromo-phenyl)metanol)], hợp chất có công thức **29** (2,28g, 9mmol) và xesi cacbonat (6,11g, 18,7mmol) trong axetonitril (7ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Huyền phù thô được bổ sung nước muối (~400mL) và chất rắn màu gỉ sắt thu được được kết hợp bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn đã được làm khô một phần được cho vào axetonitril nóng (~200ml) và lọc để loại bỏ chất không tan sẫm màu, mịn, sau đó các chất này được lắng gạn. Nước lọc được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một vài tinh thể trở nên rõ rệt trong bình này sau khi để yên qua đêm. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ và cô đến khô để thu được hợp chất có công thức **516** dưới dạng chất rắn hơi đỏ (2,822g), chất này được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (dd, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,05 (td, J = 8,65, 3,24 Hz, 1 H) 6,69 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H).

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **516** (616mg, ~1,45mmol), hợp chất có công thức **144** (228mg, 1,14mmol), DIEA (0,792ml, 4,54mmol) và Pd(P^{t}Bu$_3$)$_2$ (59mg, 0,114mmol) trong toluen được gia nhiệt tới 85°C dưới 4 bar (400KPa) CO qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradien 25-100% EtOAc/heptan làm dung môi rửa giải. Phân đoạn mong muốn được cô đến khô để thu được hợp chất có công thức **517** (233mg, 42%) dưới dạng chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,20, 2,64 Hz, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 7,24 (td, J = 8,62, 2,39 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,25 (br. s., 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,65 (br. s., 3 H), 1,49 (d, J = 7,05 Hz, 3 H).

Bước 3:

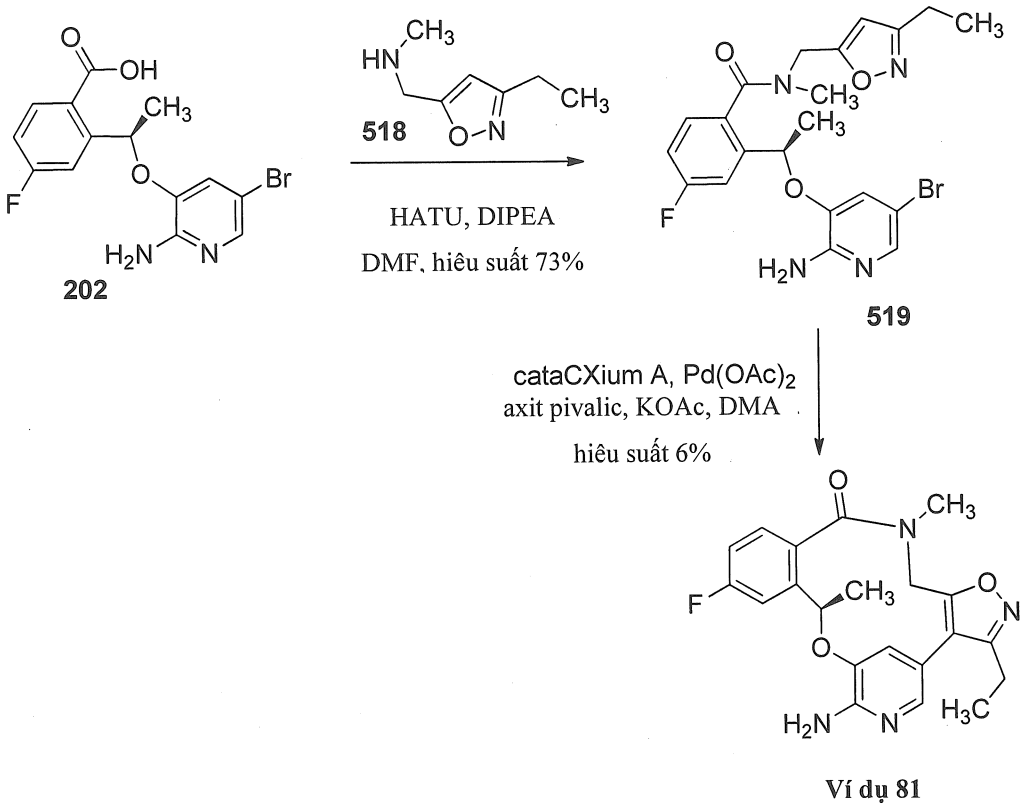
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **517** (179mg, 0,367mmol) trong rượu *t*-amylic (10ml) được bổ sung cataCXium A (40mg, 0,1mmol), axit pivalic (11mg, 0,11mmol), kali axetat (180mg, 1,8mmol), và nước (40ml). Huyền phù thu được được phun bằng máy sục khí nitơ trong ~5 phút. Tiếp đó, paladi axetat (12mg, 0,055mmol) được bổ sung vào. Bình phản ứng được đậy kín bằng kẹp và được gia nhiệt ở 140°C có chiếu vi sóng trong 1 giờ. LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn dưới dạng đỉnh chính. Hỗn hợp phản ứng này được khử đến thể tích tối thiểu. Phần cặn được tạo huyền phù trong DCM, lọc và nước lọc được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 25-100% (EtOAc chứa 10% MeOH)/heptan) làm dung môi rửa giải. Phân đoạn mong muốn được khử đến thể tích tối thiểu để thu được **Ví dụ 78** (120mg, 0,294mmol, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1 H) 7,40 - 7,60 (m, 2 H) 7,18 (td, J = 8,44, 3,02 Hz, 1 H) 6,75 (s, 2 H) 5,60 (dd, J = 12,46, 1,64 Hz, 1 H) 5,07 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 4,59 - 4,77 (m, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 1,61 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

Tách không đối xứng bằng SFC được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralcel OJ-H (cột 4,6mm x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% MeOH trong CO_2 giữ ở 140 bar (14000KPa). Tốc độ chảy là 3mL/phút thu được $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,67 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,97 phút.

Ví dụ 79 (Đỉnh 1): 44,9 mg > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H) 7,18 (td, J = 8,52, 2,54 Hz, 1 H) 6,78 (s, 2 H) 5,55 (d, J = 12,46 Hz, 1 H) 5,08 (d, J = 12,46 Hz, 1 H) 4,64 (q, J = 6,87 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 1,59 (d, J = 6,87 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80 (Đỉnh 2): 45,2 mg > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,17 (td, J = 8,52, 2,54 Hz, 1 H) 6,78 (s, 2 H) 5,55 (d, J = 12,46 Hz, 1 H) 5,08 (d, J = 12,46 Hz, 1 H) 4,64 (q, J = 7,04 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 1,59 (d, J = 6,87 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno) [1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 81)



Ví dụ 81

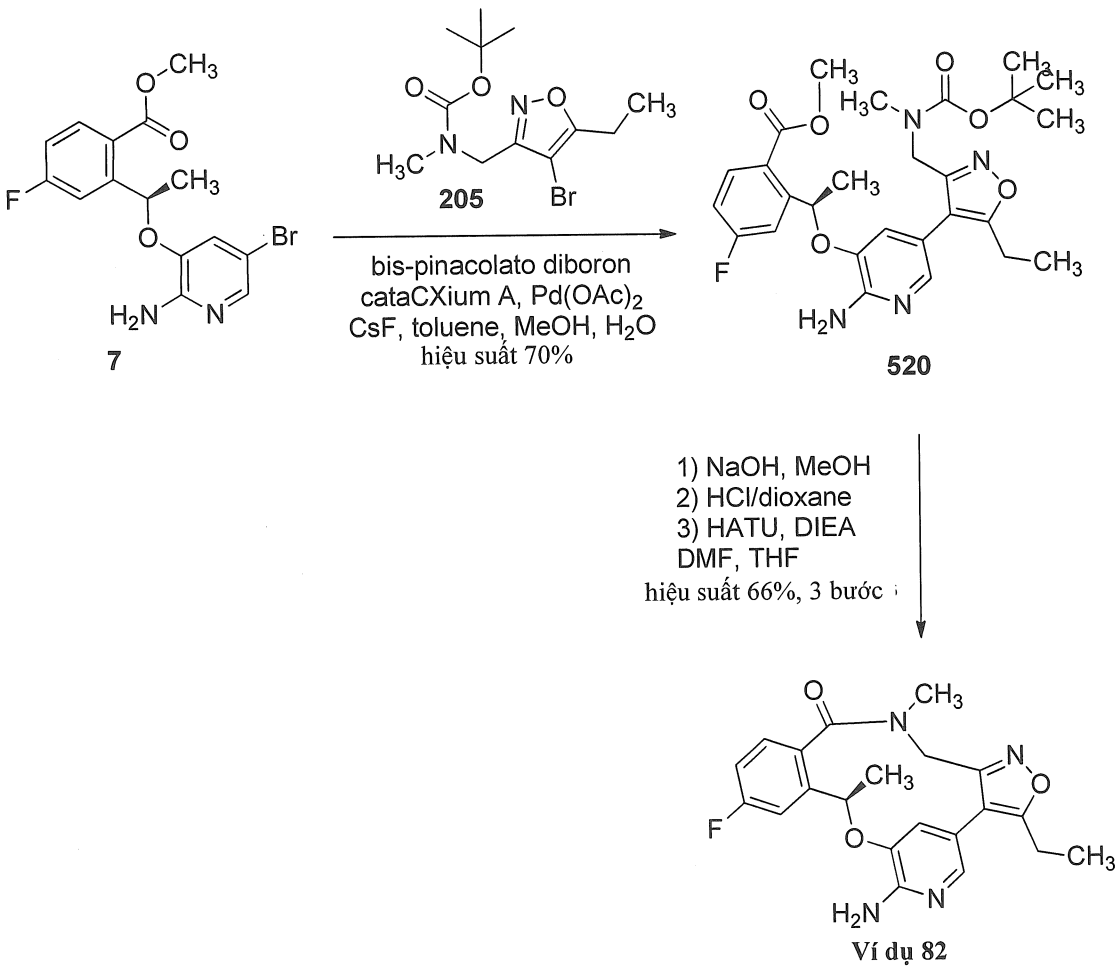
Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **518** (41mg, 0,3mmol), hợp chất có công thức **202** (70mg, 0,2mmol), DIPEA (76mg, 3,0 đương lượng) trong DMF (0,8ml, 0,25M) được bổ sung HATU (90mg, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Cô và tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha thu được hợp chất có công thức **519** (69mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS APCI *m/z* 477 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **519** (63mg, 0,13mmol) và axit pivalic (6mg, 0,4 đương lượng) trong DMA (2,6ml) được bổ sung chất rắn KOAc (65mg, 5 đương lượng), tiếp đó là $Pd(OAc)_2$ (6mg, 0,20 đương lượng) và cataCXium A (20mg, 0,4 đương lượng) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 160°C trong 65 phút và tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất trong **Ví dụ 81** (3,3mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (dd, J = 2,5, 10,4 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,42 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1H) 7,18 (dt, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,07 (s, 2H) 5,57 - 5,67 (m, 1H) 4,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H) 4,28 (d, J = 14,9 Hz, 1H) 3,02 (s, 3H) 2,69 - 2,85 (m, 2H) 1,66 (d, J = 6,3 Hz, 3H) 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$.

Điều chế (10*R*)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10*H*)-on (Ví dụ 82)



Bước 1:

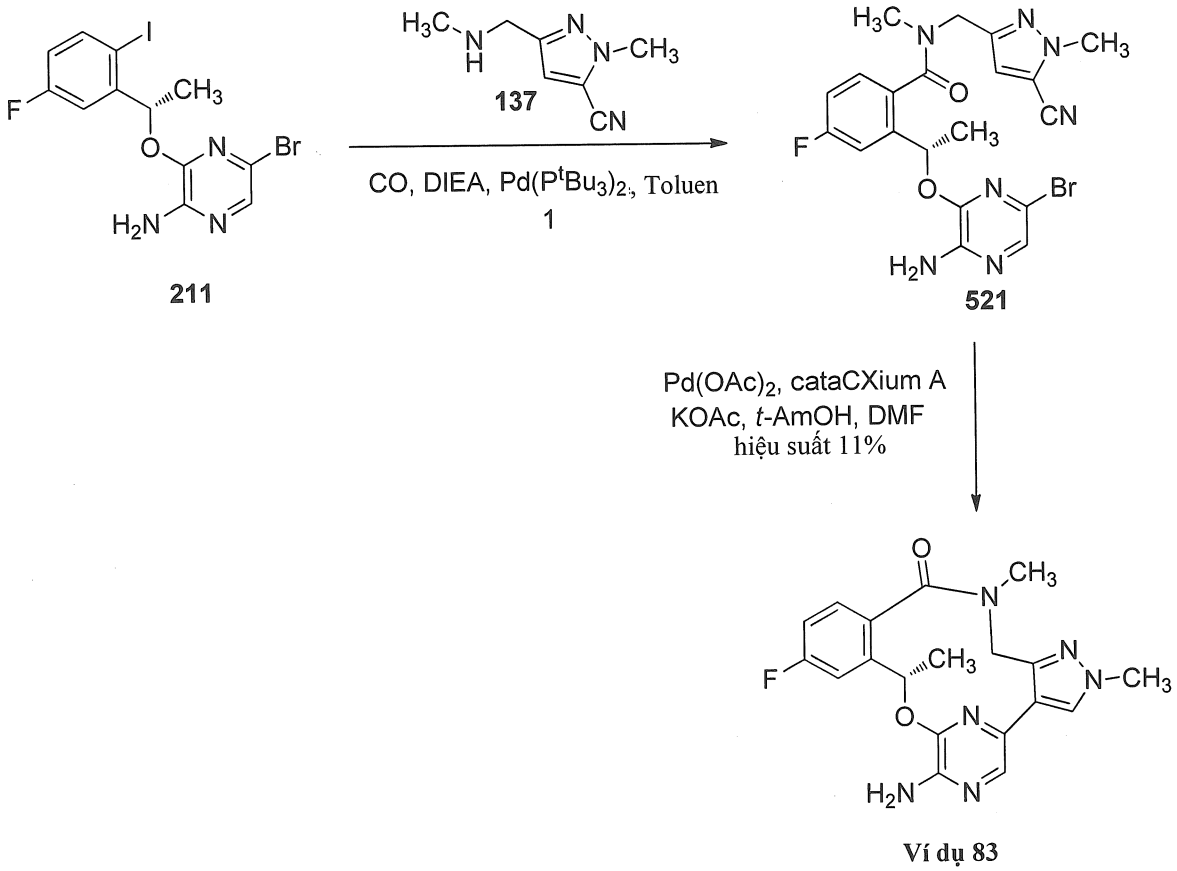
Paladi (II) axetat (82,4mg, 0,367mmol) và cataCXium A (271mg, 0,733mmol) được trộn cùng nhau trong toluen (3,0ml, đã được loại khí) và dung dịch thu được được bổ sung bằng pipet vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức 7 (1,35g, 3,67mmol), bis-pinacolato dibo (1,86g, 7,33mmol) và CsF (2,23g, 14,7mmol) trong MeOH/H_2O (4:1, 25,5ml, đã được loại khí) ở 50°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa hợp chất có công thức **205** (900mg, 2,82mmol) trong MeOH (5,8ml, đã được loại khí) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, phản ứng này được đánh giá là đã kết thúc bằng cách phân tích LCMS. Sau khi được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất có công thức **520** (1,045g, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,48, 2,65 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,24 (td, J = 8,46, 2,53 Hz, 1 H) 6,54 (br. s., 1 H) 6,22 (br. s., 1 H) 6,08 (br. s., 2 H) 3,85 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 1,62 (d, J = 6,32 Hz, 3 H) 1,31 (br. s., 3 H) 1,12 - 1,28 (m, 6 H) 1,00 (t, J = 7,58 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 529 $[M+H]^+$.

Bước 2:

NaOH (1,84g, 46,1mmol) trong 1ml nước được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **520** (995mg, 1,8mmol) trong MeOH (30ml) và nước (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, phản ứng kết thúc, và HCl 4M trong dioxan (15ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô đã được khử bảo vệ, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước đóng vòng mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa HATU (1,0g, 2,56mmol) trong DMF (76ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa sản phẩm thô và DIEA (5,1ml, 29,3mmol) trong DMF (76ml) và THF (7,6ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (400ml), và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(0-10% MeOH/DCM). Sau khi tinh chế, ^{19}F NMR cho thấy sản phẩm có lẫn $PF6^-$. Sản phẩm giống keo hồ này được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $Na_2CO_3$10% (3x), và tiếp đó làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trong ví dụ **82** dưới dạng chất rắn màu trắng (480mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (dd, J = 10,32, 2,77 Hz, 1H) 7,47 (dd, J = 8,56, 5,79 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,17 (td, J = 8,50, 2,64 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,03 (s, 2 H) 5,65 (dd, J = 6,29, 1,76 Hz, 1 H) 4,47 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 4,21 (d, J = 14,35 Hz, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 1,67 (d, J = 6,29 Hz, 3 H) 1,22 (t, J = 7,55 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$.

Điều chế (10S)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-2H-8,4-(azeno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 83)

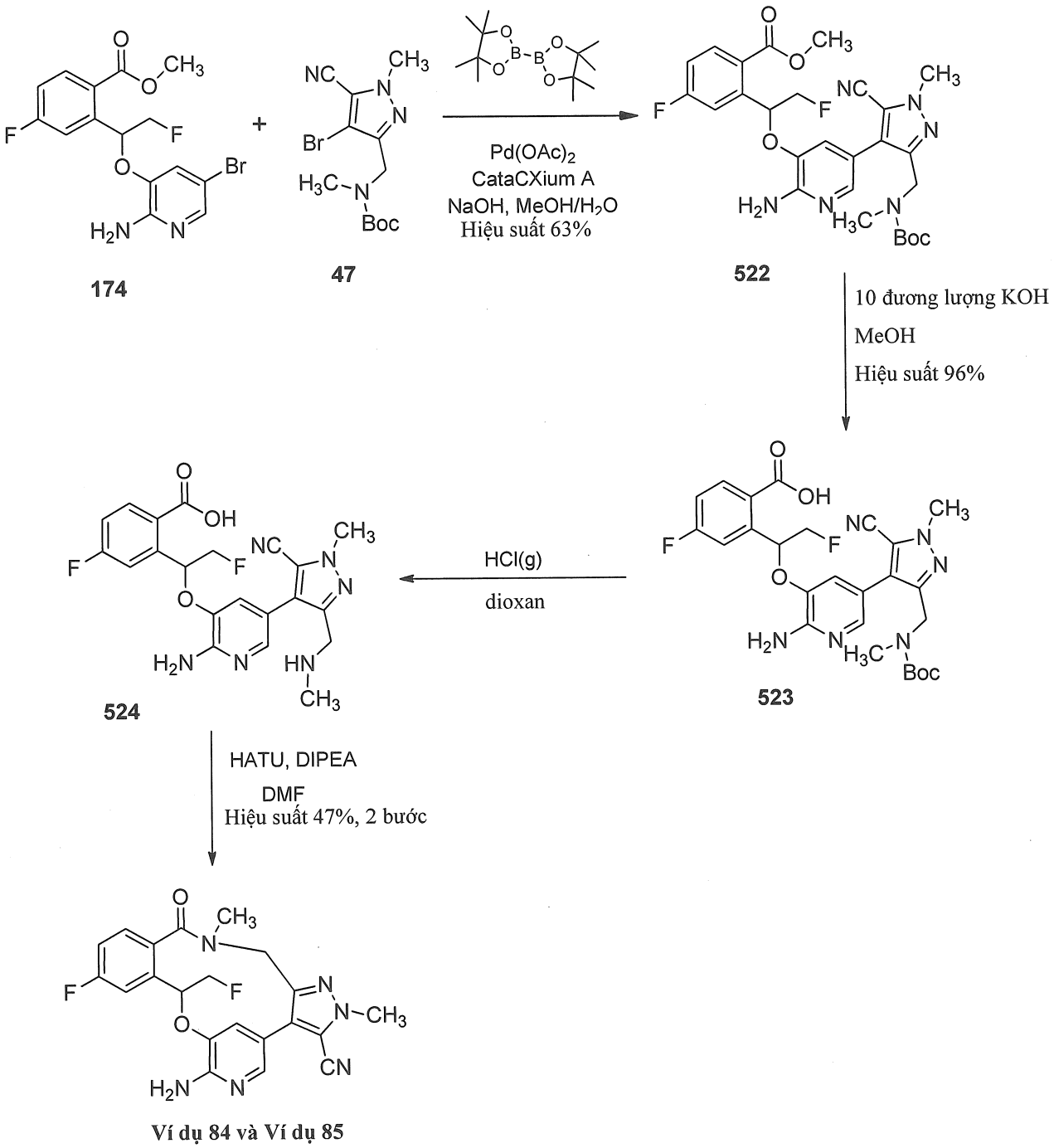


Ví dụ 83

Bằng cách sử dung quy trình hai bước trong **Ví dụ 56**, hợp chất trong **Ví dụ 83** (41,4mg, 11%) được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ□ 8,02 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H) 7,44 (dd, J = 10,09, 2,63 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,57, 5,53 Hz, 1 H) 7,15 (td, J = 8,57, 2,76 Hz, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 5,74 - 6,04 (m, 1

H) 4,33 (d, J = 13,27 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 13,27 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 1,62 (d, J = 6,36 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 383 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-10-(flometyl)-2,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 84 và 85)



174 47 522 523 524

Ví dụ 84 và Ví dụ 85

Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **174** (0,7g, 1,81mmol), hợp chất có công thức **47** (1,22g, 3,07mmol) và bis-(pinacalato)dibo (1,38g, 5,42mmol) trong metanol

khan (280ml) được bổ sung NaOH (145mg, 3,62mmol) trong nước (10ml) dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần bằng nitơ, cataCXium A (68mg, 0,18mmol) và $Pd(OAc)_2$ (21mg, 0,09mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng nitơ ba lần, và tiếp đó được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300ml). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (2x), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng Biotage (ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1, Rf =0,1) để thu được hợp chất có công thức **522** (0,7g, 62,8 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 579 $[M+Na]^+$

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **522** (0,5g, 0,90mmol) và KOH (0,5g, 8,99mmol) trong metanol (20ml) được gia nhiệt tới 50°C trong 24 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 1N đến pH~5, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH=25:1, Rf=0,3) để thu được hợp chất có công thức **523** (320mg, độ tinh khiết 95,5%, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 543 $[M+H]^+$.

Bước 3:

To a khuấy dung dịch chứa hợp chất có công thức **523** (320mg, 95% pure, 0,56mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ~ 4M HCl (g) trong dioxan (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **524**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 443 $[M+H]^+$.

Bước 4:

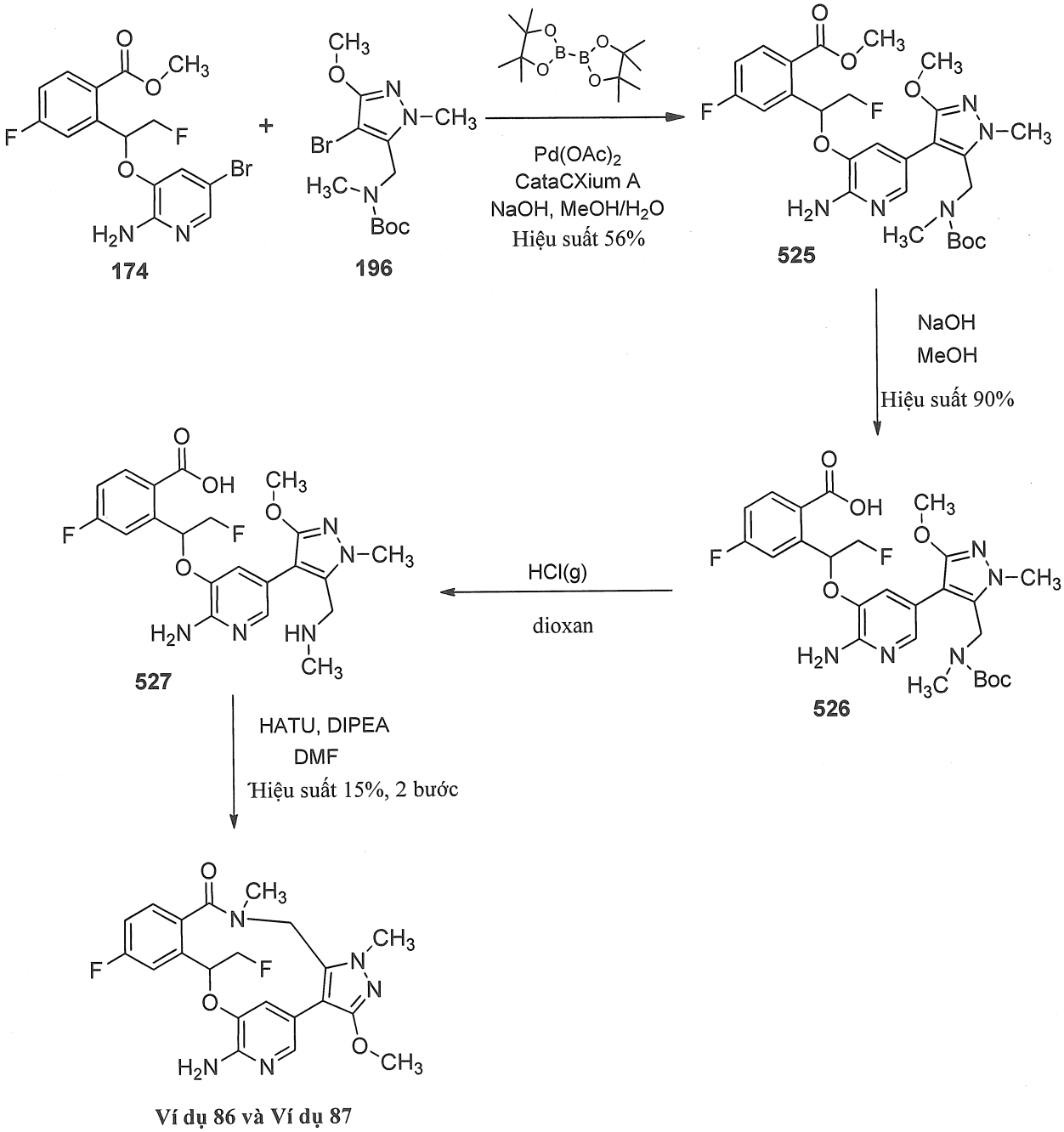
Dung dịch chứa HATU (155mg, 0,4mmol) trong DMF (8ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **424** (~0,29mmol) và DIEA (0,60g, 4,64mmol) trong DMF khan (8ml) và THF khan (1ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (30ml). Hỗn hợp phản ứng

này được chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH = 25:1, Rf=0,3) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 84** và **Ví dụ 85** (80mg, 52,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Tách không đối xứng được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Chiralcel OJ-H (50 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 5-40% metanol (0,05% DEA) ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 4mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 5,93 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 9,28 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (33mg, 27%) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, 20%).

Ví dụ 84 (Đỉnh 1): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,70 (bs, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,91-5,90 (m, 1H), 5,16-4,98 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,57-4,53 (d, 1H), 4,49-4,48 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85 (Đỉnh 2): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (bs, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,232-7,18 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,92-5,56 (dd, 1H), 5,12-4,95 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,53-4,50 (d, 1H), 4,43-4,40 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-10-(flometyl)-3-metoxy-1,16-dimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 86/Ví dụ 87)



Ví dụ 86 và Ví dụ 87

Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **174** (0,98g, 2,5mmol), hợp chất có công thức **196** (1,01g, 3,03mmol) và bis(pinacalato)dibo (1,905g, 7,5mmol) trong metanol (320ml) được bổ sung NaOH (200mg, 5mmol) trong nước (11ml) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần bằng nitơ, cataCXium A (116mg, 0,325mmol) và $Pd(OAc)_2$ (74mg, 0,325mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp

thu được được loại khí bằng nitơ ba lần, và được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 1/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300ml). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc từ 3/1 đến 1/1) để thu được hợp chất có công thức **525** (800mg, 94% purity, 56%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,07-8,03 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,28 (dd, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,55-6,54 (d, 1H), 6,53-6,42 (d, 1H), 6,43-6,37 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,89-3,85 (t, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 3H),2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **525** (800mg, 1,42mmol) và NaOH (1,14g, 28,5mmol) trong metanol (30ml) và nước (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. MeOH được loại bỏ trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 6N đến pH~5, hỗn hợp phản ứng này được làm bão hòa bằng NaCl rắn và tiếp đó chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **526** (700mg, 89,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 514 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **526** (700mg, 1,28mmol) trong dioxan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. TLC (EtOAc) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **527**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 448 [M+H]+.

