



(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)



1-0024242

(51)⁷ A61K 31/54; C07D 213/89; C07D 417/12; C07D 309/30; C07D 401/14; C07D 403/12; C07C 309/30; C07D 239/42 (13) B

(21) 1-2012-01084

(22) 06/10/2010

(86) PCT/US2010/051553 06/10/2010

(87) WO2011/044181 14/04/2011

(30) 61/249,685 08/10/2009 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/04/2013 301A

(73) MERCK SHARP & DOHME CORP. (Business Entity ID number: 7954401000) (US)

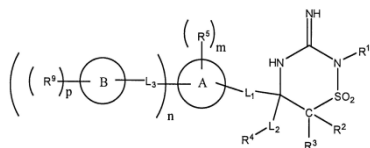
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America

(72) SCOTT, Jack, D. (US); STAMFORD, Andrew, W. (AU); GILBERT, Eric, J. (US); CUMMING, Jared, N. (US); ISERLOH, Ulrich (DE); MISIASZEK, Jeffrey, A. (US); LI, Guoqing (CN).

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

(54) HỢP CHẤT IMINOTHIADIAZIN DIOXIT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ ENZYM PHÂN CẮT PROTEIN TIỀN THÂN AMYLOIT Ở VỊ TRÍ BETA (BACE) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất iminothiadiazin dioxit có công thức (I):



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất iminothiadiazin dioxit và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế bộc lộ các tính chất được mong đợi là có tác dụng chất ức chế BACE và/hoặc để điều trị và ngăn ngừa các bệnh khác nhau liên quan đến sự sản sinh β -amyloid (“A β ”).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Peptit amyloid beta (“A β ”) là thành phần cơ bản của sợi amyloid β và mảng bám, được xem là có vai trò trong một số bệnh đang tăng lên. Ví dụ về các bệnh này gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, hội chứng Down, bệnh Parkinson, mất trí nhớ (gồm mất trí nhớ có liên quan đến bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson), hội chứng thiếu tập trung (gồm hội chứng thiếu tập trung có liên quan đến bệnh Alzheimer (“AD”), bệnh Parkinson, và hội chứng Down), bệnh sa sút trí tuệ (gồm bệnh sa sút trí tuệ trước tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và hội chứng Down), chứng liệt trên nhân tiền triễn, chứng thoái hóa đáy vỏ, chứng thoái hóa thần kinh, thiếu năng khứu giác (gồm thiếu năng khứu giác có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và hội chứng Down), bệnh mạch máu β -amyloid (gồm bệnh mạch máu não do lắng đọng amyloid), bệnh xuất huyết não do di truyền, suy giảm nhận thức thể nhẹ (“mild cognitive impairment: MCI”), chứng tăng nhãn áp, chứng thoái hóa do lắng đọng amyloid, bệnh tiểu đường typ II, lọc máu (β 2 microglobulin và các biến chứng xuất hiện từ đó), bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh thần kinh của cừu, dê, chứng viêm não xốp ở bò, bệnh Creutzfeld-Jakob, tổn thương não do chấn thương và các bệnh tương tự.

Peptit A β là peptit ngắn được tạo ra từ việc phân nhỏ protein xuyên màng bằng sự phân giải protein được gọi là protein tiền thân amyloid (“APP”). Peptit A β được tạo

ra từ sự phân cắt APP bởi hoạt tính β -secretaza gần vị trí gần đầu tận cùng N của $A\beta$, và bởi hoạt tính γ -secretaza ở vị trí gần đầu tận cùng C của $A\beta$. (APP cũng bị phân cắt bởi hoạt tính α -secretaza, tạo ra các mảnh bị cắt không tạo tinh bột được biết là $APP\alpha$ hòa tan). Enzym phân cắt APP vị trí beta (“BACE-1”) được coi là aspartyl proteaza cơ bản chịu trách nhiệm sản xuất $A\beta$ bởi hoạt tính β -secretaza. Tác dụng ức chế của BACE-1 đã được thể hiện là ức chế sự sản sinh $A\beta$.

AD được ước tính là gây đau đớn cho hơn 20 triệu người trên toàn thế giới và được tin là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến bệnh sa sút trí tuệ. AD là bệnh được đặc trưng bởi sự suy thoái và mất các nơon và còn bởi sự tạo thành mảng lão hóa và các mớ rối tơ thần kinh. Hiện nay, việc điều trị bệnh Alzheimer bị hạn chế ở quá trình điều trị triệu chứng của nó hơn là nguyên nhân. Các chất làm cải thiện triệu chứng đã được chấp nhận cho mục đích này gồm, ví dụ, chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat như memantin (Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.), chất ức chế cholinesteraza như donepezil (Aricept®, Pfizer), rivastigmine (Exelon®, Novartis), galantamin (Razadyne Reminyl®), và tacrin (Cognex®).

Ở AD, peptit $A\beta$, được tạo thành nhờ vào hoạt tính β -secretaza và γ -secretaza, có thể tạo thành các cấu trúc bậc bốn mà kết tập để tạo thành sợi amyloid. Peptit $A\beta$ còn cho thấy là tạo thành các oligome $A\beta$ (còn được gọi là “khối kết tập $A\beta$ ” hoặc “oligome Abeta”). Các oligome $A\beta$ là các cấu trúc nhỏ dạng multimer gồm từ 2 đến 12 peptit $A\beta$ khác biệt về cấu trúc với các sợi $A\beta$. Sợi amyloid có thể lắng đọng bên ngoài nơon trong các cấu trúc dày đặc được biết là mảng lão hóa, mảng viêm thần kinh, hoặc mảng khuếch tán trong các vùng não quan trọng với trí nhớ và nhận thức. Oligome $A\beta$ có độc tính khi được tiêm vào não chuột hoặc trong dịch nuôi cấy tế bào. Sự tạo thành mảng và lắng đọng $A\beta$ này và/hoặc sự tạo thành oligome $A\beta$, và sự chết tế bào thần kinh và sự thiếu năng nhận thức thu được, là một trong số các dấu hiệu nhận biết sinh lý về bệnh AD. Các dấu hiệu sinh lý về bệnh AD khác gồm các mớ rối tơ thần kinh nội bào gồm protein tau được phosphoryl hóa bất thường, và chứng viêm thần kinh.