Bước 4:

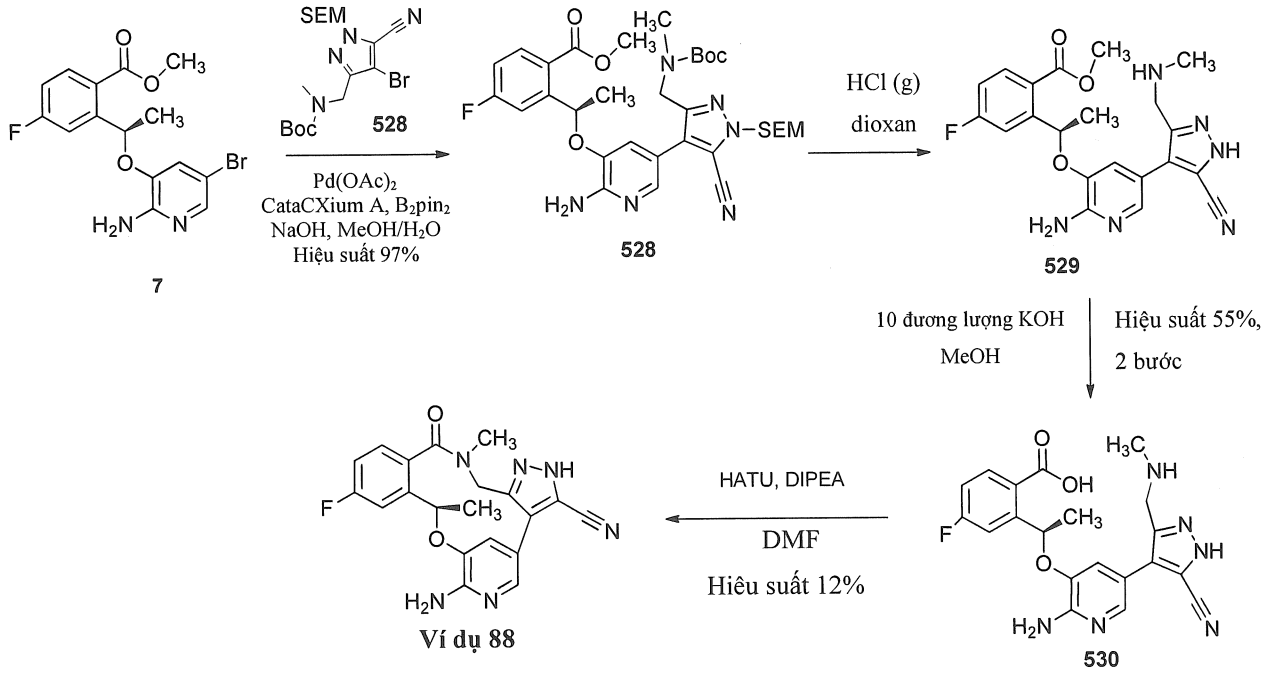
Dung dịch chứa HATU (813mg, 2,14mmol) trong DMF (80ml) được bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp của hợp chất có công thức **527** (~636mg, 1,13mmol) và DIPEA (3,69g, 28,6mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được

chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 30-70%) để thu được hỗn hợp của hợp chất trong **Ví dụ 86** và **Ví dụ 87** (0,2g, 36,3%) dưới dạng chất rắn màu hồng. Tách không đối xứng được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Chiralcel OD-3 (50 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO_2 với tốc độ chảy là 4mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 1,47 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 1,71 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu hồng (38mg, 7%) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu hồng (42mg, 8%).

Ví dụ 86 (Đỉnh 1): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87-7,86 (d, 1H), 7,34-7,31 (dd, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,78-5,73 (d, 1H), 4,91-4,78 (m, 4H), 4,45-4,41 (d, 1H), 4,33-4,30 (d, 1H), 3,94-3,91 (d, 3H), 3,74 (d, 3H), 3,16 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 430 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87 (Đỉnh 2): 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,27-7,24 (dd, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,03-7,0 (m, 1H), 6,76-6,75 (s, 1H), 5,71-5,67 (d, 1H), 4,85-4,72 (m, 4H), 4,38-4,35 (d, 1H), 4,27-4,23 (d, 1H), 3,89 (s, 3H),.3,81 (s, 3H), 3,09 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 430 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 88)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 7 (600mg, 1,62mmol), hợp chất có công thức **214** (1,08g, 2,44mmol) và bis-(pinacalato)dibo (1,23g, 4,86mmol) trong metanol (120mL) được bổ sung cataCXium A (80mg, 0,2mmol) và $Pd(OAc)_2$ (50mg, 0,20mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần bằng nitơ, dung dịch chứa NaOH (130mg, 3,2mmol) trong nước (10ml) được bổ sung vào dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng nitơ ba lần và tiếp đó được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100ml x 3). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml x 3), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1, Rf= 0,3) để thu được hợp chất có công thức **528** (650mg, độ tinh khiết 96,8%, 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 655 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **529** (350mg, độ tinh khiết 96,8%, 0,55mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **529**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 424 $[M+H]^+$

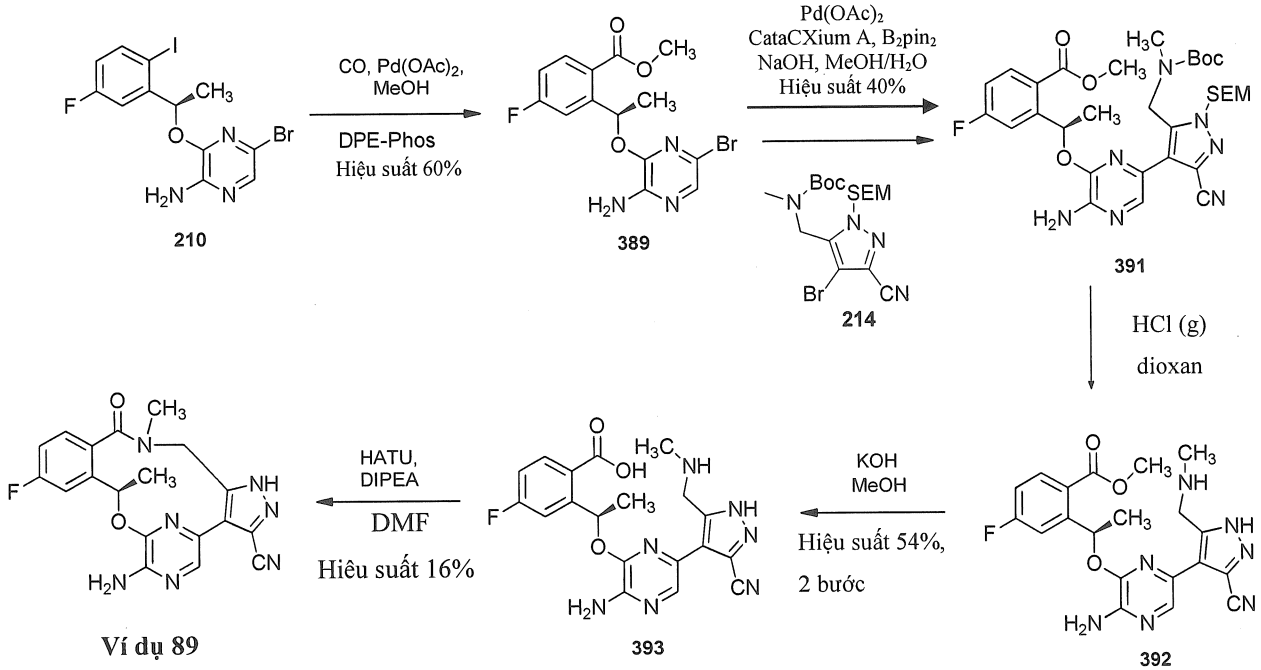
Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **529** (~0,47mmol) và KOH (0,65g, 11,7mmol) trong metanol (15ml) được khuấy ở 50°C trong 36 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. MeOH được loại bỏ trong chân không để thu được phần cặn, cặn này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến pH~6, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (20ml x2). Lớp nước được làm đông khô nhanh để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được pha loãng bằng DCM/MeOH (5:1, 20ml) và lọc. Nước lọc được cô để thu được hợp chất có công thức **530** (140mg, độ tinh khiết 75%, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 411 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (137mg, 0,35mmol) trong DMF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **530** (140mg, độ tinh khiết 75%, 0,25mmol) và DIEA (516mg, 4mmol) trong DMF (10ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (50ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (40ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH =25:1, Rf = 0,3) để thu được nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế tiếp bằng SFC điều chế (Chiralcel OD-3, 150×4,6mm I.D., 3μm. Thời gian lưu 6,93 phút Pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO_2 từ 5% đến 40% Tốc độ chảy: 3mL/phút), tiếp đó là HPLC điều chế để thu được hợp chất trong **Ví dụ 88** (12mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,70 (s, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,76-5,73 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,81-1,80 (d, 3H). LCMS *m/z* 392 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-1H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 89)



Bước 1:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **210** (1,5g, 3,42mmol), DIPEA (1,76g, 13,68mmol), DPE-Phos (0,3g, 0,58mmol) và $Pd(OAc)_2$ (77mg, 0,34mmol) trong MeOH (50ml) được khuấy ở 40°C dưới áp suất 10 bar (1000KPa) CO qua đêm. TLC (ete dầu mỏ / EtOAc = 3:1) cho thấy phản ứng này gần như kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và nước lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc = 3:1, Rf: 0,5) để thu được hợp chất có công thức **531** (0,76g, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **531** (300mg, 0,81mmol), hợp chất có công thức **214** (541mg, 1,22mmol) và bis-(pinacalato)-dibo (617mg, 2,43mmol) trong metanol (60mL) được bổ sung cataCXium A (40mg, 0,1053mmol) và Pd(OAc)2 (25mg, 0,1053mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần bằng nitơ, dung dịch chứa NaOH (65mg, 1,62mmol) trong nước (12ml) được bổ sung vào dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng nitơ ba lần, và tiếp đó được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml x 3). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 3), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 3/1) để thu được hợp chất có công thức **532** (400mg, độ tinh khiết 53%, 40%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 655 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **532** (400mg, độ tinh khiết 53%, 0,32mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **533**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Bước 4:

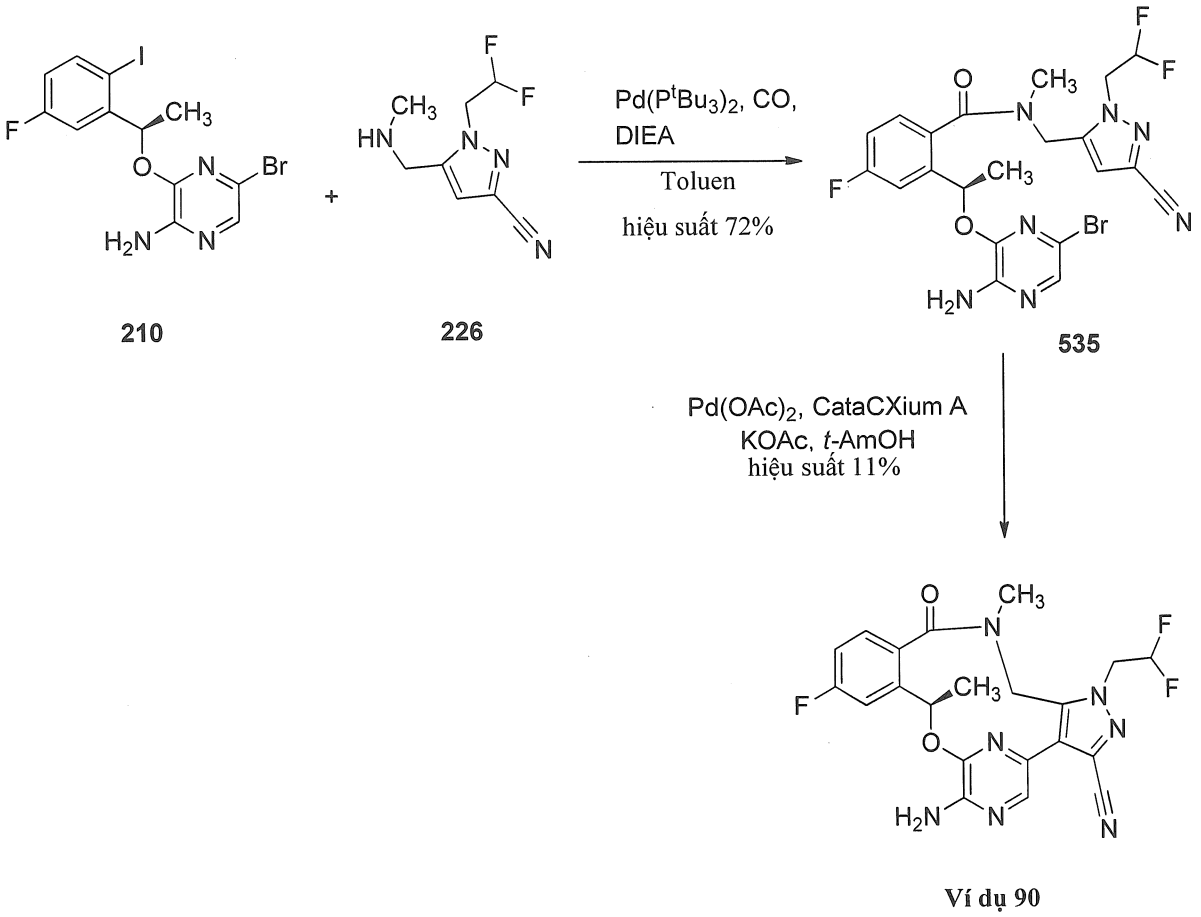
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **533** (~300mg) và KOH (0,395g, 7,0mmol) trong metanol (15ml) được khuấy ở 50°C trong 36 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. MeOH được loại bỏ trong chân không để thu được phần cặn, cặn này được axit

hóa bằng dung dịch HCl 1N đến pH~5, hỗn hợp phản ứng này được làm bão hòa bằng NaCl rắn và tiếp đó chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **534** (180mg, độ tinh khiết 39,8%, 53,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 411 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Dung dịch chứa HATU (250mg, 0,66mmol) trong DMF (25ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **534** (180mg, 0,44mmol) và DIEA (908mg, 7,04mmol) trong DMF (10ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 2:1~1:2) để thu được hợp chất trong ví dụ **89** (10,5mg, 15,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,30-7,26 (dd, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,75-4,72 (d, 1H), 4,28-4,25 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,17-1,15 (d, 3H). LCMS ES *m/z* 393 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-1-(2,2-difloetyl)-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-1H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 90)



210 **226** **535**

Ví dụ 90

Bước 1:

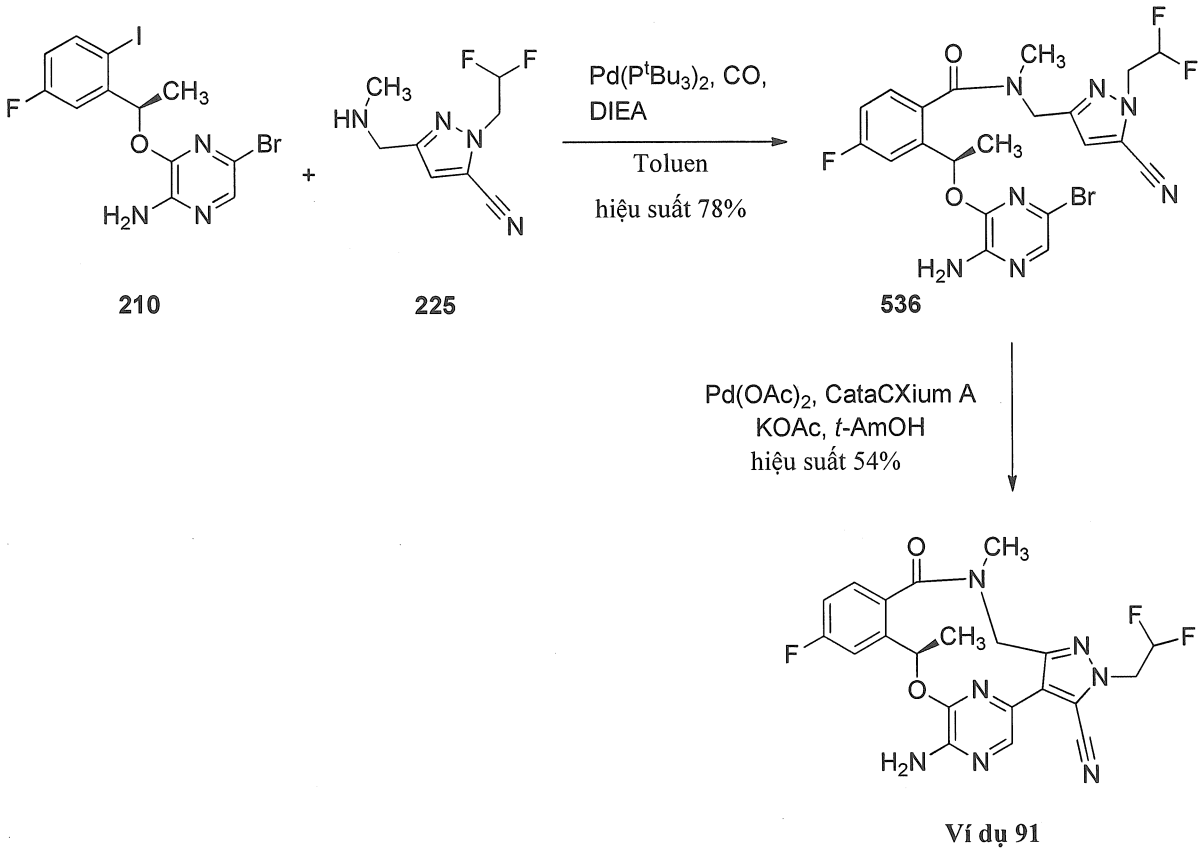
Pd(P^{t}Bu$_3$)$_2$ (97mg, 0,191mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **226** (450mg, 1,91mmol), hợp chất có công thức **210**, (R)-5-bromo-3-(1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy)-pyrazin-2-amin (838mg, 1,91mmol) và DIEA (1,23g, 9,55mmol) trong toluen đã được loại khí (50ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới áp suất CO (4 bar (400KPa)) ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (1:1 EtOAc/heptan), thu được hợp chất có công thức **535** (750mg, 72%) dưới dạng bọt màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 – 7,08 (m, 5H), 6,75 (s, 2H), 6,51 (tt, J = 54,4, 3,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,01 – 4,35 (m, 4H), 2,95 (d, J = 44,5 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 538/540 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Pd(OAc)$_2$ (24,0mg, 0,11mmol) và cataCXium A (78,0mg, 0,22mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **535** (300mg, 0,56mmol), KOAc

(274mg, 2,8mmol) và rượu *t*-amylic đã được loại khí (12,0ml) trong ampun vi sóng 20ml và khuấy trong điều kiện chiếu vi sóng (130°C) trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (70% EtOAc trong heptan). Phân đoạn chứa sản phẩm (Rf = 0,35) được làm bay hơi (sản phẩm không sạch bởi TLC). Phần cặn được tinh chế lại bằng sắc ký cột (20% axeton trong DCM). Phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi (tạp chất vẫn có mặt bởi TLC). Phần cặn được tinh chế lại bằng sắc ký cột (70% TBME trong heptan). Phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong MeOH (1,0ml). Nước (khoảng 4ml) được bổ sung từ từ vào trong khi khuấy để kết tủa sản phẩm. Dung môi được gạn từ từ khỏi chất rắn thu được được làm khô dưới chân không qua đêm để thu được hợp chất trong ví dụ **90** (28,0mg, hiệu suất 11%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,66 – 6,32 (m, 1H), 5,93 – 5,78 (m, 1H), 5,19 – 4,87 (m, 2H), 4,72 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 458 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-2-(2,2-difloetyl)-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclo-tetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 91)



210 **225** **536**

Ví dụ 91

Bước 1:

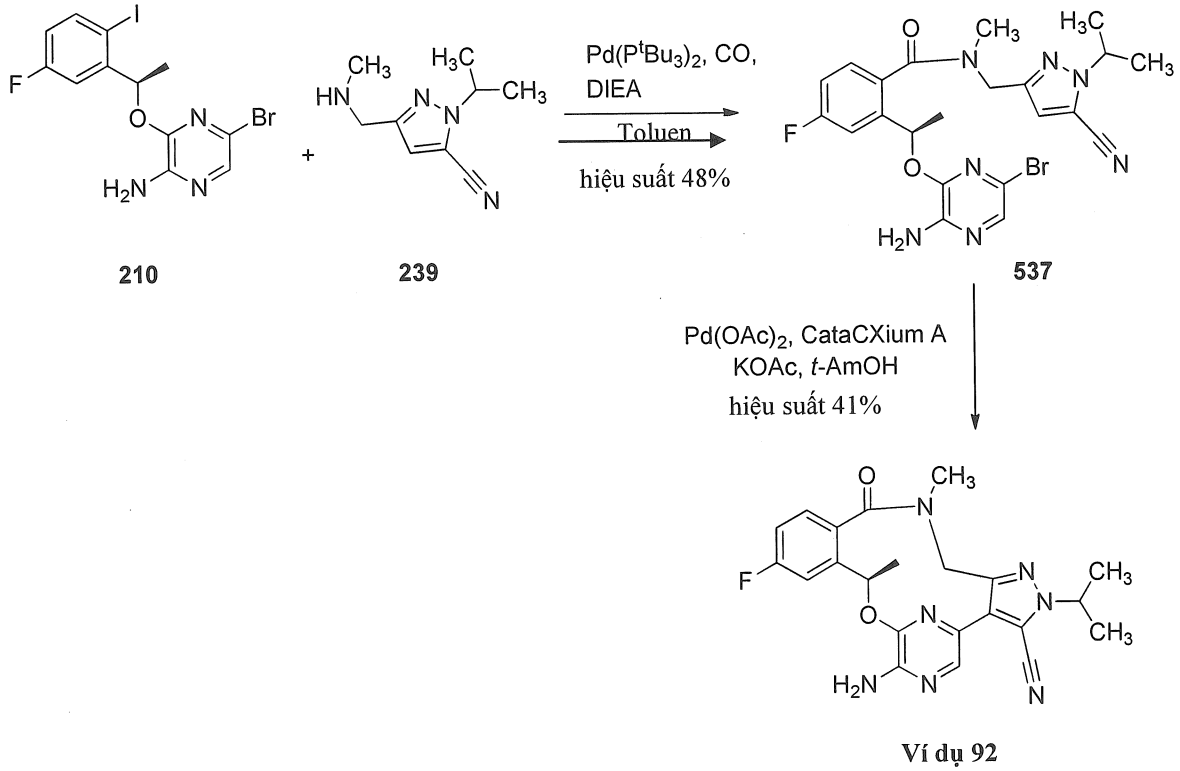
Pd(P^{t}Bu^3)^2 (32mg, 0,064mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **210**, (R)-5-bromo-3-(1-(5-flo-2-iodophenyl)etoxy)pyrazin-2-amin (280mg, 0,64mmol), hợp chất có công thức **225** (150mg, 0,64mmol) và DIEA (413mg, 3,2mmol) trong toluen đã được loại khí (20ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới áp suất CO (4 bar (400KPa)) ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (40% đến 75% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất có công thức **536** (270mg, 78%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 – 7,06 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 6,43 (tt, J = 54,0, 3,0 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,95 – 4,27 (m, 4H), 2,93 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 538/540 [M+H]$^+$.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **536** (108mg, 0,20mmol), Pd(OAc)$_2$ (6,60mg, 0,03mmol), cataCXium A (21,4mg, 0,06mmol), KOAc (98mg, 1,0mmol)

trong rượu t-amyl đã được loại khí (7,0ml) được khuấy trong điều kiện chiếu vi sóng (120°C) trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được cô, tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột (1:1 EtOAc/heptan), thu được hợp chất trong **Ví dụ 91** (75mg, 54%) dưới dạng bột màu kem.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,49 (tt, J = 53,9, 2,8 Hz, 1H), 5,91 (qd, J = 6,5, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (td, J = 15,8, 2,8 Hz, 2H), 4,35 (q, J = 13,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS m/z 458 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-2-(propan-2-yl)-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 92)



210 **239** **537** **Ví dụ 92**

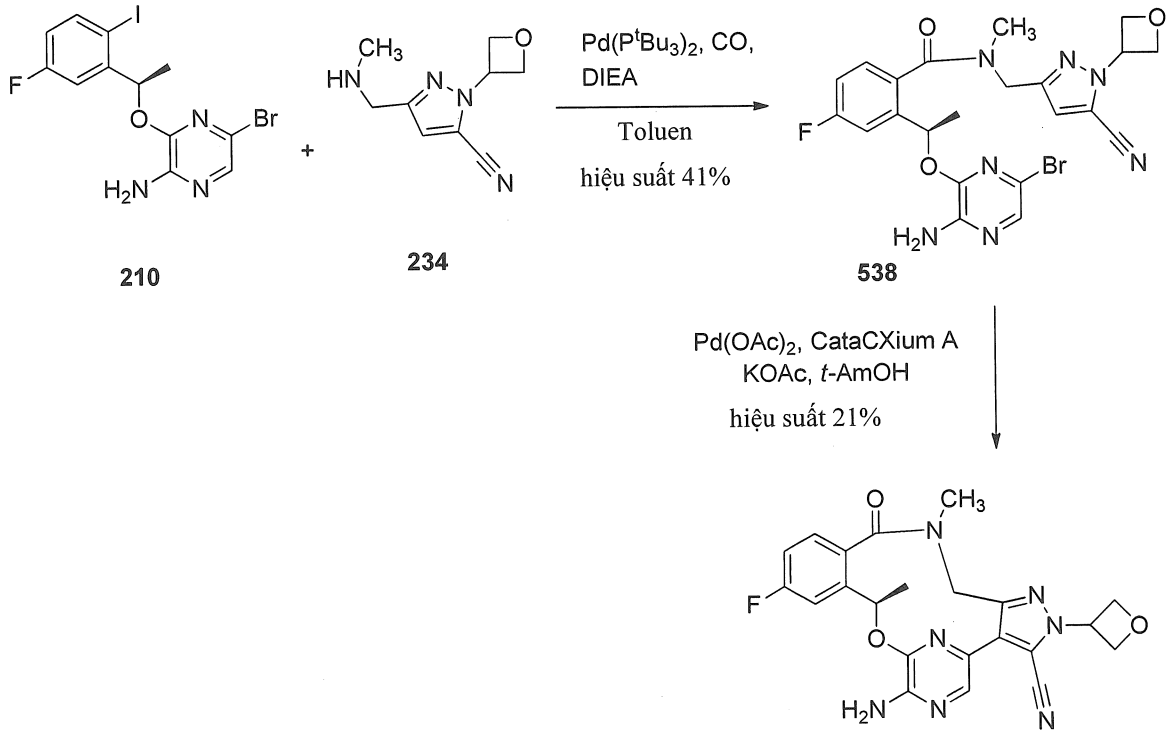
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **537** (200mg, 48%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 6,98 (m, 5H), 6,74 (s, 2H), 6,17 – 5,90 (m, 1H), 4,95 – 4,22 (m, 3H), 2,93 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 6H). LCMS ES m/z 516/518 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **92** (70mg, 41%) dưới dạng bột màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,90 (qd, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 4,77 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (dd, J = 6,6, 1,1 Hz, 6H). LCMS ES m/z 436 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-2-(oxetan-3-yl)-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 93)



210 234 538

Ví dụ 93

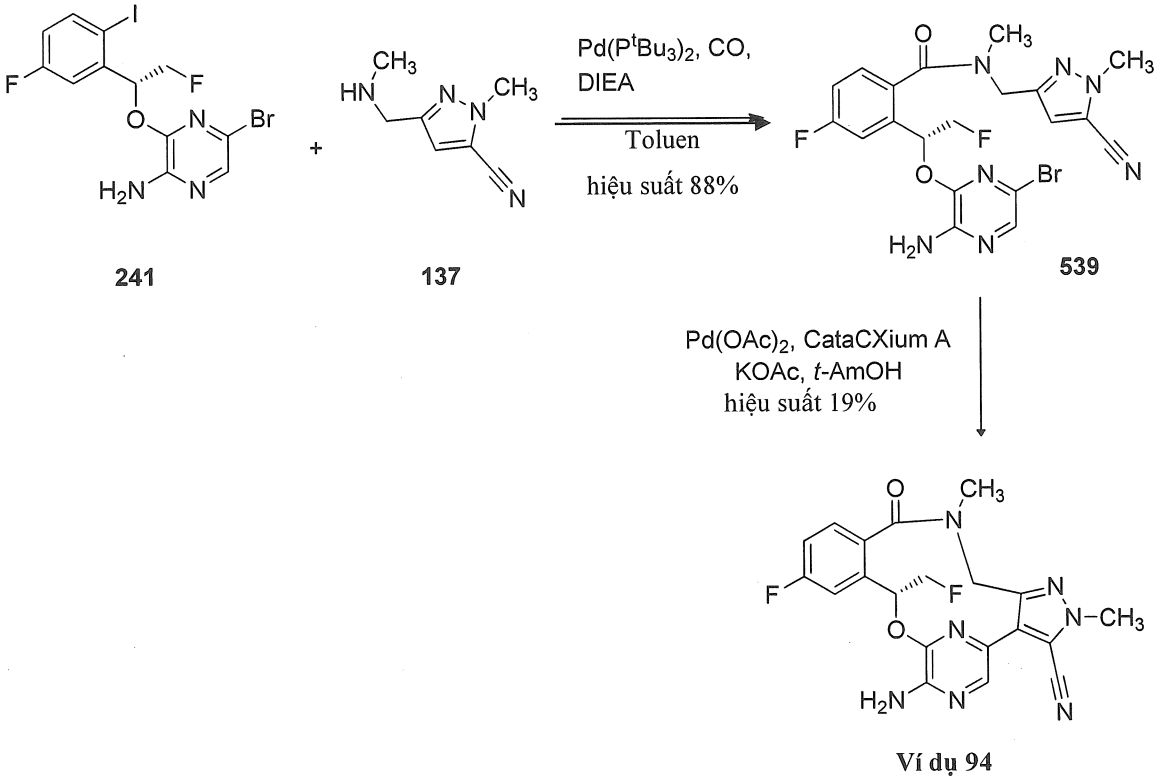
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **538** (376mg, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,10 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,66 (tt, J = 7,7, 6,2 Hz, 1H), 5,17 – 4,98 (m, 7H), 4,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 530/532 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **93** dưới dạng chất rắn màu vàng (63mg, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,96 – 5,87 (m, 1H), 5,76 (tt, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H), 5,04 – 4,91 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ES m/z 450 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10-(flometyl)-2,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclo-tetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 94)



Ví dụ 94

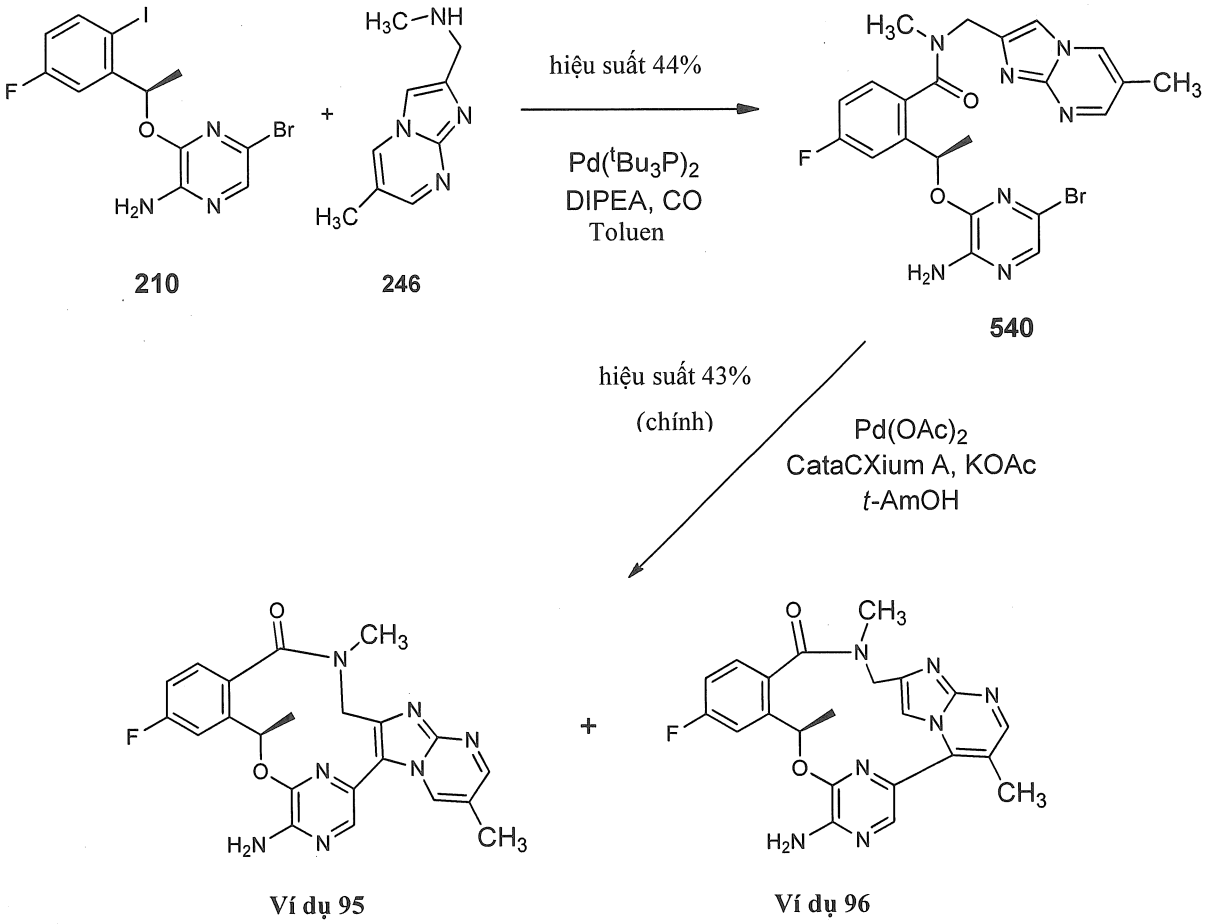
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **539** (0,08g, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **94** (16mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng (63mg, hiệu suất 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,94 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,17-6,11 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,56-4,53 (d, 1H), 4,40-4,37 (d, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,05 (s, 3H). LCMS ES m/z 426 $[M+H]^+$.

Điều chế 12-flo-1,14-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-14H-16,20-(meteno)-pyrazolo [4,3-g][1,14,11]benzodioxazaxycloheptadexin-17-amin (Ví dụ 95) và (11R)-8-amino-13-flo-4,11,17-trimetyl-17,18-dihydro-9,5:19,1-di(azeno)pyrimido[6,1-h] [2,5,9,13]benzoxatriazaxyclohexadexin-16(11H)-on (Ví dụ 96)



210 **246** **540**

Ví dụ 95 **Ví dụ 96**

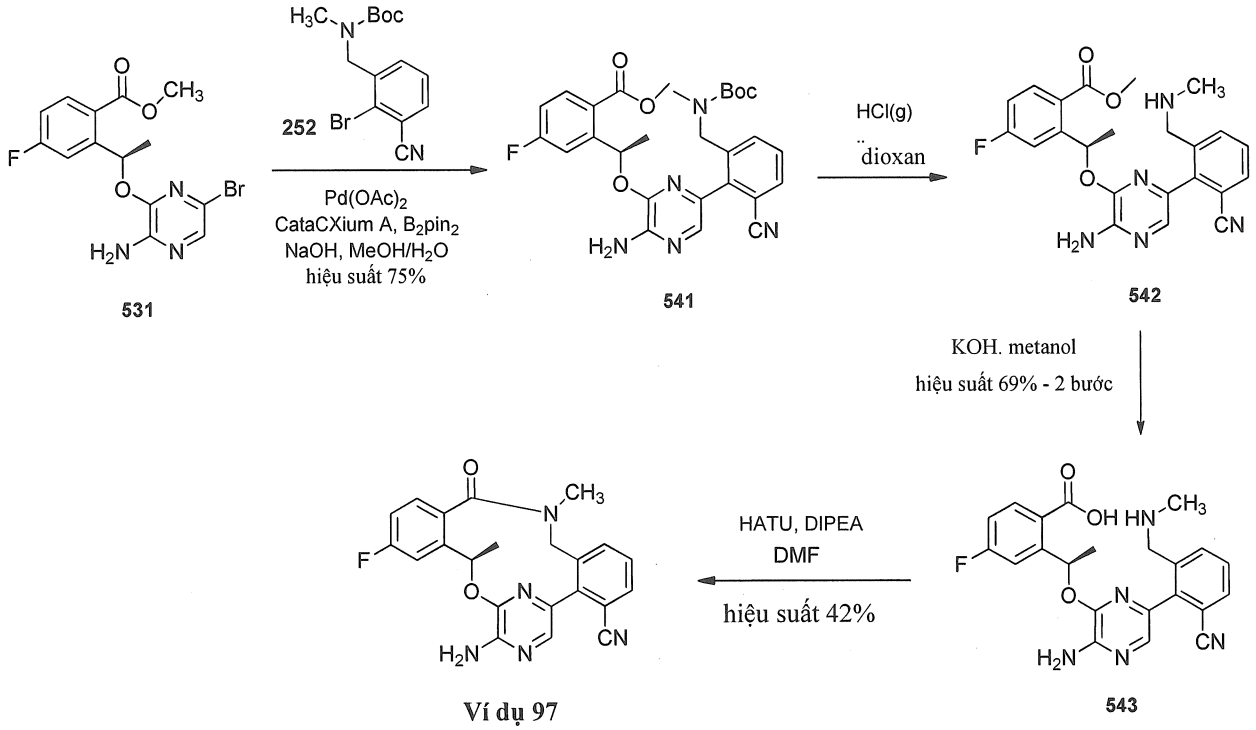
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **91** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **540** (245mg, 44%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (dt, J = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 – 8,25 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 – 7,46 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 0H), 7,27 – 7,05 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,09 (t, J = 6,5 Hz, 0H), 6,00 (d, J = 16,3 Hz, 0H), 4,97 – 4,67 (m, 1H), 4,45 (t, J = 18,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,28 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 1,59 (dt, J = 5,8, 2,4 Hz, 4H). LCMS ES *m/z* 511/513 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **540** (230mg, 0,45mmol) và KOAc (219mg, 2,23mmol) được trộn trong rượu tert-amylic (15ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí (sục khí nitơ qua trong 30 phút), tiếp đó $Pd(OAc)_2$ (20mg, 0,09mmol) và cataCXium A (64mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí lần nữa, tiếp đó gia nhiệt trong lò vi sóng trong 2 giờ ở 120°C. LC-MS của hỗn hợp thô cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Nước lọc được rửa bằng nước (100ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải EtOAc/MeOH từ 100:0 đến 90:10). Thủy tinh màu vàng thu được (vòng lớn tinh khiết vẫn chứa EtOAc) được hòa tan trong MeOH (20ml) và nước được bổ sung vào (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không, tiếp đó làm khô ở nhiệt độ thấp để thu được hợp chất trong ví dụ **95** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (82mg, hiệu suất 43%, độ tinh khiết 97% bởi LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,18 – 5,92 (m, 1H), 4,62 – 4,19 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,32 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 434 $[M+H]^+$. Các phân đoạn hỗn hợp từ cột được tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **96** (15mg, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 92% bởi LC-MS) dưới dạng hỗn hợp chứa hai conforme bởi ^{1}H NMR (hỗn hợp khoảng 1:1). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 0,5H), 7,48 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 0,5H), 7,38 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 0,5H), 7,34 (s, 0,5H), 7,04 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, J = 6,3 Hz, 0,5H), 5,24 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 38,3, 15,9 Hz, 1H), 2,97 (s, 1,5H), 2,93 (d, J = 1,9 Hz, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,32 (s, 1,5H), 1,63 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 1,5H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H). LCMS ES *m/z* 434 $[M+H]^+$.

Điều chế (5R)-8-amino-3-flo-5,17-dimetyl-18-oxo-5,16,17,18-tetrahydro-7,11-(azeno)dibenzo[g,l][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-12-carbonitril (Ví dụ 97)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **531** (300mg, 0,81mmol), hợp chất có công thức **252** (393mg, 1,21mmol) và bis-(pinacalato)dibo (610mg, 2,43mmol) trong metanol (60ml) được bổ sung catacxium A (38mg, 0,1053mmol) và $Pd(OAc)_2$ (24mg, 0,1053mmol) được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí ba lần bằng nitơ, dung dịch chứa NaOH (65mg, 1,62mmol) trong nước (12ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng nitơ ba lần và tiếp đó được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml x 3). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 5/1) để thu được hợp chất có công thức **541** (400mg, độ tinh khiết 80%, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 535 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **541** (400mg, độ tinh khiết 80%, 0,61mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan

(10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **542**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 435 $[M+H]^+$.

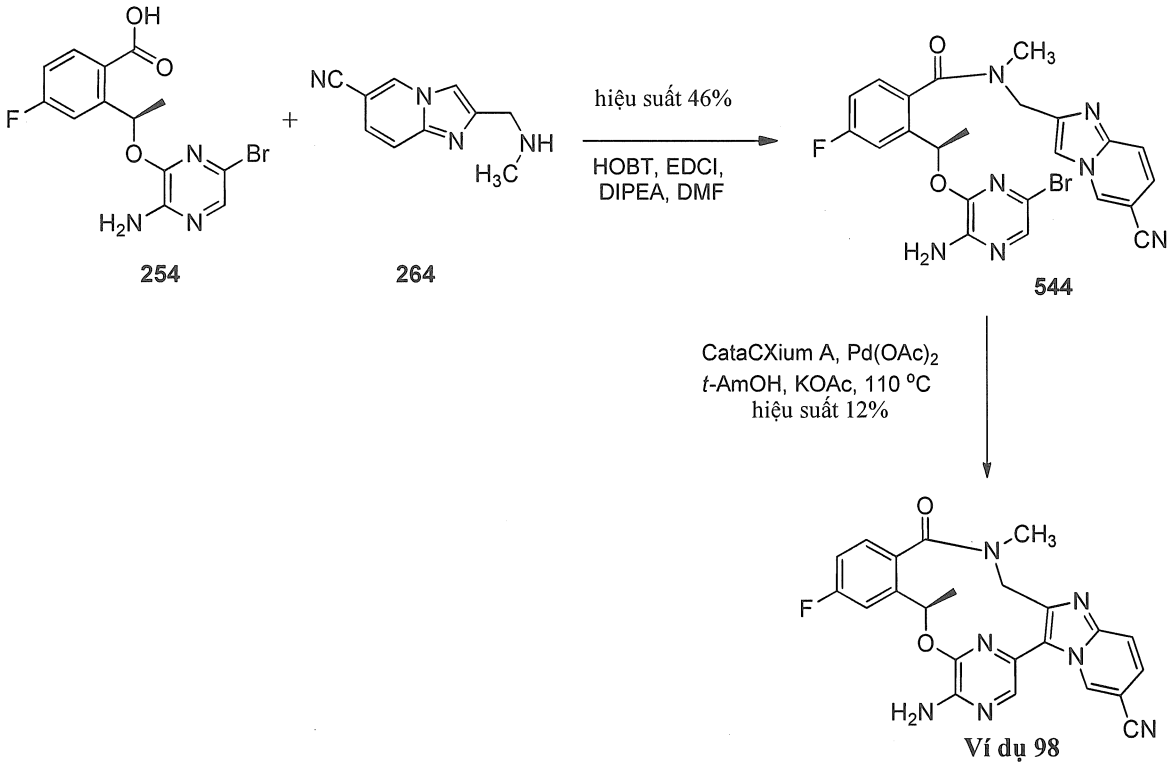
Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **542** (~300mg) và KOH (316mg, 5,65mmol) trong metanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước, và điều chỉnh đến pH ~ 5 bằng HCl 0,5N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **543** (0,2g, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (271mg, 0,69) trong DMF (60ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **543** (200mg, 0,47mmol) và DIPEA (980mg, 7,6mmol) trong DMF (10ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc 5:1~1:1) để thu được hợp chất trong ví dụ **97** (80,8mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,34-6,29 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,65-4,62 (d, 1H), 4,15-4,12 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,79-1,78 (d, 3H). LCMS ES *m/z* 404 $[M+H]^+$.

Điều chế (5R)-8-amino-3-flo-5,19-dimetyl-20-oxo-5,18,19,20-tetrahydro-7,11-(azeno)pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-14-carbonitril (Ví dụ 98)



254 264 544 Ví dụ 98

Bước 1:

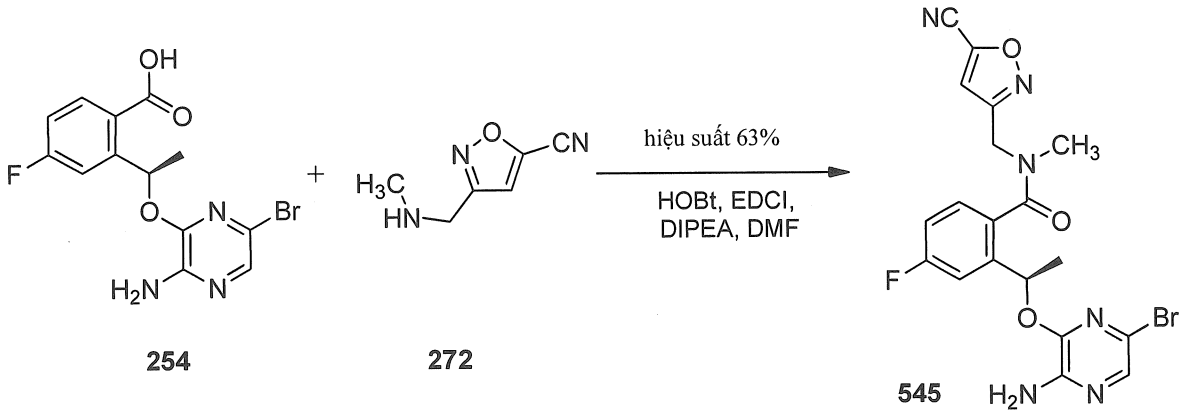
Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **254** (0,217g, 0,611mmol), hợp chất có công thức **264** (0,15g, 0,673mmol) trong DMF (20ml) được bổ sung EDCI (0,176g, 0,916mmol), HOBt (0,124g, 0,916mmol) và DIPEA (0,394g, 3,055mmol) ở -35°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -30°C trong 30 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phần lớn hợp chất có công thức **254** đã được dùng hết. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và H_2O (10ml). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (20ml x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (10ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất có công thức **544** (150mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2:

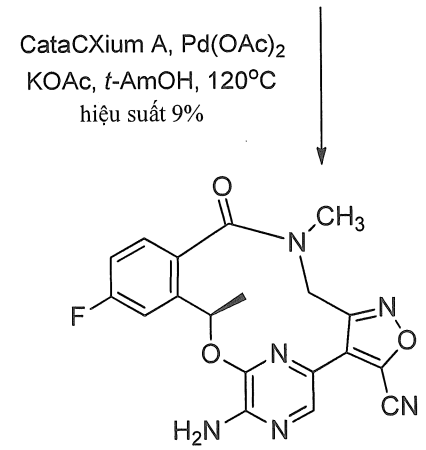
Hỗn hợp phản ứng này được thực hiện bằng ba mẻ 50mg trong các điều kiện giống nhau. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **544** (0,05g, 0,095mmol), cataCXium (4,25mg, 0,0118mmol), *t*-AmOH (1,94mg, 0,019mmol) và KOAc (46,55mg,

0,475mmol) trong DMAc vừa mới chưng cất (8ml) được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (2,66mg, 0,0118mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được gắn kín và được gia nhiệt ở 110°C trong 12 h. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (25ml) và tiếp đó rửa bằng nước muối (5ml x 4). Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng TLC điều chế và tiếp đó được tinh chế lại bằng HPLC điều chế đảo pha để thu được hợp chất trong **Ví dụ 98** (15,4mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol d_4 + D_2O): δ 9,38-9,37 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,84-1,82 (dd, 3H). LCMS *m/z* 444 $[M+1]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 99)



254 **272** **545**



Ví dụ 99

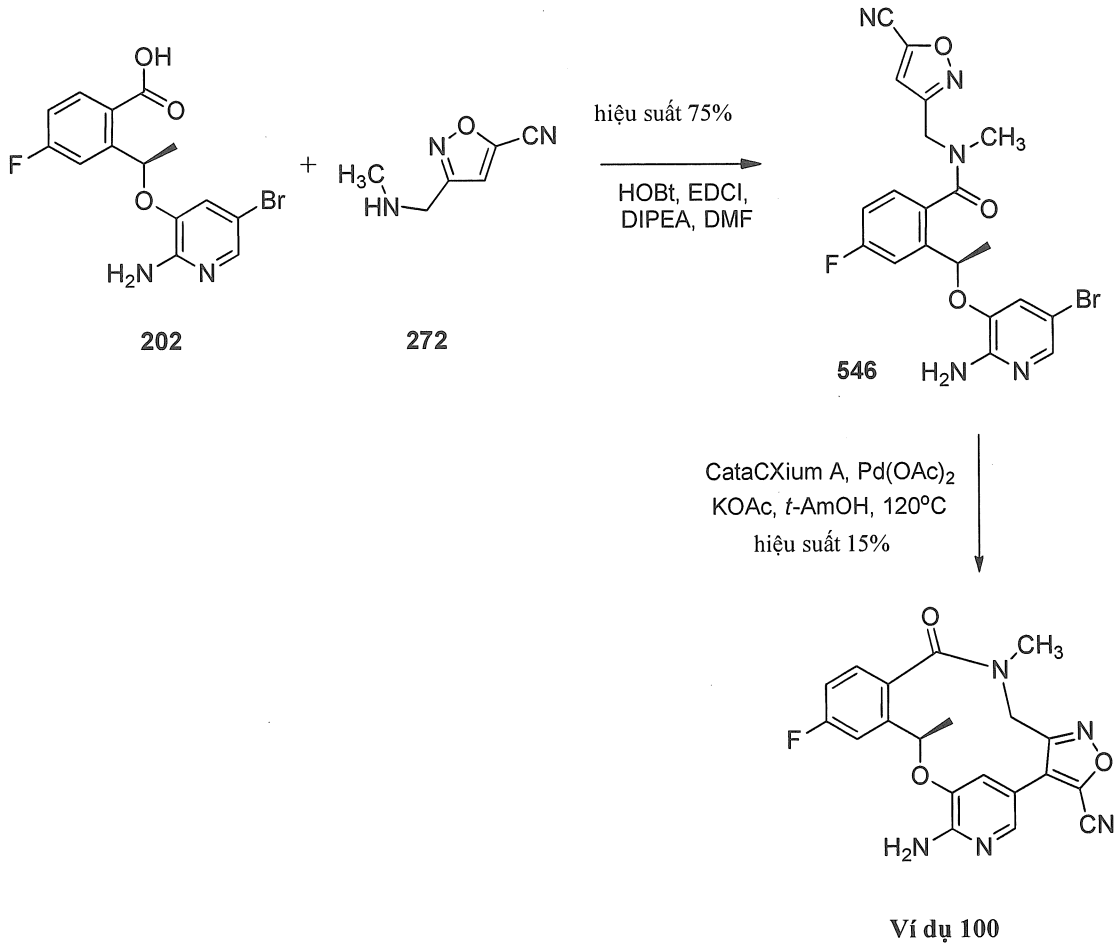
Bước 1:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **254** (250mg, 0,7mmol), hợp chất có công thức **272** (145mg, 0,7mmol) và DIPEA (271mg, 2,1mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung HOBt (143mg, 1,05mmol) và EDCI (135mg, 1,05mmol) ở -35°C dưới N2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml), chiết bằng EtOAc (20ml x 5), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4, cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, Rf = 0,3, ete dầu mỏ/EtOAc = 2:1-1:1) để thu được hợp chất có công thức **545** (210mg, 63%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,02-4,98 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,77-4,74 (d, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,74-1,72 (d, 3H).

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **545** (200mg, 0,42mmol), KOAc (0,21g, 2,15mmol), cataCXium A (18mg, 0,0504mmol) và $Pd(OAc)_2$ (5,6mg, 0,025mmol) trong *t*-AmOH (20ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. LC-MS cho thấy ~30% hợp chất mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml), chiết bằng EtOAc (30ml x 5), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **99** (14,1mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (S, 1H), 7,29-7,28 (d, 1H), 7,23-7,22 (d, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08-6,05 (s, 1H), 5,24(s, 2H), 4,7- 4,45 (dd, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). LCMS *m/z* 395 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 100)



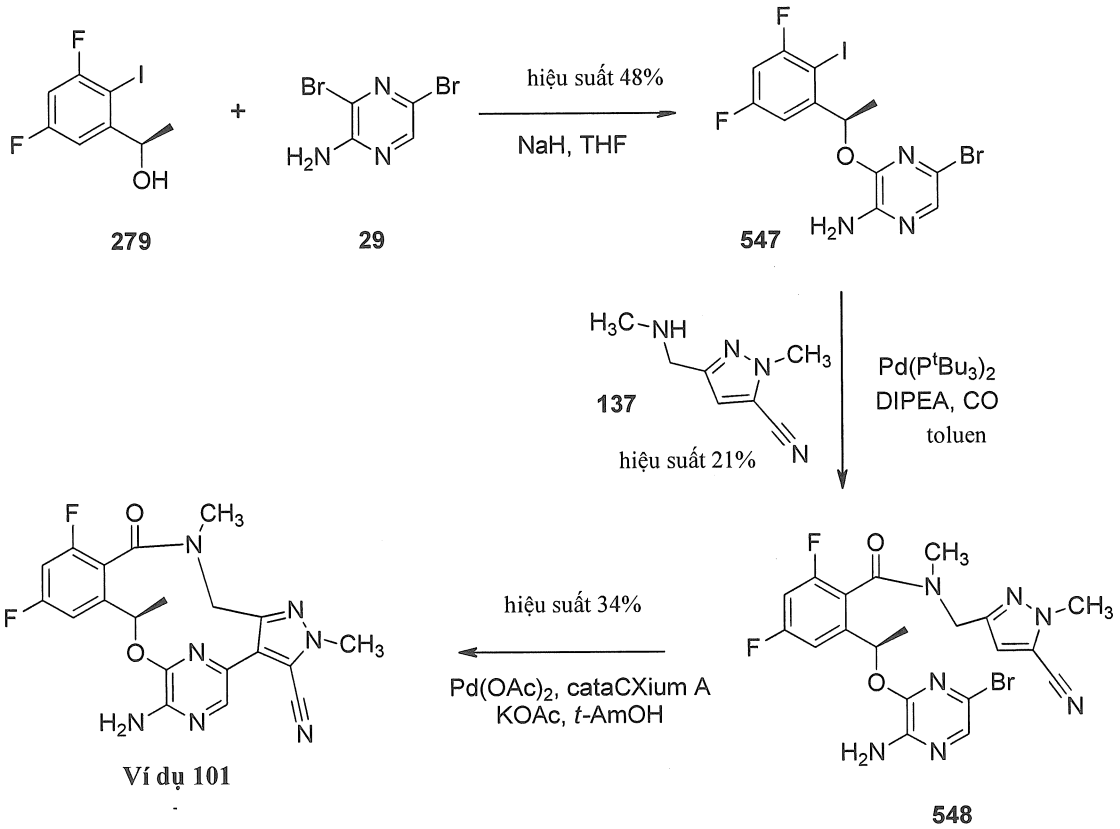
Bước 1:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **202** (400mg, 1,13mmol), hợp chất có công thức **272** (234mg, 1,13mmol) và DIPEA (437mg, 3,4mmol) trong DMF (20ml) được bổ sung HOBt (230mg, 1,7mmol) và EDCI (219mg, 1,7mmol) ở -35°C dưới N2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml), chiết bằng EtOAc (20ml x 5), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4, cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, Rf =0,2, ete dầu mỏ/EtOAc = 2:1-1:1) để thu được hợp chất có công thức **546** (400mg, 75%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,94-4,91 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,80-4,76 (d, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,66-1,65 (d, 3H)

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **546** (170mg, 0,358mmol), KOAc (0,175g, 1,8mmol), cataCXium A (15mg, 0,043mmol) và $Pd(OAc)_2$ (5mg, 0,022mmol) trong *t*-AmOH (20ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. LC-MS cho thấy ~30% hợp chất mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml), chiết bằng EtOAc (30ml x 5), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), làm khô bằng Na_2SO_4, cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (Rf ~ 0,38, ete dầu mỏ/EtOAc =3 : 1) để thu được hợp chất trong ví dụ **100** (21mg, 15 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,92-7,91 (S, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,23 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,72-5,70 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,81-1,79 (d, 3H). LCMS *m/z* 394 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12,14-diflo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 101)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **279** (4,24g, 14,9mmol) trong THF khan (24ml) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù được làm lạnh (0°C) chứa NaH (60%

trong dầu, 746mg, 18,6mmol) trong THF khan (24ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 10 phút ở 0°C, tiếp đó là 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **29** (3,14g, 12,4mmol) trong THF khan (24ml) trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 18 giờ, tiếp đó được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Nước muối (200ml) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 x 200ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc từ 98:2 đến 75:25). Chất rắn nhớt thu được (4,6g) được tạo huyền phù đặc trong heptan (~100ml) trong 72 giờ. Huyền phù thu được được lọc và chất rắn được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **547** (2,73g, hiệu suất 48%, độ tinh khiết 99% bởi LC-MS) dưới dạng bột màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,31 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,23 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 455/457 $[M+H]^+$.

Bước 2:

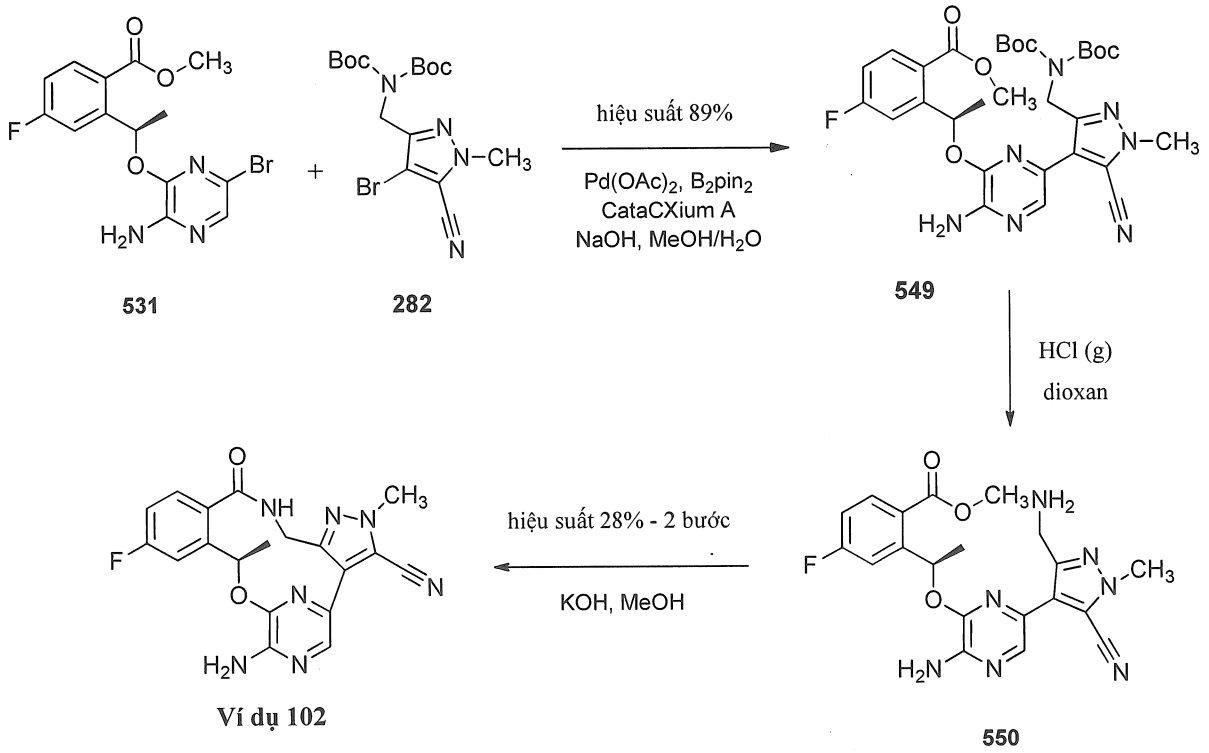
Hợp chất có công thức **547** (2,0g, 4,4mmol), hợp chất có công thức **137** (muối HCl, 974mg, 4,4mmol) và DIEA (3,8ml, 21,9mmol) được hòa tan trong toluen (127ml). $Pd(P^tBu_3)_2$ (224mg, 0,44mmol) được bổ sung vào (hỗn hợp phản ứng này trở thành màu đen) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 85°C dưới CO (4 bar (400KPa)) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc qua tấm arbocel, rửa bằng EtOAc (~100ml) và nước cái cô. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 4:1 đến 1:1) để thu được hợp chất có công thức **548** (460mg, 21% hiệu suất, độ tinh khiết 89% bởi LC-MS) dưới dạng bọt rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 5,98 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 506/508 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **548** (230mg, 0,45mmol) trong rượu tert-amylic (9ml) được loại khí (3 chu kỳ N_2/chân không) ở 100°C. $Pd(OAc)_2$ (15mg, 0,07mmol), cataCXium A (49mg, 0,14mmol) và KOAc (227mg, 2,3mmol) được bổ

sung vào và hỗn hợp phản ứng này được loại khí (3 chu kỳ N_2/chân không) ở 100°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, cô dưới chân không, và DCM (50ml) được bổ sung vào và huyền phù lọc. Nước cái được cô dưới chân không và dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc từ 3:1 đến 1:1) để thu được hợp chất vòng lớn dưới dạng bột màu be (102mg, hiệu suất 53%, độ tinh khiết 99% bởi LC-MS). Bột này được tạo huyền phù trong MeOH (~2ml) và được tạo huyền phù đặc qua đêm. Huyền phù này được lọc và chất rắn màu trắng thu được được làm khô từ từ dưới chân không (0,3 mBar (30Pa)) ở 80°C trong 6 giờ. Hợp chất trong **Ví dụ 101** thu được dưới dạng bột màu trắng (65mg, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100% bởi LC-MS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,94 – 5,73 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 13,8, 1,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 426 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-2,10-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 102)



531 282 549 550 Ví dụ 102

Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **531** (0,2g, 0,54mol), hợp chất có công thức **282** (336mg, 0,81mmol) và bis-(pinacalato)dibo (407g, 1,62mmol) trong metanol (40mL) được bổ sung cataCXium A (25mg, 0,07mmol) và $Pd(OAc)_2$ (16mg, 0,07mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí trong ba lần bằng nitơ, dung dịch chứa NaOH (65mg, 1,62mmol) trong nước (12ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng khí nitơ ba lần và tiếp đó được hồi lưu trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/EtOAc 3/1) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (500ml x 3). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 5/1) để thu được hợp chất có công thức **549** (400mg, độ tinh khiết 75%, 89%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 648 $[M+Na]^+$.

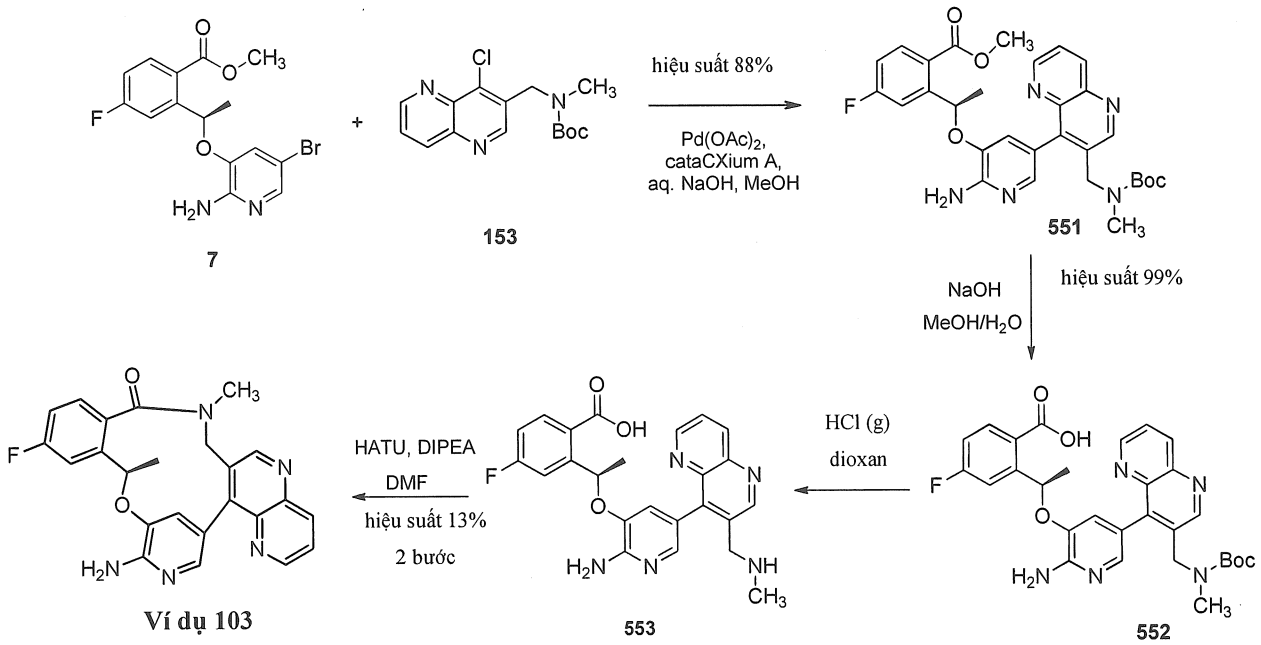
Bước 2:

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức **549** (400mg, độ tinh khiết 75%, 0,48mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **550**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **550** (~300mg) và KOH (316mg, 5,65mmol) trong metanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào HCl 0,5N (20ml), chiết bằng EtOAc (30ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu mỏ/EtOAc từ 5/1-1/1) để thu được hợp chất trong ví dụ **102** (53,5mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,30-4,26 (d, 1H), 4,22-4,18 (d, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS m/z 394 $[M+H]^+$.

Điều chế (11R)-8-amino-13-flo-11,17-dimetyl-17,18-dihydro-9,5-(meteno)-[1,5] naphtyridino[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-16(11H)-on (Ví dụ 103)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **7** (0,3g, 0,81mmol), hợp chất có công thức **153** (400mg, 1,29mmol) và bis-(pinacalatodibo) (618mg, 2,43mmol) trong metanol (100ml) được bổ sung cataCXium A (37,8mg, 0,105mmol) và $Pd(OAc)_2$ (23,7mg, 0,105mmol) dưới nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được loại khí trong ba lần bằng nitơ, NaOH (64,8mg, 1,62mmol) trong nước (12ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng nitơ ba lần và tiếp đó được hồi lưu trong 3 giờ. TLC (EtOAc) cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (300ml). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (100ml x 2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH 20:1, Rf, 0,41) để thu được hợp chất có công thức **551** (400mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 308 $[M+Na]^+$.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **551** (400mg, 0,71mmol) và NaOH (0,57g, 14,2mmol) trong metanol (15ml) và nước (2ml) được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để

thu được cặn. Phần cặn được hòa tan với nước (20ml), và được chiết bằng MTBE (20ml). Tiếp đó, lớp nước được axit hóa bằng HCl 6N đến pH~5, hỗn hợp phản ứng này được làm bão hòa bằng NaCl rắn và tiếp đó chiết bằng EtOAc (20ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức **552** (388mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS *m/z* 548 $[M+H]^+$.

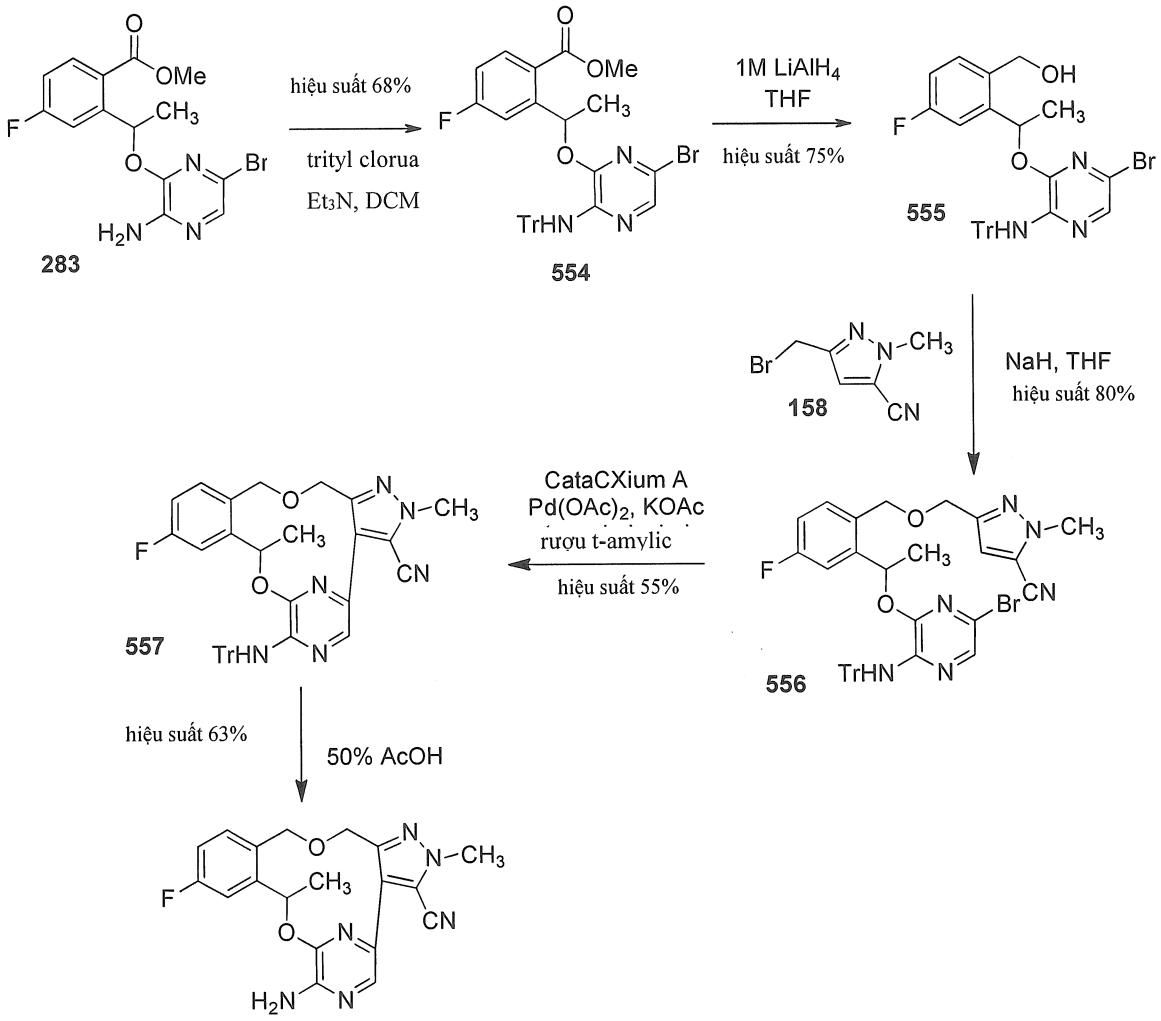
Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **552** (388mg, 0,7mmol) trong dioxan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt ~ 4M HCl (g) trong dioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen ba lần để thu được hợp chất có công thức **553**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 448 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch chứa HATU (400mg, 0,313mmol) trong DMF (60ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **553** (~0,7mmol) và DIEA (1,43g, 11,2mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/MeOH 20:1 Rf, 0,27) để thu được hợp chất trong ví dụ **103** (40mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01-9,00 (m, 2H), 8,44-8,42 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 5,90-5,88 (m, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,67-4,47 (dd, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,83-1,81 (d, 3H). LCMS *m/z* 430 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2,10-dimetyl-2,10,15,17-tetrahydro-8,4-(azeno)pyrazolo [4,3-h][2,11,5]benzodioxazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 104, 105 và 106)



Ví dụ 104, Ví dụ 105 và Ví dụ 106

Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **283** (1,48g, 3,99mmol) trong DCM (25ml), Et_3N (0,84ml, 5,98mmol) và DMAP (20mg, 0,163mmol) được bổ sung trityl clorua (1,68g, 5,98mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lượng trityl clorua nữa (0,56g, 1,99mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (20ml), tiếp đó chiết bằng nước (10ml) và nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được loại bỏ và làm bay hơi sau khi làm khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm thô thu được dưới dạng chất rắn màu vàng được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (8% EtOAc trong toluen) để thu được hợp chất có công thức **554** dưới dạng chất rắn không màu (1,67g, hiệu suất 68%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7,95 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,16 (m, 17H), 7,01 (ddd, J = 8,7, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 6,89 (qd, J = 6,4, 1,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Bước 2:

Hợp chất có công thức **554** (1,6g, 2,60mmol) được hòa tan trong THF khan (15ml) và được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C dưới nitơ. Dung dịch 1M chứa $LiAlH_4$ trong THF (2,0ml, 2,0mmol) được bổ sung từ vào trong 15 phút và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung từ từ H_2O (1ml) và khuấy trong 10 phút, trước khi EtOAc (40ml) và $MgSO_4$ được bổ sung vào. Muối được lọc hết, và nước lọc được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng nhạt, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (heptan/EtOAc, 5:1) để thu được hợp chất có công thức **555** dưới dạng chất rắn không màu (1,13g, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,20 (m, 16H), 7,09 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (qd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 12,3, 7,1 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 584/586 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **555** (1,1g, 1,189mmol) trong THF khan (15ml) được bổ sung từ từ NaH (60%, 0,15g, 3,78mmol) từng phần ở 0°C trong 3 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C trước khi bổ sung từ từ dung dịch chứa hợp chất có công thức **158** (0,452g, 2,26mmol) trong THF khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng từ từ bằng nước (10ml), tiếp đó chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Pha hữu cơ được loại bỏ, rửa bằng nước (10ml) và nước muối (10ml). Chất chiết EtOAc được làm bay hơi sau khi được làm khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm thô thu được dưới dạng gôm màu vàng nhạt được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 15% axeton trong heptan để thu được hợp chất có công thức **556** dưới dạng chất rắn không màu (1,06g, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,19 (m, 16H), 7,14 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,32 – 6,22 (m, 1H), 5,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,42 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Bước 4:

Phản ứng này được thực hiện theo hai mẻ bằng cách sử dụng hợp chất có công thức **556** (0,5g, 0,71mmol). Trong ampun vi sóng (dung tích 20ml), cho hợp chất có công thức **556** (0,5g, 0,71mmol), KOAc (0,35g, 3,55mmol), cataCXium A (0,0763g, 0,213mmol) và rượu t-amyl (đã được loại khí, 14,5ml) vào. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí tiếp trong 3 phút trước khi bổ sung $Pd(OAc)_2$. Ampun này được gắn kín và chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp, pha loãng bằng EtOAc (50ml), và lọc qua xelit để loại bỏ các chất vô cơ. Nước lọc màu vàng trong được rửa bằng nước (2x10ml), nước muối (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 25% axeton trong heptan để thu được hợp chất có công thức **557** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,483mg, hiệu suất 54,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,42 – 7,19 (m, 17H), 6,94 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (qd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,35 – 5,23 (m, 1H), 4,48 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 623 $[M+H]^+$.

Bước 5:

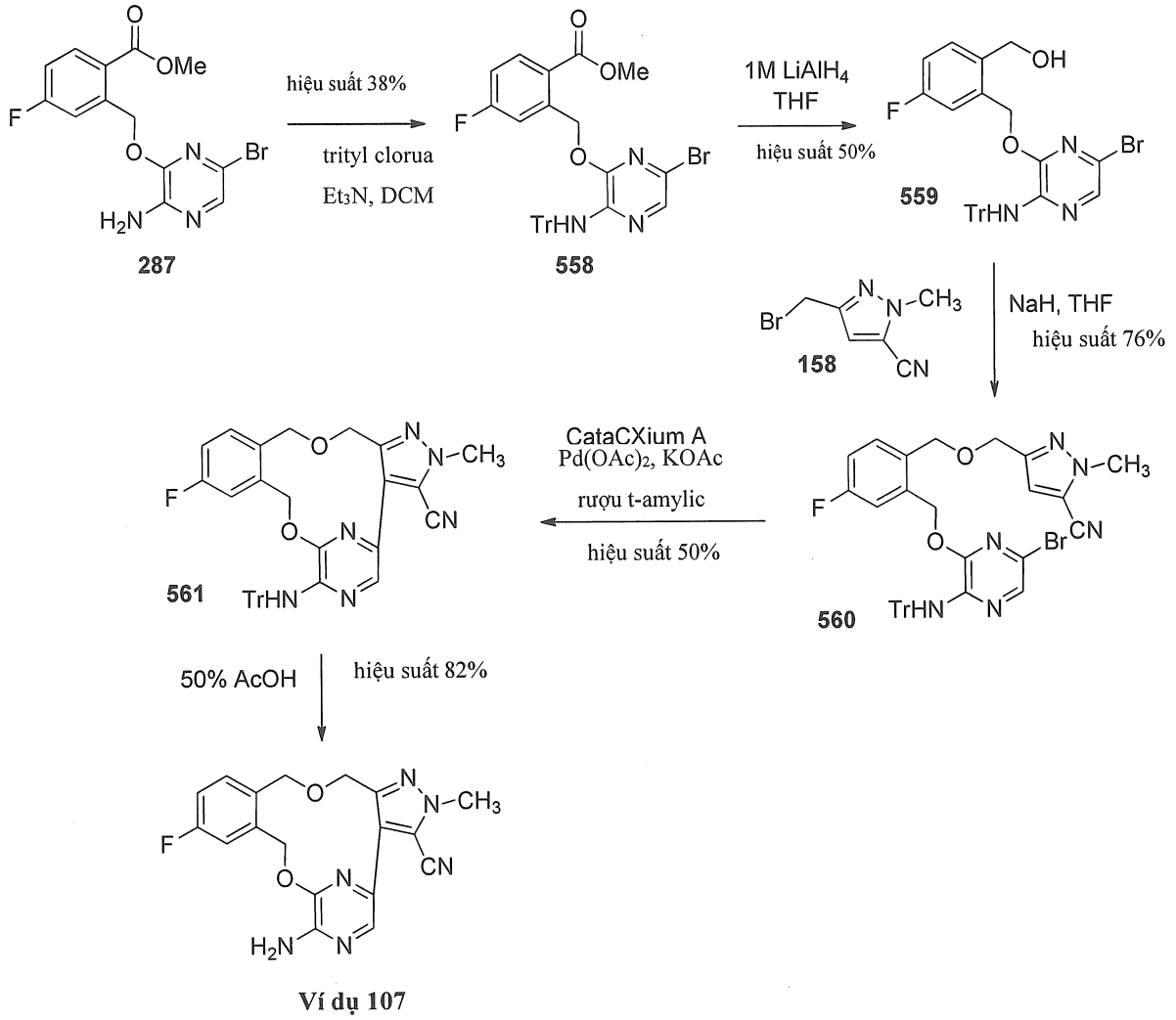
Huyền phù chứa hợp chất có công thức **557** (0,476g, 0,76mmol) trong 50% AcOH trong nước (20ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 4h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa từ từ đến độ pH bazơ nhẹ (pH=8) bằng cách bổ sung từ từ từng phần $NaHCO_3$ rắn. Hỗn hợp phản ứng thu được được chiết bằng EtOAc (2x 20ml). Pha hữu cơ được loại bỏ, rửa bằng nước (5ml), nước muối (10ml). Chất chiết EtOAc màu vàng trong được tách và làm bay hơi sau khi làm khô bằng natri sulfat khan, sản phẩm thô thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt nhờ tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 25% axeton trong heptan để thu được hợp chất trong ví dụ **104** dưới dạng chất rắn không màu (0,183mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (qd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 381 $[M+H]^+$.

Tách không đối xứng được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 20% metanol ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 3mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,77 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,95 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (59mg, 20%) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (58mg, 20%).

Ví dụ 105 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (qd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 381 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106 (Đỉnh 2): ~ 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (qd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 381 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2-metyl-2,10,15,17-tetrahydro-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,11,5]benzodioxazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 107)



Ví dụ 107

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **558** (1,77g, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,13 (m, 17H), 7,06 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **559** (0,084g, 50%) dưới dạng chất rắn không màu (835mg, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,33 – 7,14 (m, 16H), 7,03 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 5,7 Hz, 1H). LCMS ES *m/z* 570/572 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **560** (0,77g, 76%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,14 (m, 18H), 7,01 (td, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 689/691 $[M+H]^+$.

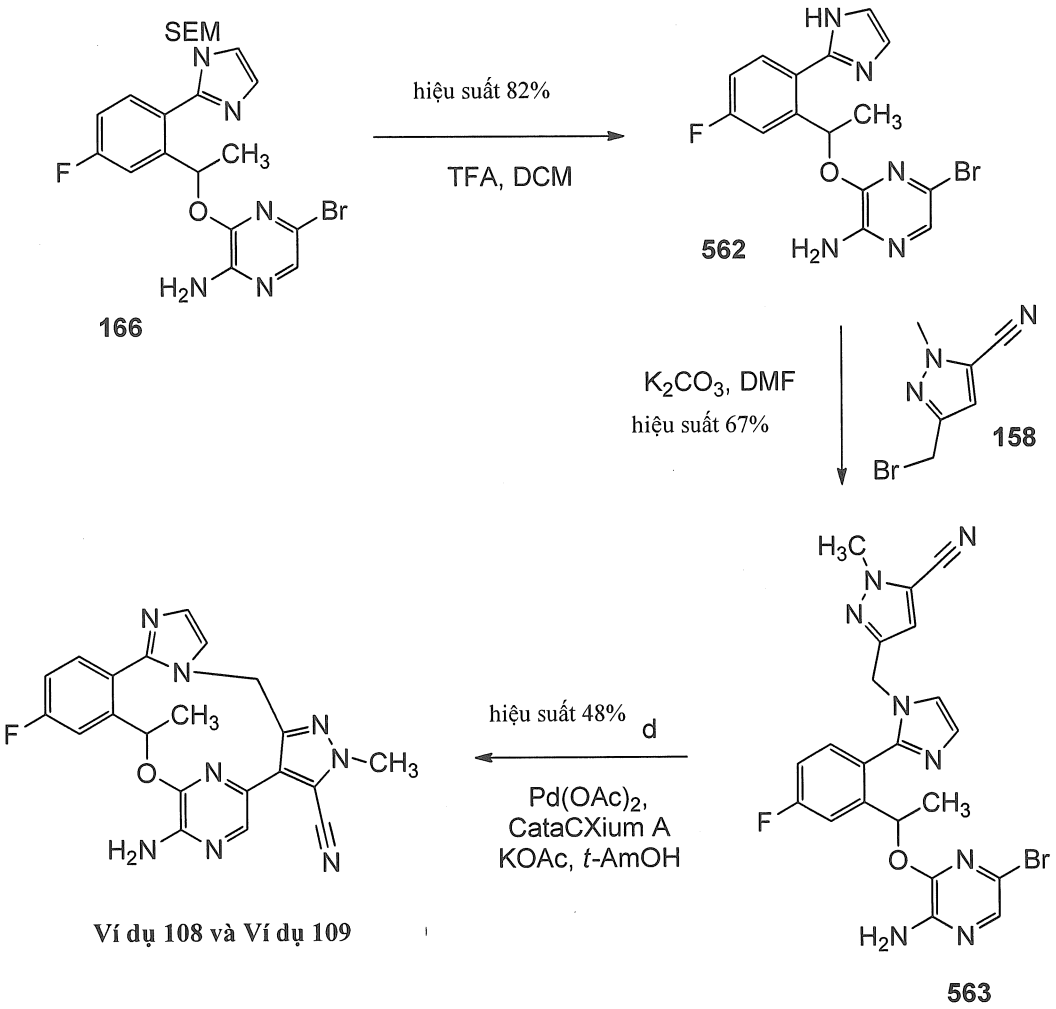
Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **561** (0,31g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 – 7,16 (m, 16H), 7,10 (td, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,19 – 6,06 (m, 1H), 5,38 – 5,04 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 1H), 4,08 – 3,90 (m, 4H). LCMS ES *m/z* 609 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **107** (143mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,13 (td, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,23 – 5,95 (m, 1H), 5,44 – 5,17 (m, 1H), 5,16 – 4,90 (m, 1H), 4,61 – 4,21 (m, 2H), 4,00 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 367 $[M+H]^+$.

Điều chế 8-amino-3-flo-5,13-dimetyl-13,15-dihydro-5H-7,11-(azeno)imidazo[1,2-k]pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-12-carbonitril (Ví dụ 108/109)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **166** (1,5g, 2,96mmol), được hòa tan trong DCM (7ml), tiếp đó TFA (15ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ (TLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn). Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không, pha loãng bằng EtOAc (100ml) và rửa bằng dung dịch chứa $NaHCO_3$ bão hòa (100ml, tiếp đó là 50ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải heptan/EtOAc 1:1 đến 1:2) để thu được hợp chất có công thức **562** dưới dạng bọt rắn (919mg, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,49 (s,

1H), 7,23 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 1,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Bước 2:

Hợp chất có công thức **562** (919mg, 2,43mmol), hợp chất có công thức **158** (513mg, 2,56mmol) và K_2CO_3 (503mg, 3,64mmol) được trộn trong DMF (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ (LC-MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn). Nước (300ml) được bổ sung vào và chiết bằng Et_2O (5 x 100ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải heptan/EtOAc 1:1 đến 0:1). Hợp chất có công thức **563** thu được dưới dạng bột màu trắng (805mg, hiệu suất 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,22 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,85 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS m/z 497/499 $[M+H]^+$.

Bước 3:

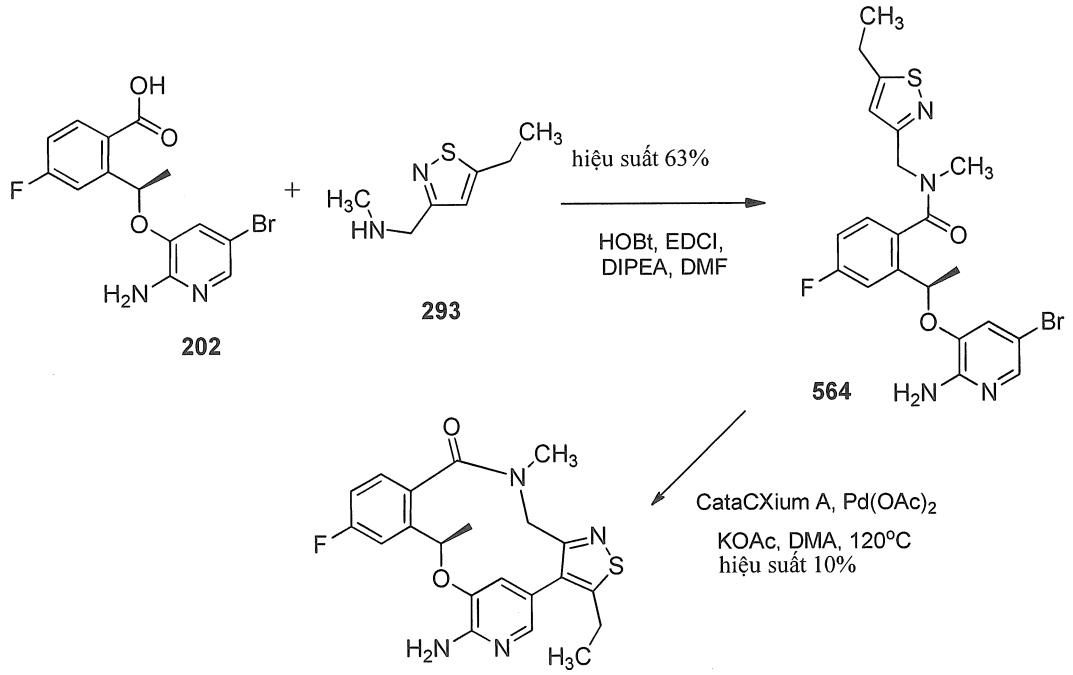
Phản ứng giống nhau được thiết lập bốn lần do giới hạn về thể tích của ampun vi sóng. Hợp chất có công thức **563** (200mg, 0,4mmol) được trộn với KOAc (197mg, 2,0mmol) trong rượu tert-amylic (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí trong 30 phút (bằng cách sục khí nitơ qua), tiếp đó $Pd(OAc)_2$ (18mg, 0,08mmol) và cataCXium A (58mg, 0,16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí lần nữa trong 30 phút, ampun vi sóng được gắn kín và được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ (LC-MS cho thấy 96% sản phẩm mong đợi). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc (100ml). Nước lọc được rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không. Dầu thu được được kết hợp với các phản ứng khác và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 1:2 đến 0:1). Hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 108** và **Ví dụ 109** thu được dưới dạng bột màu be (320mg, hiệu suất 48%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,71 – 5,46 (m, 1H), 5,00 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS m/z 417 $[M+H]^+$. Tách không đối xứng được

thực hiện đối với 32mg nguyên liệu bởi SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 30% metanol ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 3mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,00 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 3,86 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (14,4mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (14,7mg).

Ví dụ 108 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ□ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,6, 9,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,62 - 5,51 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Ví dụ 109 (Đỉnh 2): ~ 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, *J*=2,6, 9,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,62 - 5,49 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno)[1,2]thiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 110)



Ví dụ 110

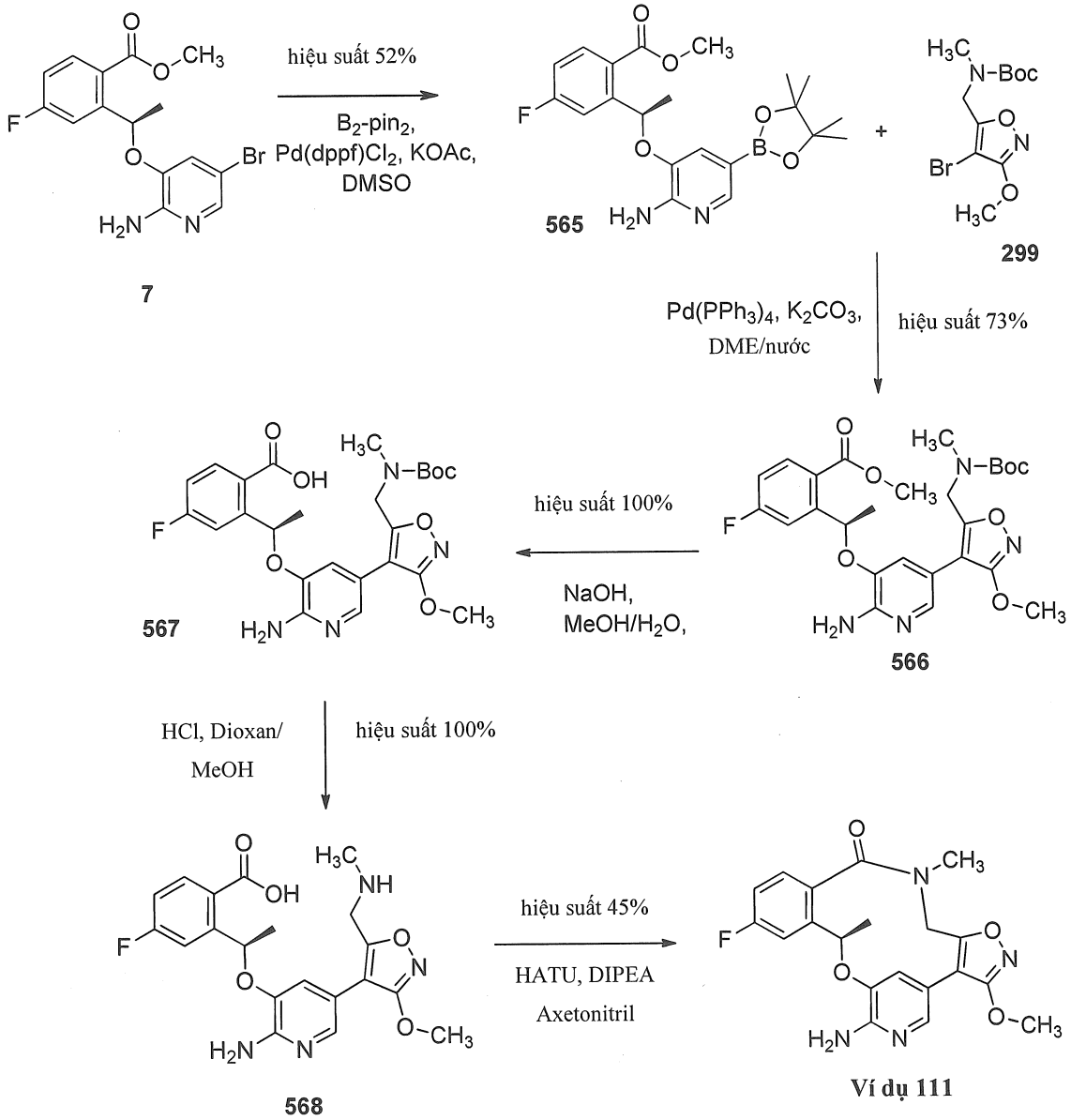
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **100** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **564** dưới dạng chất rắn màu vàng (0,5g, 63%). LCMS *m/z* 493 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **100** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **110** dưới dạng chất rắn màu vàng (16,8mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,99-5,98 (d, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 2H), 1,88-1,87 (d, 3H), 1,38-1,35 (t, 3H). LCMS *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-3-metoxy-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 111)



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **7** (200mg, 0,54mmol) trong anhydrous DMSO (2ml) được bổ sung bis-(pinacolato)dibo (635mg, 2,5mmol),

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (40mg, 0,054mmol) và tiếp đó là KOAc (178mg, 1,82mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới nitơ và được gia nhiệt tới 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, EtOAc được bổ sung vào (40ml) và lọc qua arbocel. Nước lọc được rửa bằng nước, tiếp đó là nước muối, tiếp đó lớp hữu cơ được chiết trong dung dịch HCl 1M (2x). Pha nước được làm lạnh trong nước đá, trung hòa đến độ pH=7 bằng cách bổ sung từ từ dung dịch NaOH 1M, và kết tủa thu được được chiết trong EtOAc (2x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Cặn dầu được hòa tan lại trong EtOAc (1ml) và heptan (15ml) được bổ sung vào tạo ra kết tủa màu trắng nhờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được 115mg (52%) hợp chất có công thức **565**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 6,87 (d, Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 6,26 (q, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,57 (d, 3H), 1,21 (d, 12H). LCMS *m/z* 335 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **299** (1,26g 3,92mmol), kali cacbonat (811mg, 5,88mmol) trong dimetoxyetan (20ml) và nước (15ml) được làm ấm tới 40°C và được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp phản ứng này trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức **565** (68mg, 0,16mmol) trong dimetoxyetan đã được loại khí (1ml), tiếp đó là $Pd(PPh_3)_4$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới nitơ và được làm ấm tiếp đến 100°C. Trong thời gian này, với khoảng cách 5 phút, 4 lần bổ sung nữa hợp chất có công thức **565** (68mg, 0,16mmol) trong dimetoxyetan đã được loại khí (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp này, và sau khi phản ứng đạt tới 100°C, với khoảng cách 5 phút, 7 lần bổ sung nữa hợp chất có công thức **565** (68mg, 0,16mmol) trong dimetoxyetan đã được loại khí (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp này. (Tổng cộng 820mg, 1,96mmol hợp chất có công thức **565** được bổ sung vào trong 12ml DME). Sau khi bổ sung lần cuối cùng, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C dưới nitơ trong 1,5 giờ, tiếp đó được làm lạnh. EtOAc (120ml) được bổ sung vào, tiếp đó hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước (2x 50ml), làm khô bằng natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel và rửa giải với heptan: EtOAc 100:0 – 30:70 thu được hợp chất có công thức **566** dưới dạng chất rắn không màu (750mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 – 7,93 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H),

7,25 (td, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,24 (q, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,59 – 4,12 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (m, 3H)*, 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,42-1,08 (m, 9H). LCMS *m/z* 531 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **566** (1,05g, 1,98mmol) trong metanol (25ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (1,2g, 30mmol) trong nước (3,5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào nước (100ml), tiếp đó hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng TBME (10ml). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách bổ sung từ từ HCl 1N và kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (80ml), tiếp đó natri clorua (20g) được bổ sung vào lớp nước, lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (80ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất có công thức **567** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,02g, 100%).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (dd, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,21 (td, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,37 (q, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,81 – 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 3H), 1,60 (d, 3H), 1,36 -1,07 (m, 9H). LCMS *m/z* 517 $[M+H]^+$.

Bước 4:

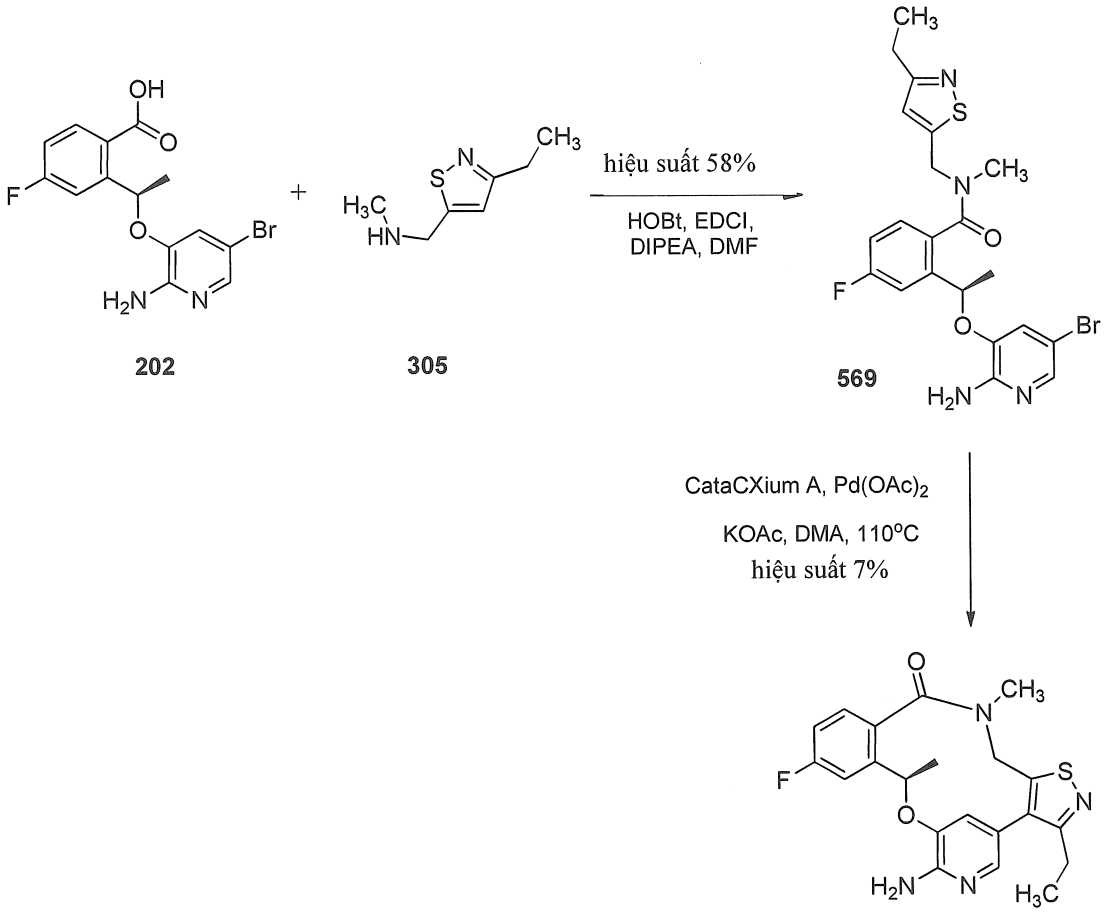
Dung dịch chứa hợp chất có công thức **567** (1,02g, 1,98mmol) trong metanol (10ml) và dioxan (10ml) được bổ sung dung dịch chứa 4N HCl trong dioxan (6ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C dưới nitơ trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không, tiếp đó được tạo hỗn hợp đồng sôi tiếp với dioxan (2 x 25ml) để thu được hợp chất có công thức **568** (1,2g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này không được tinh chế thêm và không được dùng cho phản ứng tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 2H), 8,28 – 8,18 (m, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,29 (td, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,56 (q, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). LCMS *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Huyền phù chứa hợp chất có công thức **568** (1,1g, 1,654mmol có tính tạp chất) trong axetonitril (1,05 L) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIEA (1,92g, 2,59ml, 14,88mmol) và hỗn hợp phản ứng này chuyển thành dung dịch. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung HATU (660mg, 1,74mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới

nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không, tiếp đó phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (200ml), rửa bằng nước (3 x 40ml), nước muối (20ml), làm khô bằng natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel và, rửa giải với EtOAc, tiếp đó tạo hỗn hợp đồng sôi các phân đoạn này với hexan (30ml) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn không màu.1H và 19F NMR cho thấy vết muối PF_6, nên nguyên liệu này được hòa tan lại trong EtOAc (100ml), rửa bằng dung dịch $Na_2CO_3$10% (3x 40ml), nước muối (2 x 20ml), làm khô bằng natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Tiếp đó, phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (2ml), hexan được bổ sung vào (30ml) và kết tủa màu trắng được tạo ra. Dung môi được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất trong **Ví dụ 111** dưới dạng chất rắn không màu (323mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,60 – 5,49 (m, 1H), 4,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-8,4-(meteno) [1,2]thiazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 112)



Ví dụ 112

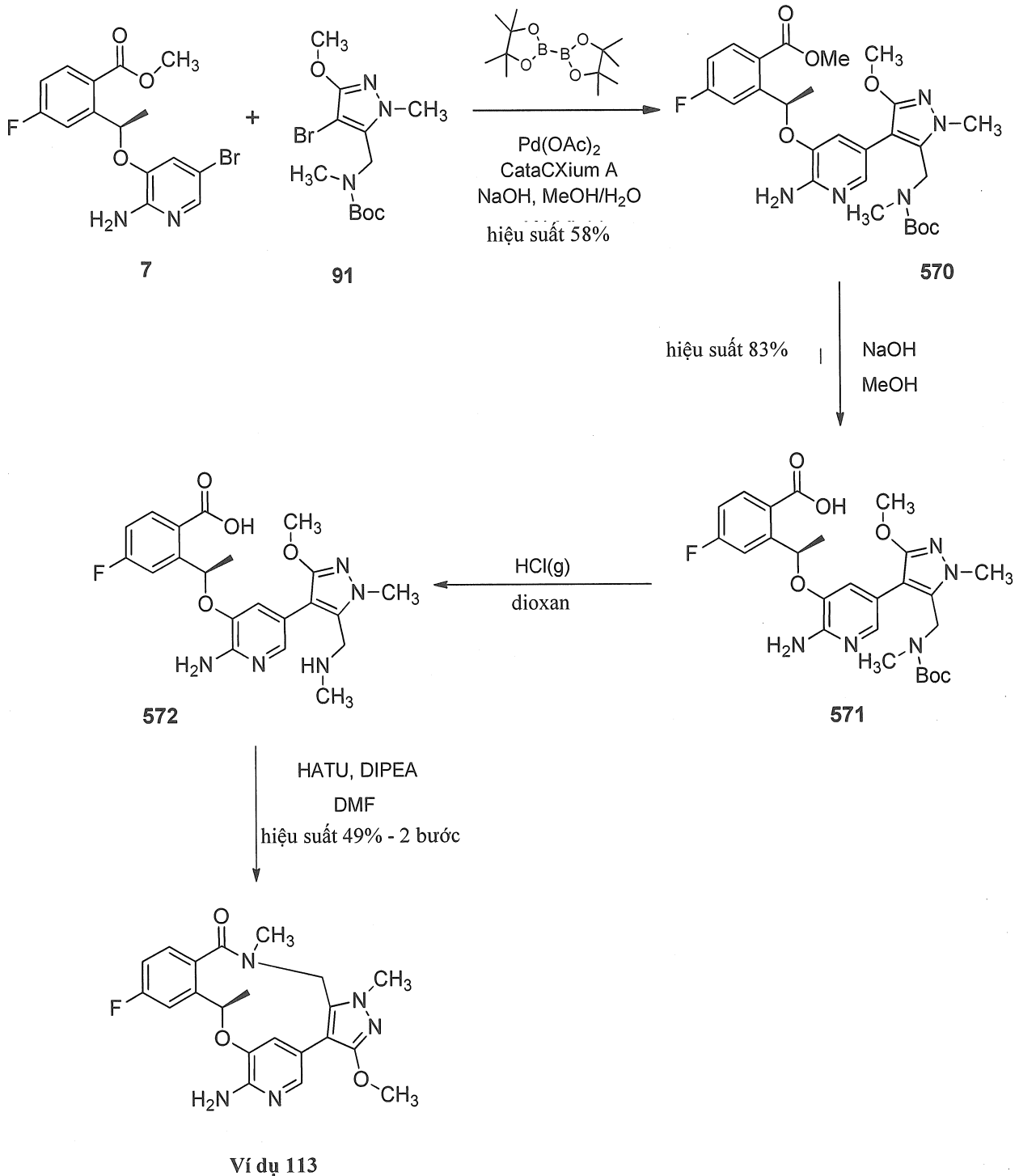
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **100** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **569** (0,4g, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS ES *m/z* 493 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **100** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **112** (12,5mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,60-7,57 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,1-7,09 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 5,85-5,84 (d, 1H), 4,73-4,52 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,87 (d, 2H), 1,82-1,81 (d, 3H), 1,29-1,26 (t, 3H). LCMS ES *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-3-metoxy-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 113)



7 91 570 571 572

Ví dụ 113

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **86** và ví dụ **87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **570** (1,4g, 58%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,95 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21-7,18 (dd, 1H), 6,94-6,89

(m, 1H), 6,53-6,52 (d, 1H), 6,31-6,26 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,87-3,83 (t, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,61-1,57 (t, 3H), 1,39 (s, 9H).

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **571** (1,0g, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS ES *m/z* 530 $[M+H]^+$.

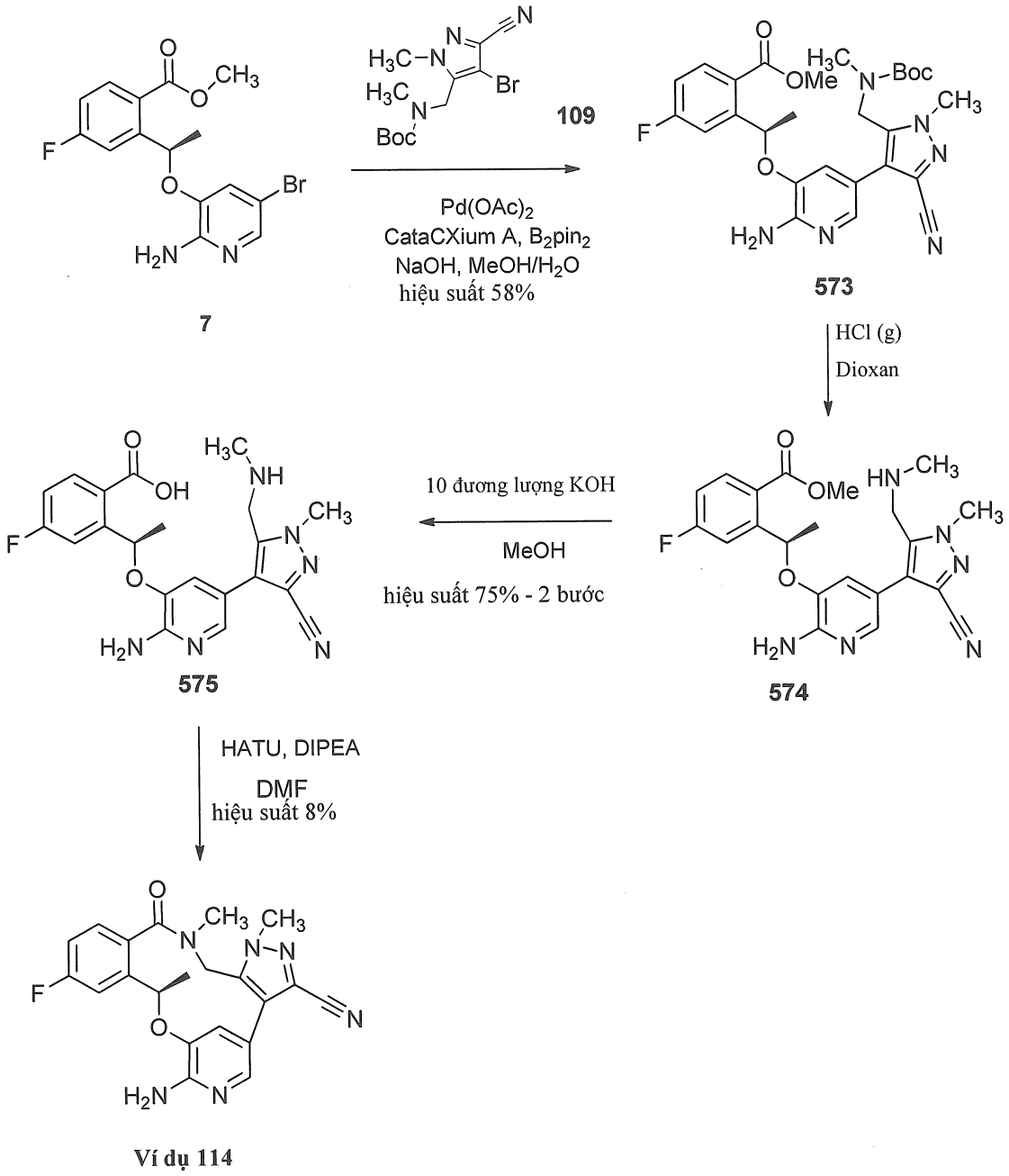
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **572**, hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LCMS *m/z* 430 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **113** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (380mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,74-6,73 (d, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42-4,21 (dd, 2H), 3,87-3,84 (d, 3H), 3,80-3,67 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,70-1,69 (d, 3H). LCMS ES *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-1,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-1H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 114)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **573** (600mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-7,99 (m, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,63-6,62 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,54-4,31 (m, 2H), 3,99-3,95 (d, 3H), 3,94-3,86 (m, 3H), 2,307 (s, 3H), 1,69-1,64 (d, 3H), 1,29 (s, 9H)

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **574**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 439 $[M+H]^+$.

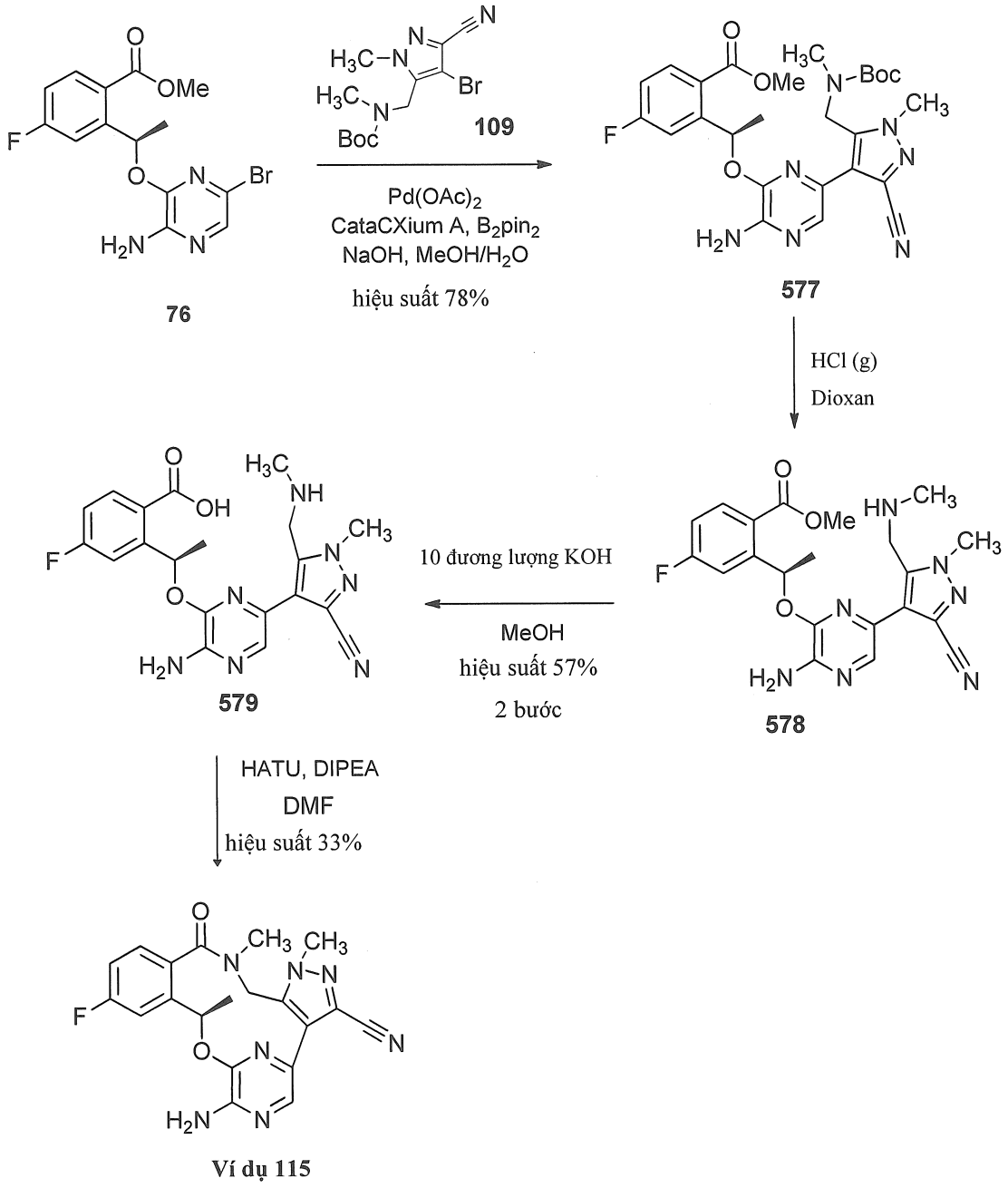
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **575** (320mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **114** (24,1mg, 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,33-7,30 (d, 1H), 7,26-7024 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,71-5,70 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,59-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,79-1,64 (d, 3H). LCMS *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-1,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-1H-8,4-(azeno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 115)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **88** và được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **577** (400mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 562 $[M+Na]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **88** và được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **578**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 440 $[M+H]^+$.

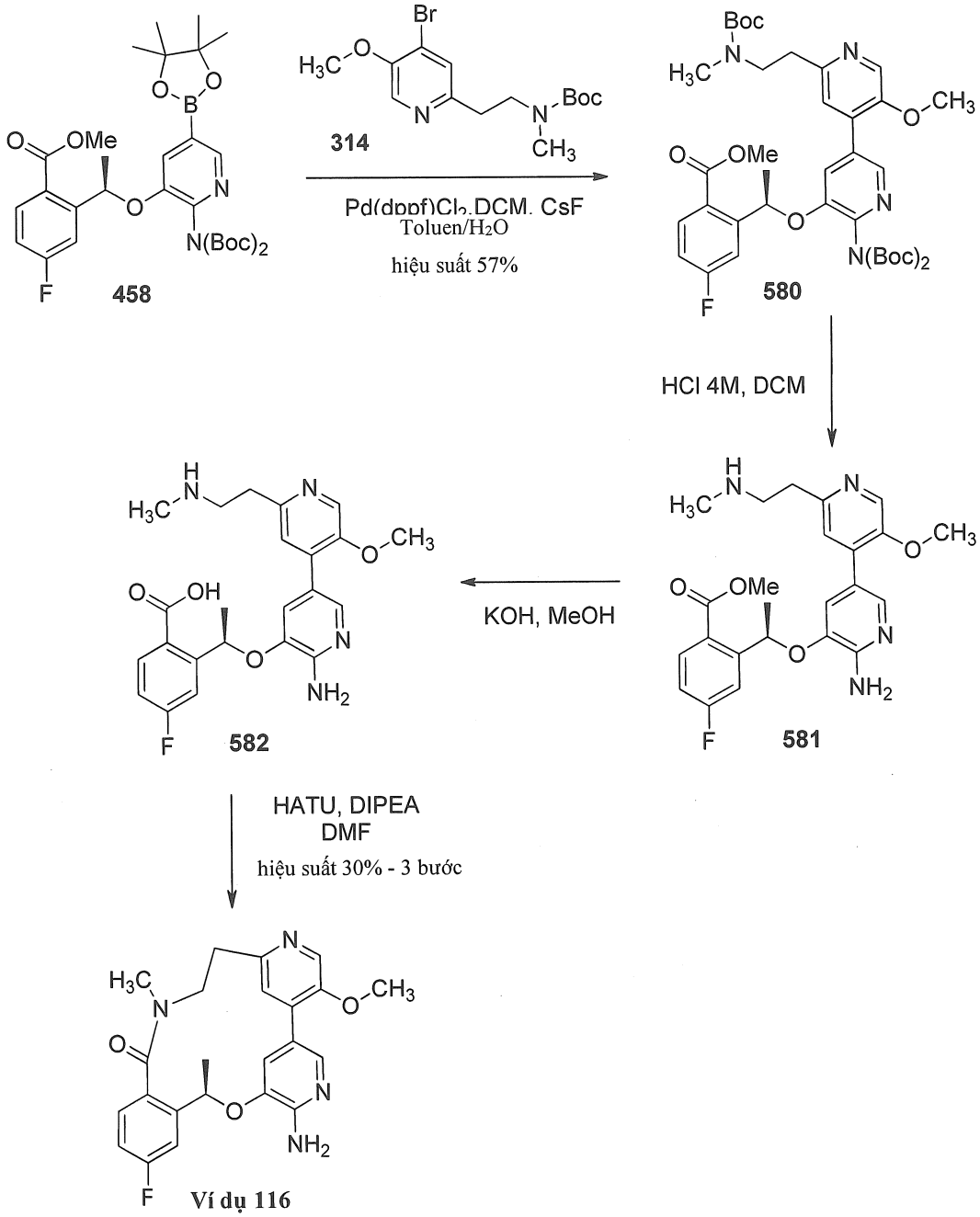
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **88** và được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **579** (300mg, độ tinh khiết 65%, 57%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 426 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **88** và được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **115** (61,5mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,01-5,98 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,76-4,24 (dd, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, 3H). LCMS ES *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Điều chế (1R)-4-amino-19-flo-9-metoxy-1,15-dimetyl-14,15-dihydro-1H-3,7:8,12-di(meteno)-2,5,11,15-benzoxatriazaxyclooctadexin-16(13H)-on (Ví dụ 116)



Bước 1:

Hợp chất có công thức **458** (475mg, 0,77mmol), hợp chất có công thức **314** (280mg, 0,81mmol) và CsF (351mg, 2,3mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa toluen/H2O (6,6ml, 10:1). Dung dịch được gia nhiệt ở 60°C và được loại khí (3 chu kỳ N_2/chân không). $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (69mg, 0,08mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được loại khí (3 chu kỳ N_2/chân không) và được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng tiếp đó, lọc

qua tấm silic oxit, tiếp đó rửa bằng EtOAc (~100ml). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô dưới chân không để thu được dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải heptan/EtOAc từ 1:1 đến 0:1). hợp chất có công thức **580** thu được dưới dạng bọt rắn màu cam (870mg, hiệu suất 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,46 -7,16 (m, 5H), 6,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,57 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,43 (s, 16H), 1,34-0,92 (m, 10H). LCMS ES *m/z* 755 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Hợp chất có công thức **580** (876mg, 1,16mmol) được hòa tan trong DCM (6ml) và dung dịch được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. HCl 4M trong dioxan (5,8ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp đó được cô dưới chân không. Muối HCl của hợp chất có công thức **581** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (713mg, độ tinh khiết 100% bởi LC-MS) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48-8,90 (m, 2H), 8,38 (d, J = 37,4 Hz, 3H), 7,98-7,76 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,30 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,41 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 455 $[M+H]^+$.

Bước 3:

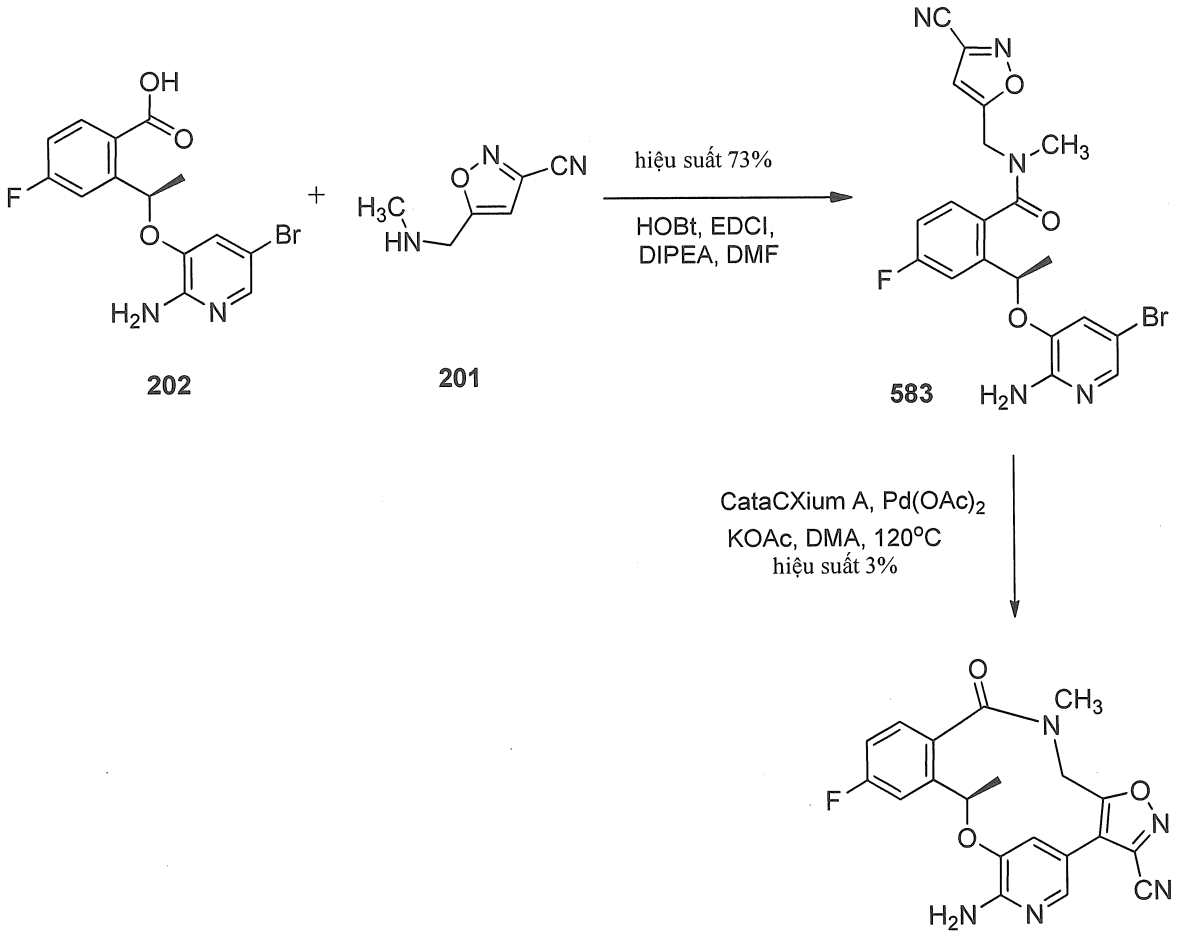
Hợp chất có công thức **581** (713mg, 1,16mmol) và KOH (520mg, 9,3mmol) được hòa tan trong MeOH (12,3ml) bằng cách sử dụng sóng siêu âm. Dung dịch được gia nhiệt ở 50°C trong 5 giờ, 40°C trong 18 giờ, tiếp đó là 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, tiếp đó axit hóa từ từ bằng HCl đặc cho đến khi độ pH = 4 (tạo thành chất rắn màu trắng). Huyền phù được lọc. Nước cái được cô dưới chân không để thu được chất rắn màu be, chất rắn này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml). Chất rắn được lọc. Nước cái được cô dưới chân không để thu được muối hydroclorua của hợp chất có công thức **582** dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (640mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 2H), 8,49 (d, J = 22,0 Hz, 4H), 8,05 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,58 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,36-

3,19 (m, 4H), 2,56 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS ES m/z 441 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Dung dịch được làm lạnh chứa HATU (390mg, 1,0mmol) trong DMF (12ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất có công thức **582** (450mg, 0,82mmol) và DIPEA (0,68ml, 4,1mmol) trong DMF (21ml) trong 1 giờ. 10 phút sau khi bổ sung xong, H_2O (300ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (6 x 50ml). Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$ và được tinh chế ngay mà không cần cô bằng cột SCX-2 (10g, dung môi rửa giải: EtOAc (từ khi hình thành), tiếp đó là MeOH MeOH/NH_3). Các phân đoạn thu được bằng cách rửa giải với MeOH/NH_3 được kết hợp, cô dưới chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải DCM/MeOH từ 95:5 đến 90:10) để thu được hợp chất trong ví dụ **116** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (146mg, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 90% bởi ^{1}H NMR). Mẫu này được tạo huyền phù đặc trong nước (2ml), lọc, tạo huyền phù đặc với TBME (3ml), tiếp đó làm khô. Hợp chất trong **Ví dụ 116** thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt (106mg, hiệu suất 30% trong ba bước cuối). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,93 – 3,65 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS ES m/z 423 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 117)



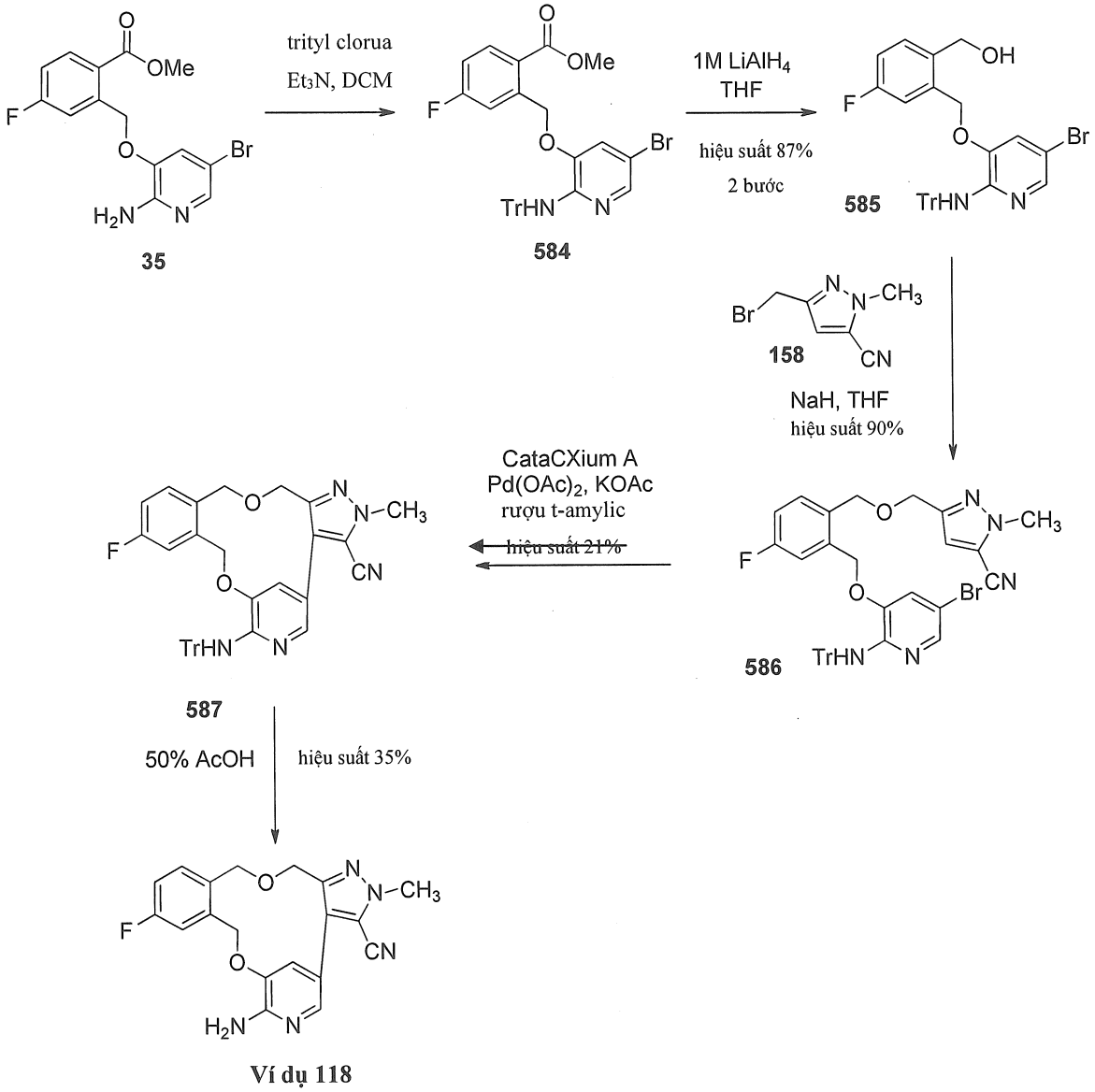
Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **99** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **583** (400mg, 73%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,68 (s, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55-6,52 (s, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 4,98-4,86 (dd, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,88 (s, 3H) δ 1,66-1,64 (d, 3H)

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **99** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **117** (4,2mg, 3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 (s, 1H), 7,56--7,59 (d, 1H), 7,39-7,49 (d, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,79-5,71 (s, 1H), 4,7-4,65 (dd, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). LCMS m/z 394 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-2-metyl-2,10,15,17-tetrahydro-8,4-(meteno)pyrazolo-[4,3-h][2,11,5]benzodioxazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 118)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **584** dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ (5,23g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 16H), 7,08 (ddd, J = 8,7, 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 597/599 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **585** dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ (3,86g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H),

7,34 – 7,14 (m, 17H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H). LCMS ES *m/z* 569/571 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **586** dưới dạng bọt không màu (1,23g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,15 (m, 17H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 766/768/770 $[M+H]^+$.

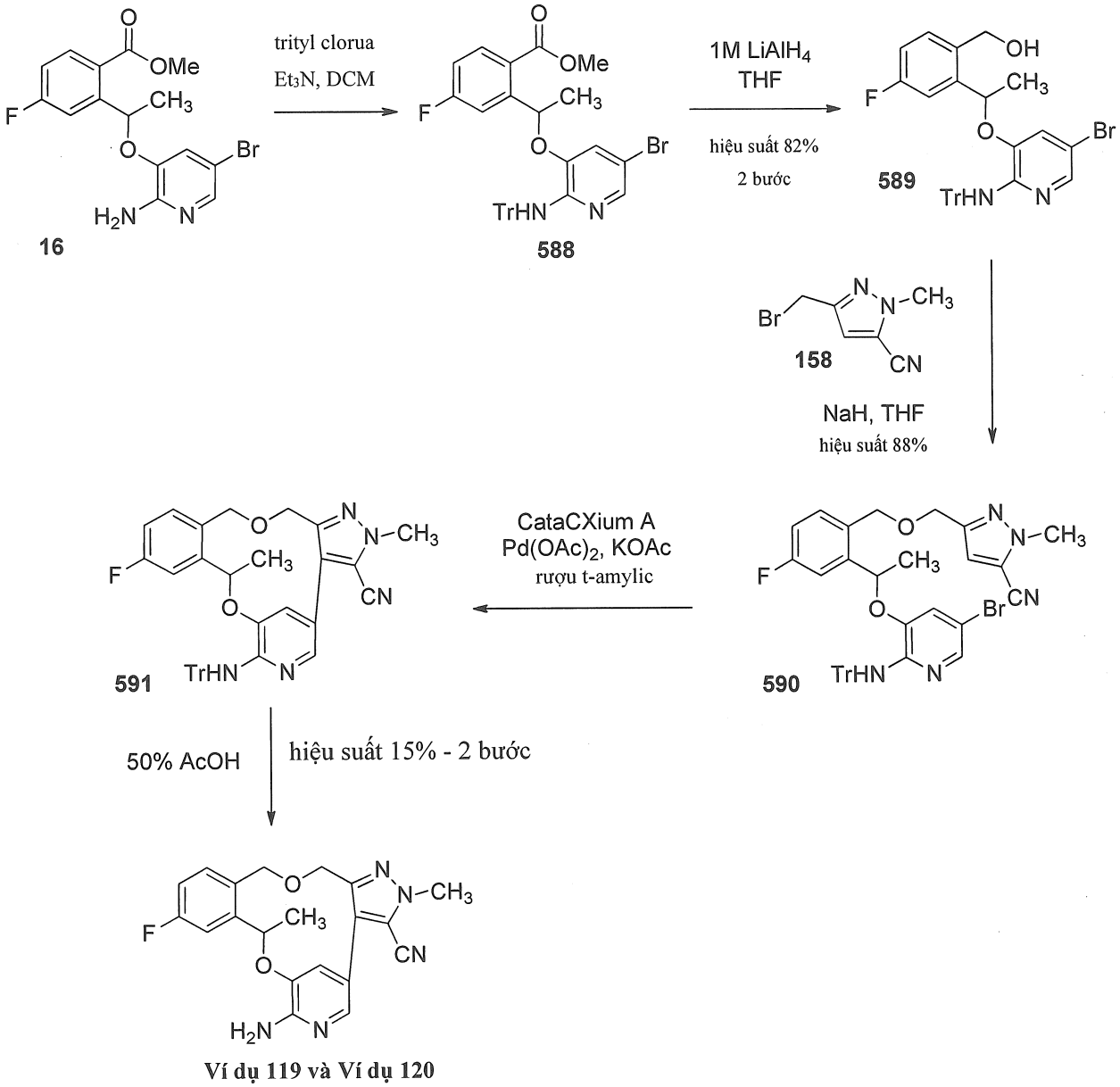
Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **587** (206mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,12 (m, 17H), 6,97 (td, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,34 – 5,16 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 608 $[M+H]^+$

Bước 5:

Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **118** dưới dạng chất rắn không màu (43mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, Axeton-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,05 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,37 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-3-tert-butyl-1,10,16-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(meteno)-pyrazolo[4,3-g]pyrido[2,3-l][1,4,10]oxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 119 và 120)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **588** dưới dạng chất rắn màu be (5,82g, định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 17H), 7,03 (ddd, J = 8,7, 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 611/613 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **589** dưới dạng chất rắn không màu, trong hai mẻ độ tinh khiết hơi khác nhau (5,43g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,16 (m, 17H), 7,13 (dd, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,70 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,3, 5,6 Hz, 1H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 583/585 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **590** dưới dạng chất rắn không màu (5,88g, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,17 (m, 17H), 7,11 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (td, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,67 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 778/780/781 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **591** (1,19g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS ES *m/z* 622 $[M+H]^+$.

Bước 5:

Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **104** được sử dụng để điều chế hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 119** và **Ví dụ 120** dưới dạng chất rắn không màu (185mg, hiệu suất 15% cho hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,02 – 5,92 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 380 $[M+H]^+$.

Tách không đối xứng 146mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 20% metanol ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 3mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,51 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 6,00 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (58mg) và

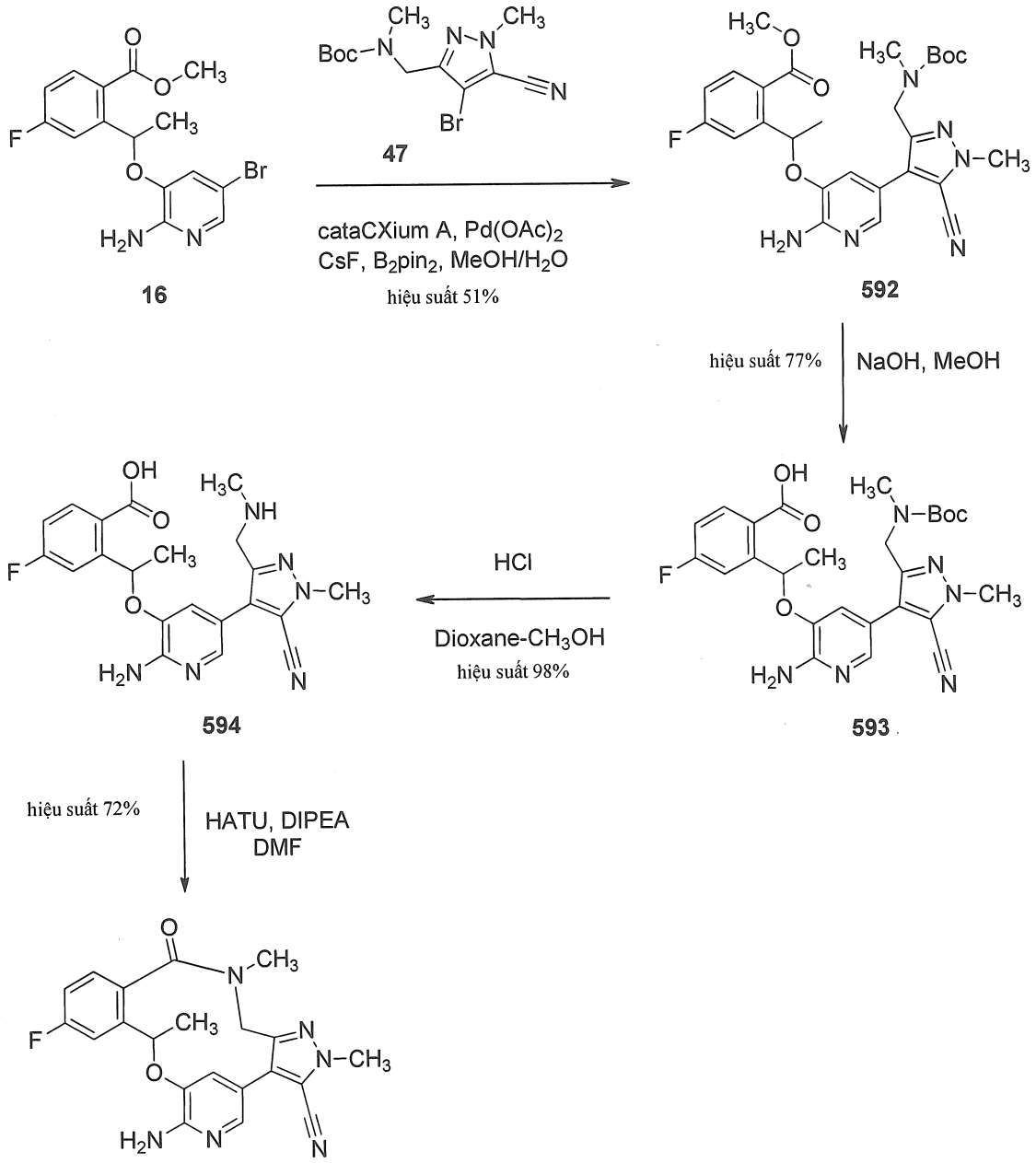
Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (57mg). Chất rắn thu được từ cả hai đỉnh được tạo huyền phù đặc trong nước, và làm khô qua đêm trong tủ chân không.

Ví dụ 119 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (47mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ□ 7,63 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 10,39, 2,57 Hz, 1 H) 7,38 (dt, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,07 (dt, *J* = 2,60 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,91 - 6,01 (m, 1 H) 5,24 (d, *J* = 12,10 Hz, 1 H) 4,47 (dd, *J* = 13,63, 11,68 Hz, 2 H) 3,89 - 4,02 (m, 4 H) 1,65 (d, *J*=6,11 Hz, 3 H).

LCMS APCI *m/z* 380 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120 (Đỉnh 2): ~ 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (45mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,34 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 1,52Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 10,48, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J* = 8,59, 6,06 Hz, 1 H) 7,07 (dt, *J* = 2,50 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,97 (m, *J* = 5,80 Hz, 1 H) 5,24 (d, *J* = 11,87 Hz, 1 H) 4,47 (dd, *J* = 14,02, 11,49 Hz, 2 H) 3,85 - 4,03 (m, 4 H) 1,65 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 380 $[M+H]^+$.

Điều chế (10S)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 121)



Ví dụ 2 và Ví dụ 121

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **2** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **592** (800mg, 51%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,7, 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,05-4,65 (m, 2H), 3,98 (s,

3H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 4H), 1,70 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,25-1,45 (m, 9H). LCMS ES m/z 539 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **2** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **593** (1060mg, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 7,94 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 2H), 7,01-7,25 (m, 2H), 6,75 - 7,0(m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,59 – 4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 – 2,51 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,34 – 1,01 (m, 9H). LCMS ES m/z 525 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **2** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **594** (910mg, 98%) dưới dạng muối hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 9,36 – 9,16 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 12,5, 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,54 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,18 (d, J = 90,0 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 425 $[M+H]^+$.

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **2** được sử dụng để điều chế hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 2 và Ví dụ 121** dưới dạng chất rắn màu trắng (570mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,60 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 407 $[M+H]^+$.

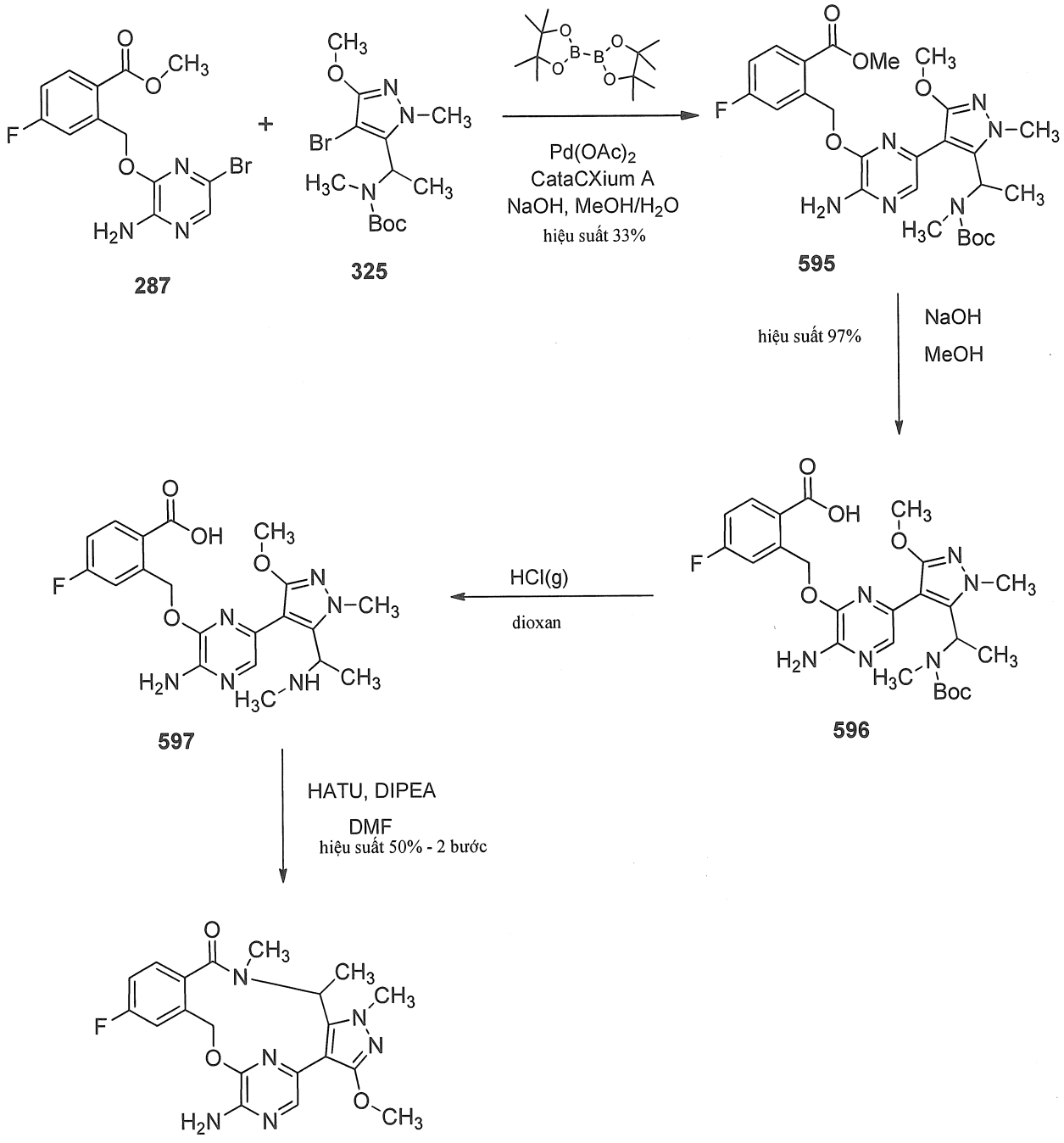
Tách không đối xứng 570mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 3 micron), rửa giải bằng 30% metanol ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 3mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,06 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,38 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (263mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (262mg).

Ví dụ 2 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (263mg).

Ví dụ 121 (Đỉnh 2): ~ 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (262mg). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J=5,8, 8,6 Hz, 1H), 7,17 (dt, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,17 (s,2H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 4,43 (d,

J=14,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,68 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-3-metoxy-1,16,17-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(azeno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 122 và 123)



Ví dụ 122 và Ví dụ 123

Bước 1: Quy trình được mô tả trong bước 1 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **595** (500mg, 33%, Rf = 0,3) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 567 $[M+Na]^+$.

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **596** (470mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS ES *m/z* 531 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **597**, hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LCMS *m/z* 431 $[M+H]^+$.

Bước 4:

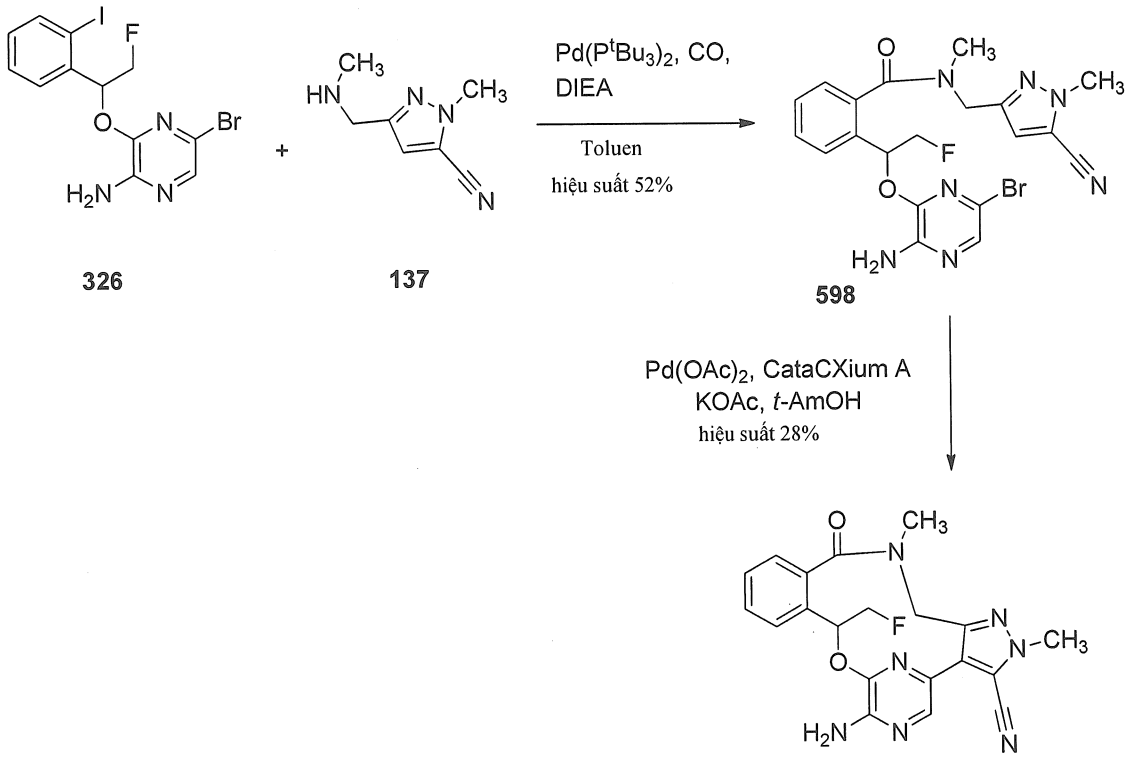
Quy trình được mô tả trong bước 4 trong **ví dụ 86 và Ví dụ 87** được sử dụng để điều chế hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 122 và Ví dụ 123** dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (190,1mg, 50% trong two steps). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,54-5,51 (d, 1H), 5,03-5,00 (d, 1H), 4,81-4,79 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,67-1,65 (d, 3H). LCMS *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Tách không đối xứng 70mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Chiralpak AD-H (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5-40% etanol (0,05% DEA) ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 4mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 6,93 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 8,52 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (6mg). Việc tách yêu cầu hai lần chạy. Mỗi đỉnh khi tách cân bằng đến hỗn hợp 90 : 10 chất đồng phân atropy.

Ví dụ 122 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). LCMS APCI *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Ví dụ 123 (Đỉnh 2): ~ 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 (s, 1H), 7,54-7461 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). LCMS APCI *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Điều chế 7-amino-12-flo-3-metoxy-1,16,17-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(azeno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Các ví dụ 124, 125 và 126)



326 137 598

Ví dụ 124, Ví dụ 125 và Ví dụ 126

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **90** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **598** dưới dạng bọt màu trắng (117mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, 2 chất đồng phân hình học) δ 7,63 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,54 và 7,51 (2 x s, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 3H), 6,98 và 6,79 (2 x s, 1H), 6,33 (ddd, J = 16,1, 7,6, 2,6 Hz) và 6,29 – 6,11 (m) (1H), 5,04 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,94 – 4,65 (m, 2H), 4,57 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,02 và 3,99 (2 x s, 3H), 3,17 và 3,01 (2 x s, 3H). LCMS ES *m/z* 488/490 $[M+H]^+$

Bước 2:

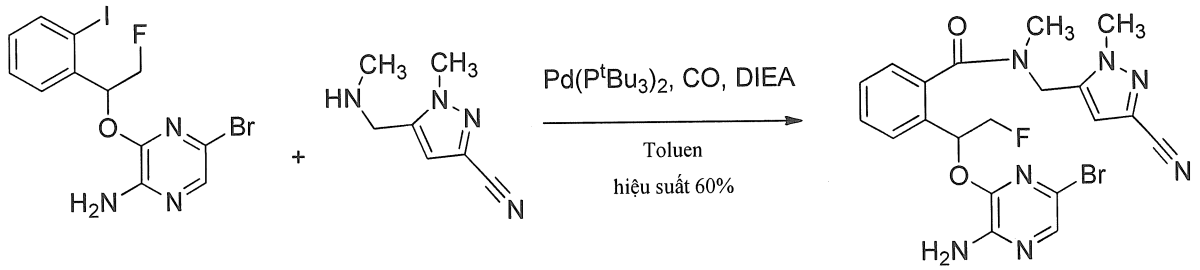
Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **90** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **124** dưới dạng chất rắn không màu (26mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, Axeton-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd, J = 17,7, 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,96 (ddd, J = 48,6, 10,3, 8,2 Hz, 1H), 4,71 (ddd, J = 46,2, 10,3, 2,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 408 $[M+H]^+$

Tách không đối xứng 23mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 35% metanol ở120 bar (12000KPa) (12000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 62mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 3,06 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 4,60 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (8,23mg).

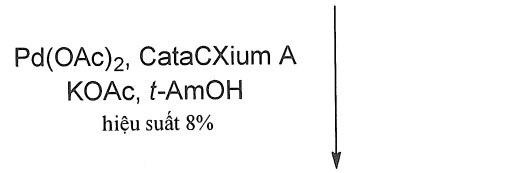
Ví dụ 125 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-). ^{1}H NMR (400 MHz, Axeton-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd, J = 17,7, 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,96 (ddd, J = 48,6, 10,3, 8,2 Hz, 1H), 4,71 (ddd, J = 46,2, 10,3, 2,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 $[M+H]^+$

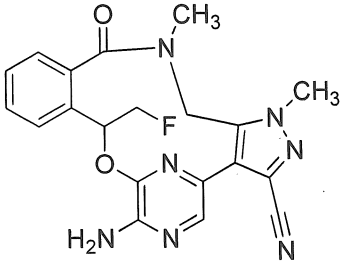
Ví dụ 126 (Đỉnh 2): ~ 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+). ^{1}H NMR (400 MHz, Axeton-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd, J = 17,7, 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,96 (ddd, J = 48,6, 10,3, 8,2 Hz, 1H), 4,71 (ddd, J = 46,2, 10,3, 2,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 $[M+H]^+$

Điều chế 7-amino-12-flo-3-metoxy-1,16,17-trimetyl-16,17-dihydro-1H-8,4-(azeno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 127 và Ví dụ 128)



326 + 333 → 599





Ví dụ 127 và Ví dụ 128

Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **90** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **599** dưới dạng chất rắn màu trắng (723mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,20 – 6,00 (m, 1H), 5,06 – 4,64 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). LCMS *m/z* 488/490 $[M+H]^+$.

Bước 2:

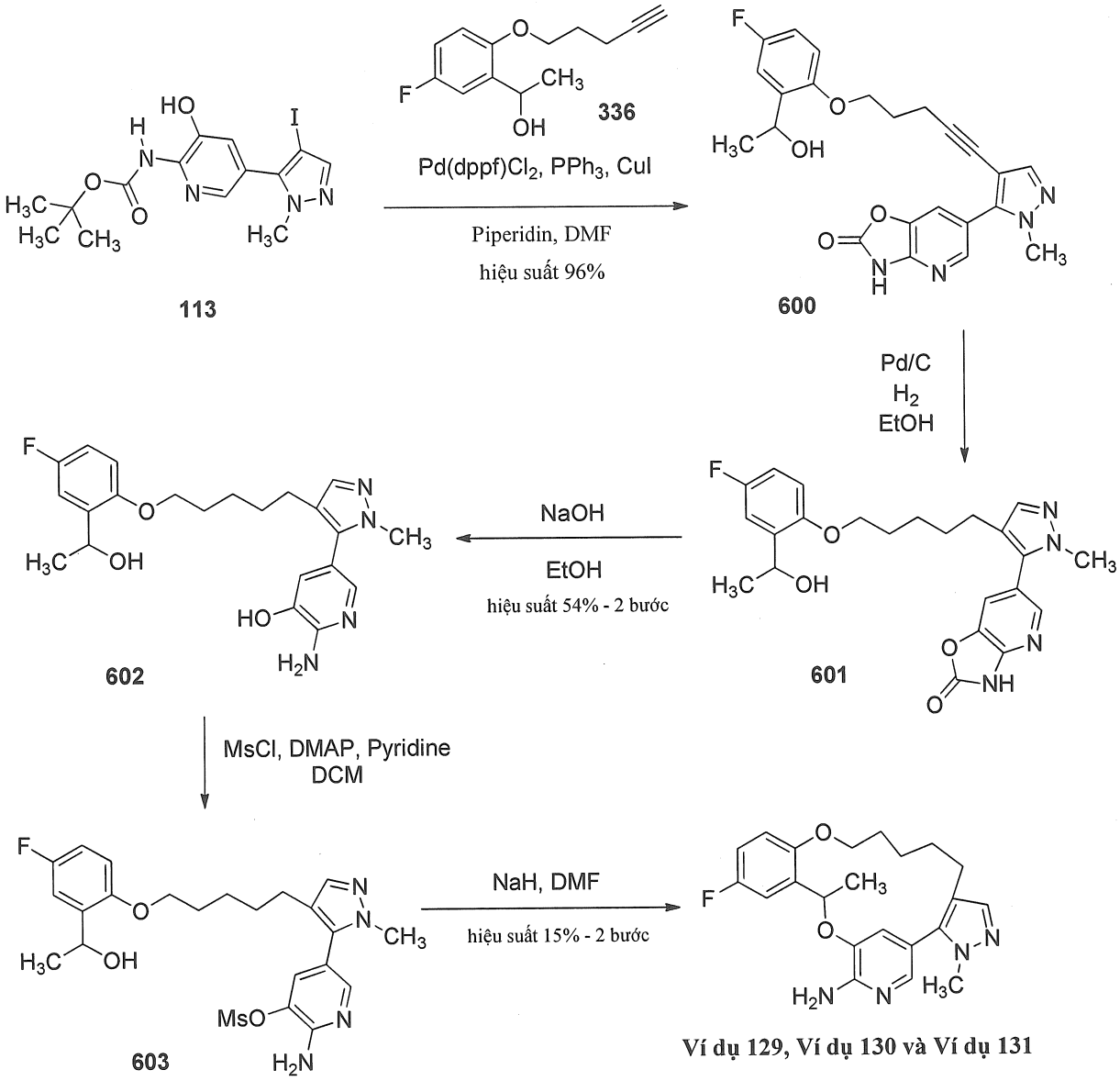
Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **90** được sử dụng để điều chế hỗn hợp chứa hợp chất trong **Ví dụ 127** và **Ví dụ 128** dưới dạng chất rắn màu be nhạt (33mg, 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 6,01 (ddd, J = 17,3, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,98 (ddd, J = 48,3, 10,2, 8,3 Hz, 1H), 4,76 – 4,53 (m, 2H), 4,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). LCMS *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Tách không đối xứng 27mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 38% metanol ở 120 bar (12000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 62mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 4,19 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,50 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (11,99mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (10,99mg).

Ví dụ 127 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,80 (br. s., 2H), 6,01 (dd, J = 7,8, 17,4 Hz, 1H), 5,11-4,84 (m, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 408 $[M+H]^+$

Ví dụ 128 (Đỉnh 2): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,80 (br. s., 2H), 6,01 (dd, J = 7,8, 17,4 Hz, 1H), 5,11 -4,84 (m, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 408 $[M+H]^+$

Điều chế 12-flo-1,14-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-14H-16,20-(meteno)-pyrazolo-[4,3-g][1,14,11]benzodioxazaxycloheptadexin-17-amin (Ví dụ 129/Ví dụ 130/Ví dụ 131)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **37** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **600** dưới dạng dầu màu vàng (709mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,94 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,91 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,61 (q, J = 6,0, 4,9 Hz,2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 504 $[M+H]^+$

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **37** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **601** dưới dạng dầu màu vàng (603mg). Hợp chất này được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS *m/z* 439 $[M+H]^+$

Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **37** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **602** dưới dạng chất rắn màu trắng (350mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,5, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,11 (d, J =4,4 Hz, 1H), 4,91 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 413 $[M+H]^+$

Bước 4:

Quy trình được mô tả trong bước 4 trong ví dụ **37** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **603** dưới dạng dầu không màu (233mg, định lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,05 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,39 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,77 (dd, J = 14,1, 7,2 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 493 $[M+H]^+$

Bước 5:

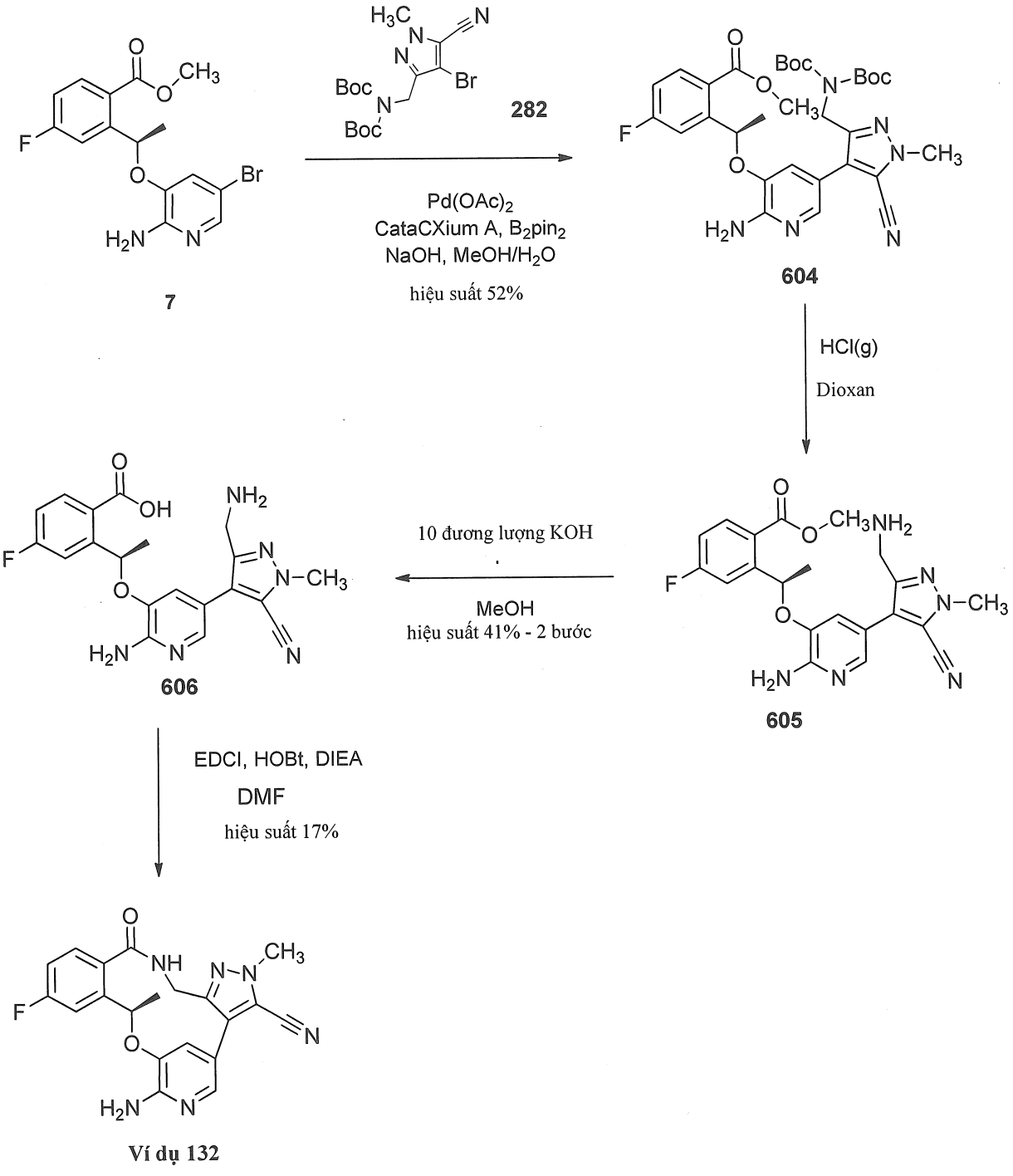
Quy trình được mô tả trong bước 5 trong ví dụ **37** được sử dụng để điều chế hợp chất trong ví dụ **129** dưới dạng chất rắn màu trắng (29mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 7,38 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 – 5,65 (m,1H), 4,29 – 4,16 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64 – 2,43 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (dd, J = 9,7, 5,5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 397 $[M+H]^+$

Tách không đối xứng 27mg nguyên liệu được thực hiện bằng SFC điều chế trên cột Chiralpak AD-H (250 x 4,6mm I.D., cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 38% metanol ở 140 bar (14000KPa) CO_2 với tốc độ chảy là 3mL/phút. $Rt_{(Đỉnh\ 1)}$ = 2,37 phút và $Rt_{(Đỉnh\ 2)}$ = 5,70 phút, và thu được Đỉnh 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (4,9mg) và Đỉnh 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (4,9mg).

Ví dụ 130 (Đỉnh 1): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (+). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,65 (d, J = 6,5Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 3,86 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,44 (m, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 1H). LCMS APCI *m/z* 397 $[M+H]^+$

Ví dụ 131 (Đỉnh 2): > 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (-). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,65 (d, J = 6,5Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 3,86 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,44 (m, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 1H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$

Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-2,10-dimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-3-carbonitril (Ví dụ 132)



Bước 1:

Quy trình được mô tả trong bước 1 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **604** (340mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS *m/z* 647 $[M+Na]^+$

Bước 2:

Quy trình được mô tả trong bước 2 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **605**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS *m/z* 425 $[M+H]^+$

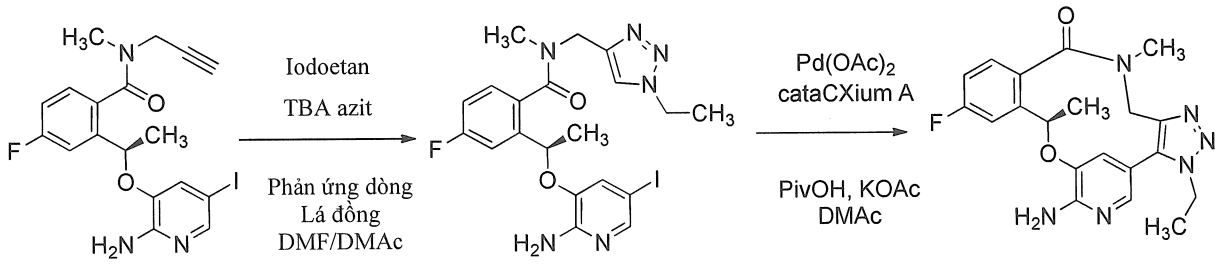
Bước 3:

Quy trình được mô tả trong bước 3 trong ví dụ **88** được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức **606** (70mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS *m/z* 411 $[M+H]^+$

Bước 4:

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **606** (70mg, 0,17mmol) và DIPEA (33mg, 0,256mmol) trong DMF (25ml) được bổ sung HOBt (35mg, 0,256mmol) và EDCI (33mg, 0,256mmol) trong DMF (10ml) ở -35°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 72 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (40ml x 5). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml x 5), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được cặn. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế và tiếp đó, được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế đảo pha để thu được hợp chất trong ví dụ **132** (11,5mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4 – mẫu này là hỗn hợp của các chất đồng phân hình học) δ 7,8-7,75 (m, 1H), 7,70-7,6 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,39-6,24 (m, 1H), 5,66-5,64 (d, 1H), 4,45-4,32 (d, 1H), 4,05-4,02 (s, 1H), 1,77-1,75 (d, 3H). LCMS *m/z* 392 $[M+H]^+$

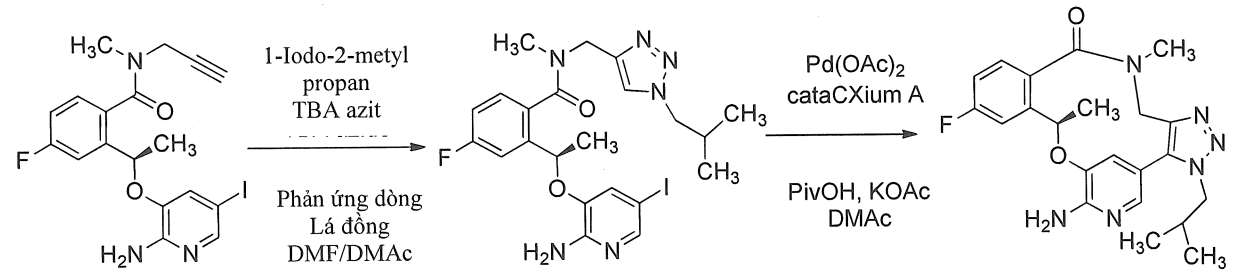
Điều chế (10R)-7-amino-3-etyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3H-4,8-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 133)



422 Không được tách **Ví dụ 133**

Kết hợp các bước 3 và 4 trong **Ví dụ 41** theo quy trình đã biết, thu được hợp chất trong ví dụ **133** dưới dạng chất rắn màu trắng (35,47mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (bs, 1 H), 6,35 (bs, 2 H), 5,65 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,35 - 4,46 (m, 2 H), 4,13 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,40 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$.

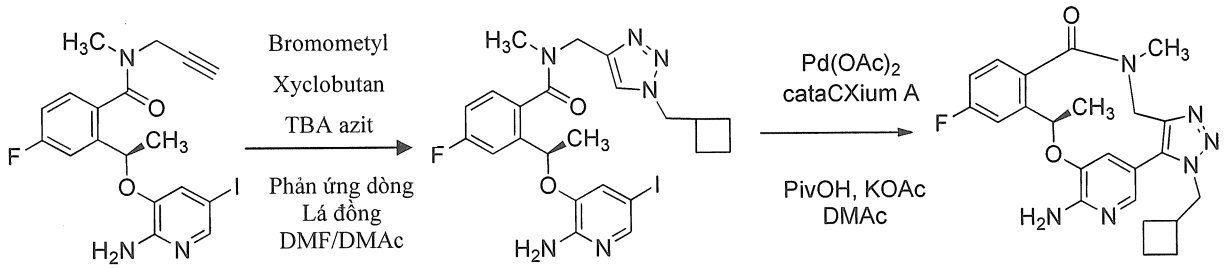
Điều chế (10R)-7-amino-12-flo-10,16-dimetyl-3-(2-metylpropyl)-16,17-dihydro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 134)



422 Không được tách **Ví dụ 134**

Kết hợp các bước 3 và 4 trong **Ví dụ 41** theo quy trình đã biết, thu được hợp chất trong ví dụ **134** dưới dạng chất rắn màu trắng (47,09mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 - 7,64 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 5,64 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,27 - 4,31 (m, 1 H), 4,19 - 4,21 (m, 1 H), 4,13 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,03-2,07 (m, 1 H), 1,65 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$.

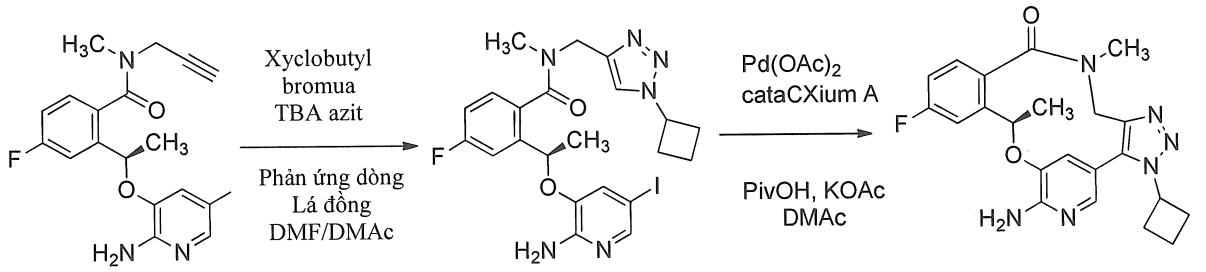
Điều chế (10R)-7-amino-3-(xyclobutylmetyl)-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 135)



422 Không được tách **Ví dụ 135**

Kết hợp các bước 3 và 4 trong **Ví dụ 41** theo quy trình đã biết, thu được hợp chất trong ví dụ **135** dưới dạng chất rắn màu trắng (8,3mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,65 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,38,4,47 (m, 2 H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 1,64-1,73 (m, 7 H). LCMS APCI *m/z* 437 $[M+H]^+$.

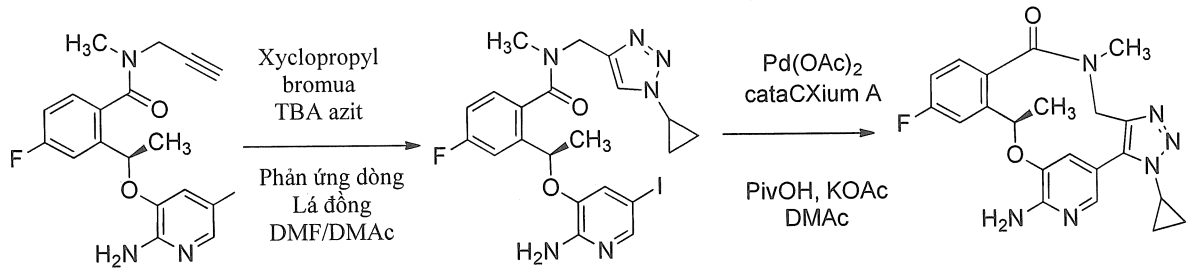
Điều chế (10R)-7-amino-3-xyclobutyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 136)



422 Không được tách **Ví dụ 136**

Kết hợp các bước 3 và 4 trong **Ví dụ 41** theo quy trình đã biết, thu được hợp chất trong ví dụ **136** dưới dạng chất rắn màu trắng (56,97mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 – 7,40 (m, 1 H), 7,12 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 5,60 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 4,47 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,52 (m, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H) 1,62 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 423 $[M+H]^+$.

Điều chế (10R)-7-amino-3-xyclopropyl-12-flo-10,16-dimetyl-16,17-dihydro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaxyclotetradexin-15(10H)-on (Ví dụ 137)



422 Không được tách Ví dụ 137

Kết hợp các bước 3 và 4 trong **Ví dụ 41** theo quy trình đã biết, thu được hợp chất trong ví dụ **137** dưới dạng chất rắn màu trắng (11,55mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,45 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 6,01-6,05 (m, 1 H), 5,62 (q, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 5,19 (dd, J = 1,2, 10,4 Hz, 1 H), 5,13 – 5,16 (m, 1 H), 4,98 – 4,99 (m, 1 H), 4,84 (dd, J = 2,2, 18 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 6,1 Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 409 $[M+H]^+$.

Ví dụ sinh học

Thử nghiệm enzym ALK kiểu dại và ALK đột biến L1196M

Mức độ ức chế enzym ALK kiểu dại và ALK đột biến L1196M được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thay đổi tính chuyển động vi lỏng. Các phản ứng được thực hiện trong thể tích 50µL trong đĩa 96 lỗ, và chứa vùng kinaza của ALK kiểu dại (1,3nM) hoặc L1196M (0,5nM) tái tổ hợp người được hoạt hóa sơ bộ (axit amin 1093-1411), 1,5µM peptit nhận phospho, 5'FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH2 (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), hợp chất thử nghiệm (11 liều pha loãng theo dãy gấp 3 lần, nồng độ DMSO cuối 2%) hoặc chỉ DMSO, 1mm DTT, 0,002% Tween-20 và 5mm $MgCl_2$ trong 25mm Hepes, pH = 7,1, và được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP (nồng độ cuối 60µM, ~ mức Km) sau khi ủ sơ bộ 20 phút. Phản ứng được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được làm ngừng bằng cách bổ sung 0,1M EDTA, pH = 8, và mức độ phản ứng (chuyển hóa ~15-20% khi không có chất ức chế) được xác định sau khi tách bằng điện di cơ chất peptit được đánh dấu bằng huỳnh quang và sản phẩm được phosphoryl hóa bằng bộ đọc LabChip EZ Reader II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Chất ức chế được chứng minh là cạnh tranh ATP từ thử nghiệm

động lực học và tinh thể học. Giá trị Ki được tính toán bằng cách làm khớp % chuyển hóa với phương trình ức chế cạnh tranh bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy phi tuyến tính (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA) và ATP K_m = 58μM xác định được bằng thực nghiệm đối với enzym kiểu dại và 55μM đối với enzym L1196M. Các enzym ALK được tạo ra nội bộ (mức độ biểu hiện virut baculoviral) và được hoạt hóa sơ bộ nhờ quá trình tự phosphoryl hóa 16μM enzym chưa được hoạt hóa với sự có mặt của 2mM ATP, 10mM $MgCl_2$ và 4mM DTT trong 20mM Hepes, pH = 7,5, ở nhiệt độ trong phòng trong ~1 giờ, và mức độ phosphoryl hóa hoàn toàn (~4 phosphat trên một phân tử protein) vùng kinaza ALK được kiểm tra bằng phép ghi phổ khối Q-TOF.

Thử nghiệm ELISA phospho-ALK (Tyr1604) tế bào đối với EML4-ALK:

Dòng tế bào:

Các tế bào NIH-3T3 EML4-ALK wt v1 và NIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M là các dòng tế bào ổn định ở người được tạo ra bởi Pfizer - La Jolla, CA. Các tế bào này được giữ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ 5% CO_2 trong môi trường DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) được cung cấp 1% L-glutamin, 1% penixilin và streptomyxin, 1ug/ml puromyxin và 10% huyết thanh bê mới sinh (new born calf serum: NCS) trong bình T-75.

Thử nghiệm:

Các tế bào được rửa bằng PBS và được tạo huyền phù lại trong môi trường DMEM được cung cấp 0,5% NCS và 1% pen/strep và được gieo vào đĩa có 96 lỗ với mật độ là 20.000 tế bào/lỗ/100μl và được ủ trong thiết bị ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2. Sau khi ủ 20 giờ, 100μl môi trường thử nghiệm (DMEM) với sự có mặt của PF- nồng độ hợp chất được chỉ định hoặc mẫu đối chứng (DMSO) được bổ sung vào đĩa và ủ trong 1 giờ trong thiết bị ủ. Tiếp đó, môi trường được loại bỏ và dung dịch đệm phân giải, chứa chất ức chế phosphataza và phenylmetansulfonyl florua (PMSF), được bổ sung vào các lỗ và được lắc ở 4°C trong 30 phút để tạo thành dịch tan protein. Sau đó, kit ELISA kẹp phát quang hóa học PathScan phospho-ALK (Tyr1604) (Cell Signal Technology Inc., cat # 7020) được sử dụng để đánh giá mức độ phosphoryl hóa ALK như sau:

Kháng thể thỏ phospho-ALK (Tyr1604) được phủ lên vi đĩa có 96 lỗ. 50μl dịch tan tế bào được bổ sung vào đĩa đã được phủ kháng thể và được ủ ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ. Sau khi rửa kỹ bằng 0,1% Tween 20 trong PBS để loại bỏ nguyên liệu không gắn kết, mAb chuột ALK được bổ sung vào để phát hiện protein dung hợp phospho-ALK (Tyr1604) và phospho-ALK được bắt. Tiếp đó, kháng thể được gắn kết với HRP kháng IgG chuột được sử dụng để nhận diện kháng thể phát hiện được gắn kết. Cuối cùng, chất phản ứng phát quang hóa học được bổ sung vào và ủ trong 10 phút để phát triển tín hiệu. Đĩa thử nghiệm được đọc bằng bộ đọc đĩa Envision theo kiểu phát quang. Giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách làm khớp đường cong nồng độ-đáp ứng bằng cách sử dụng phương pháp phân tích bốn thông số.

Số liệu Ki và IC_{50} thu được với thử nghiệm enzym ALK 1 và 2 và thử nghiệm ELISA phospho-ALK (Tyr1604) tế bào đối với WT EML4-ALK và L1196M EML4-ALK nêu trên được nêu trong bảng dưới đây. Trong bảng dưới đây, hợp chất không có số liệu chỉ ra rằng hợp chất đó không được thử nghiệm dựa theo các thử nghiệm được nêu trong bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
1	<0,200 nM	0,26 nM	1,39 nM	22,8 nM
2	<0,200 nM	0,78 nM	1,33 nM	20,7 nM
3	<0,200 nM	0,20 nM	0,99 nM	22,2 nM
4	<0,200 nM	1,20 nM	28,1 nM	184 nM
5	0,340 nM	3,40 nM	12,1 nM	156 nM
6	<0,200 nM	1,93 nM	6,41 nM	97,1 nM
7	NA	14,0 nM	155 nM	2,68 µM
8	0,90 nM	10,0 nM	12,1 nM	0,68 µM
9	0,20 nM	1,06 nM	0,35 nM	9,29 nM
10	13,0 nM	34,0 nM		
11	<0,200 nM	1,10 nM	1,21 nM	27,7 nM
12	10,0 nM	29,0 nM	34,9 nM	0,70 µM
13	<0,200 nM	0,29 nM	0,70 nM	13,9 nM
14	17,0 nM	61,2 nM		
15	<0,200 nM	2,50 nM		

Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
16	213 nM	>2,27 µM		
17	<0,200 nM	<0,100 nM	0,30 nM	4,25 nM
18	5,20 nM	24,0 nM		
19	<0,200 nM	0,90 nM	4,89 nM	110 nM
20	34,0 nM	450 nM		
21	<0,200 nM	<0,100 nM	0,18 nM	2,13 nM
22	12,0 nM	17,0 nM	192 nM	305 nM
23	<0,200 nM	0,29 nM	0,77 nM	10,1 nM
24	4,60 nM	14,0 nM		
25	<0,200 nM	0,56 nM	1,35 nM	21,9 nM
26	3,30 nM	15,0 nM	50,5 nM	0,511 µM
27	0,380 nM	5,30 nM	9,15 nM	157 nM
28	<0,200 nM	0,11 nM	<0,205 nM	1,40 nM
29	19,0 nM	31,0 nM		
30	<0,200 nM	0,67 nM	2,64 nM	67,2 nM
31	5,96 nM	15,8 nM	53,2 nM	0,66 µM
32	<0,200 nM	<0,100 nM	0,841 nM	5,36 nM
33	1,01 µM	>2,68 µM		
34	0,56 nM	15,0 nM	36,1 nM	0,89 µM
35	<0,261 nM	1,10 nM	0,98 nM	14,3 nM
36	<0,200 nM	0,560 nM	0,18 nM	2,64 nM
37	3,80 nM	29,0 nM	86,0 nM	0,654 µM
38	0,610 nM	5,70 nM	12,0 nM	201 nM
39	0,220 nM	<0,100 nM	14,9 nM	112 nM
40	0,360 nM	1,60 nM	21,8 nM	101 nM
41	1,50 nM	19,0 nM	33,1 nM	0,68 µM
42	500 nM	2,89 nM		
43	5,23 nM	35,6 nM	0,52 µM	3,66 µM
44	12,0 nM	70,0 nM		
45	> 3,0 µM	500 nM		

Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
46	0,15 nM	1,10 nM	10,42 nM	44,70 nM
47	0,29 nM	3,60 nM	16,41 nM	208,0 nM
48	0, 2 nM	1,20 nM	6,75 nM	68,9 nM
49	0,17 nM	1,50 nM	4,08 nM	80,8 nM
50	0,14 nM	1,2 nM	2,37 nM	29,7 nM
51	0,13 nM	0,28 nM	0,95 nM	6,25 nM
52	1,20 nM	10,2 nM	4,78 nM	296,4 nM
53	25,8 nM	164,0 nM		
54	< 0,07 nM	0,06 nM	0,332 nM	3,03 nM
55	< 0,07 nM	0,24 nM	1,03 nM	13,38 nM
56	0,2 nM	0,88 nM	1,83 nM	35,03 nM
57	0,14 nM	2,0 nM	6,79 nM	0,365 µM
58	< 0,1 nM	< 0,1 nM	0,33 nM	2,06 nM
59		14,4 nM	12,98 nM	155,93 nM
60	4,6 nM	21,5 nM		
61	0,15 nM	0,17 nM	4,82 nM	17,07 nM
62	137 nM	253,0 nM	7,605 µM	> 10 µM
63	0,12 nM	0,13 nM	1,95 nM	8,70 nM
64	34,4 nM	33,3 nM	0,407 µM	1,19 µM
65	0,88 nM	9,8 nM	9,36 nM	0,313 µM
66	19,3 nM	122,0 nM		
67	411 nM	> 1,5 µM		
68	207 nM	> 1,5 µM		
69	> 3,0 µM	> 3,0 µM		
70	< 0,16 nM	0,96 nM	6,52 nM	78,54 nM
71	< 0,249 nM	3,73 nM	10,16 nM	169,09 nM
72	5,1 nM	28,0 nM	0,347 µM	4,266 µM
73	0,33 nM	2,4 nM	12,75 nM	0,169 µM
74	0,30 nM	0,86 nM	11,41 nM	51,93 nM
75	0,065 nM	0,095 nM	0,902 nM	7,06 nM

Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
76	3,1 nM	1,9 nM	95,65 nM	108,89 nM
77	75,0 nM	45,8 nM	3,39 µM	3,32 µM
78	2,93 nM	9,61 nM	40,83 nM	0,350 µM
79	1,18 nM	2,9 nM	42,79 nM	179,84 nM
80	> 3,0 µM	> 3,0 µM		
81	< 1,88 nM	3,9 nM	2,25 nM	51,98 nM
82	< 0, 2 nM	2,39 nM	11,15 nM	182,59 nM
83	47,6 nM	74 nM		
84	29,3 nM	90,2 nM		
85	0,070 nM	0,13 nM	0,55 nM	6,72 nM
86	< 0,2 nM	0,10 nM	0,45 nM	2,57 nM
87	270,0 nM	51,0 nM		
88	0,2 nM	0,39 nM	15,51 nM	190,94 nM
89	0,339 nM	0,275 nM	6,43 nM	56,05 nM
90	0,079 nM	0,249 nM	1,32 nM	13,00 nM
91	0,177 nM	0,315 nM	0,68 nM	5,88 nM
92	0,23 nM	0,21 nM	0,47 nM	3,66 nM
93	0,048 nM	0,3 nM	3,23 nM	31,67 nM
94	0,93 µM	0,698 µM		
95	0,35 nM	1,9 nM	10,37 nM	169,25 nM
97	3,50 nM	24,7 nM		
98	0,115 nM	0,404 nM	2,21 nM	32,28 nM
99	3,2 nM	11,7 nM	52,38 nM	0,531 µM
100	3,1 nM	24,2 nM	146,29 nM	1,48 µM
101	0,12 nM	0,41 nM	0,92 nM	8,77 nM
102	0,33 nM	1,41 nM	11,62 nM	83,82 nM
103	9,1 nM	131,0 nM		
104	8,4 nM	57,5 nM		
105	3,0 nM	16,7 nM	115,04 nM	0,642 µM
106	> 3 µM	> 3 µM		

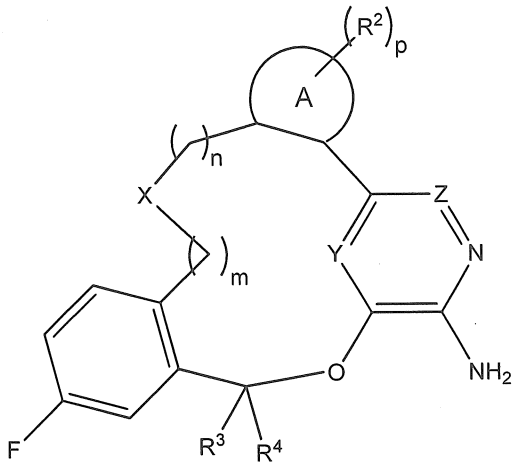
Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
107	88,5 nM	179,0 nM		
108	< 0,06 nM	< 0,05 nM	0,068 nM	0,50 nM
109	8,1 nM	4,7 nM	11,029 nM	55,56 nM
110	0,56 nM	7,3 nM	9,99 nM	0,447 µM
111	0,059 nM	0,54 nM	1,42 nM	32,49 nM
112	0,32 nM	3,4 nM	9,67 nM	247,76 nM
113	0,20 nM	0,46 nM	0,68 nM	9,56 nM
114	0,271 nM	1,36 nM	3,29 nM	78,24 nM
115	< 0,08 nM	0,09 nM	0,96 nM	8,18 nM
116	> 1,5 µM	> 3 µM	> 10 µM	> 10 µM
117	2,18 nM	17,8 nM	35,22 nM	393,0 nM
118	17,8 nM	64,7 nM	217,23 nM	1,402 µM
119	1,6 nM	13,4 nM	7,79 nM	264,0 nM
120	146,0 nM	0,821 µM	2,11 µM	> 10 µM
121	132,0 nM	273,0 nM		
122	0,27 nM	0,70 nM	9,27 nM	52,31 nM
123	205,0 nM	333,0 nM	4,79 µM	> 10 µM
124	2,10 nM	7,4 nM	56,17 nM	0,873 µM
125	0,11 nM	0,49 nM	2,30 nM	49,08 nM
126	0,54 µM	1,07 µM		
127	0,099 nM	0,52 nM	2,50 nM	64,97 nM
128	138,0 nM	386,0 nM		
129	353,0 nM	> 1,5 µM		
130	> 3 µM	> 3 µM		
131	78,3 nM	0,794 µM		
132	3,32 nM	16,52 nM	35,27 nM	0,892 µM
133	3,06 nM	32,75 nM	95,77 nM	0,997 µM
134	3,0 nM	20,5 nM		
135	2,1 nM	12,6 nM	45,89 nM	0,814 µM
136	0,6 nM	4,8 nM	28,47 nM	0,419 µM

Ví dụ	Thử nghiệm enzym WT ALK (Ki)	Thử nghiệm enzym L1196M ALK (Ki)	Thử nghiệm ELISA đối với WT EML4-ALK (IC_{50})	Thử nghiệm ELISA đối với L1196M EML4-ALK (IC_{50})
137	6,1 nM	72,4 nM		2,28 µM

Tất cả các công bố và đơn yêu cầu cấp patent được trích dẫn trong phần mô tả được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết theo cách minh họa và ví dụ, song hiển nhiên đối với các chuyên gia bình thường trong lĩnh vực này là có thể thực hiện những thay đổi và cải biến nhất định mà không nằm ngoài phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo khi dựa vào các gợi ý của sáng chế này.

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ và $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$;

mỗi nhóm Y và Z độc lập là N hoặc CH, với điều kiện nếu Y là N, Z là CH và nếu Z là N, Y là CH;

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-

C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

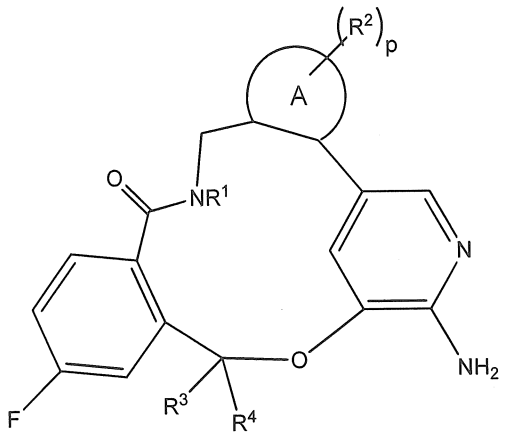
mỗi q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi r độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (V):



(V)

trong đó:

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $--C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$,

$-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

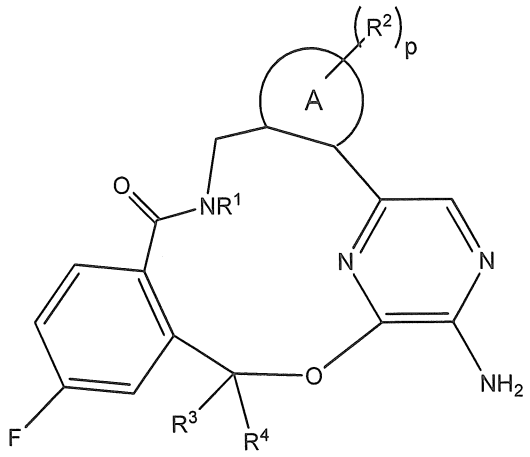
p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VI):



(VI)

trong đó:

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $--C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, -CN, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ và $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3

đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -CN, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$;

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, dị vòng béo có 3 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi q độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi t độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, và C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ và -CN; trong đó mỗi nguyên tử hydro trên nhóm C_1-C_6 alkyl và C_3-C_6 xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế bằng halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, -CN, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiazol, isothiazol, oxazol và isoxazol, hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó mỗi nhóm R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl, hoặc muối dược dụng của nó.

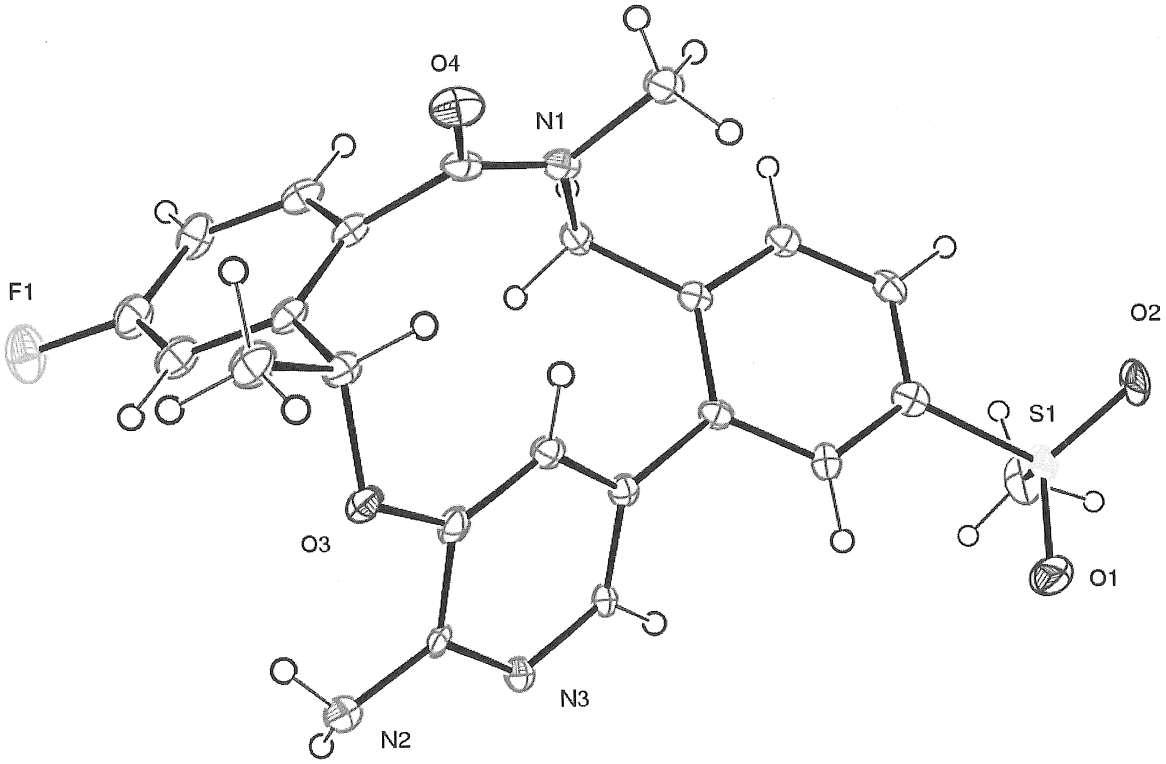
8. Hợp chất (10*R*)-7-amino-12-flo-2,10,16-trimetyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazaxyclo-tetradexin-3-carbonitril, hoặc muối dược dụng của nó.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

10. Tổ hợp gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, và tác nhân chống ung thư khác.

1/1

Fig. 1



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> PFIZER INC.

<120> HỢP CHẤT VÒNG LỚN ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PC71904A

<150> US 61/607,485
<151> 2012-03-06

<150> US 61/759,307
<151> 2013-01-31

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
1 5 10