Bằng chứng cho thấy rằng A β , sợi A β , khối kết tụ, oligome, và/hoặc mảng đóng vai trò chủ chốt trong sinh lý bệnh học AD. (Ohno et al., *Neurobiology of Disease*, No. 26 (2007), 134-145). Các đột biến ở gen đối với APP và presenilin 1/2 (PS1/2) đã được biết là gây ra AD gia đình và làm tăng quá trình sản xuất dạng axit amin 42 của A β được coi là nguyên nhân. A β đã chứng tỏ là có độc tính thần kinh trong môi trường nuôi cấy và *in vivo*. Ví dụ, khi được tiêm vào não của động vật linh trưởng lớn tuổi, A β sợi nhỏ gây ra sự chết tế bào bình thường xung quanh vị trí tiêm. Bằng chứng trực tiếp và gián tiếp về vai trò của A β trong thuyết nguyên nhân về bệnh Alzheimer cũng đã được công bố.

BACE-1 trở thành đích trị liệu được chấp nhận để điều trị bệnh Alzheimer. Ví dụ, tài liệu McConlogue et al., *J. Bio. Chem.*, Vol. 282, No. 36 (Sept. 2007) cho thấy rằng việc giảm một phần hoạt tính enzym BACE-1 và việc giảm đồng thời hàm lượng A β dẫn đến tác dụng ức chế đột ngột các bệnh giống AD được điều khiển bởi A β , làm β -secretaza trở thành đích cho việc can thiệp trị liệu ở AD. Tài liệu Ohno et al. *Neurobiology of Disease*, No. 26 (2007), 134-145 báo cáo rằng việc xóa đi BACE-1 về mặt di truyền ở chuột nhắt 5XFAD hủy bỏ sự sinh ra A β , chặn sự lắng đọng amyloid, ngăn ngừa tổn thất neuron tìm thấy trong vỏ não và hồi hải não (vùng não biểu thị chứng thoái hóa do lắng đọng amyloid rõ nhất ở chuột nhắt 5XFAD), và giúp thoát khỏi tình trạng mất trí nhớ ở chuột nhắt 5XFAD. Nhóm này còn báo cáo rằng A β chịu trách nhiệm sau cùng đối với sự chết neuron ở AD và kết luận rằng việc ức chế BACE-1 đã được thông qua làm phương pháp để điều trị AD. Roberds et al., *Human Mol. Genes*, 2001, Vol. 10, No. 12, 1317-1324, củng cố rằng sự ức chế hoặc mất hoạt tính β -secretaza không gây ra lỗi kiểu hình đáng kể nào trong khi đồng thời làm giảm A β . Luo et al., *Nature Neuroscience*, Vol. 4, No. 3, March 2001, báo cáo rằng chuột nhắt thiếu BACE-1 có kiểu hình bình thường và hủy bỏ sự tạo ra β -amyloid.

BACE-1 còn được xác nhận hoặc được bao gồm làm đích trị liệu đối với nhiều bệnh khác nhau trong đó A β hoặc mảnh A β đã được nhận diện là đóng vai trò nguyên nhân. Một ví dụ là trong điều trị triệu chứng loại AD của bệnh nhân mắc hội chứng Down. Gen mã hóa APP được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 21, cũng là nhiễm sắc thể

được tìm thấy dưới dạng bản sao thêm vào trong hội chứng Down. Bệnh nhân hội chứng Down hay bị AD ở thời kỳ đầu, trong đó gần như là tất cả những người hơn 40 tuổi đều thể hiện bệnh Alzheimer. Điều này được cho là do bản sao thêm vào của gen APP được tìm thấy ở các bệnh nhân này, dẫn đến sự biểu hiện quá mức APP và do vậy dẫn đến mức A β tăng gây ra sự phổ biến của AD thấy được trong dân số thế giới. Ngoài ra, bệnh nhân mắc Down mà có sự nhân đôi vùng nhiễm sắc thể 21 nhỏ không chứa gen APP không phát triển bệnh AD. Như vậy, được cho là chất ức chế BACE-1 có thể có tác dụng làm giảm bệnh Alzheimer ở bệnh nhân mắc hội chứng Down.

Ví dụ khác là trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp (Guo et al., PNAS, Vol. 104, No. 33, August 14, 2007). Chứng tăng nhãn áp là bệnh võng mạc của mắt và là nguyên nhân chủ yếu gây bệnh mù lòa không đảo ngược trên toàn thế giới. Guo et al. báo cáo rằng A β cùng định vị với tế bào hạch võng mạc chết theo chương trình (RGC) trong chứng tăng nhãn áp thử nghiệm và gây ra sự tổn thất tế bào RGC đáng kể *in vivo* theo cách phụ thuộc liều lượng và thời gian. Báo cáo này đã chứng minh rằng việc nhắm đích các thành phần khác nhau của con đường hình thành và kết tụ A β , gồm tác dụng ức chế một mình β -secretaza và cùng với các phương pháp khác, có thể giảm hiệu quả sự chết theo chương trình của RGC thuộc chứng tăng nhãn áp *in vivo*. Như vậy, sự giảm sản xuất A β bởi tác dụng ức chế BACE-1 có thể là hữu dụng, khi dùng một riêng hoặc ở dạng kết hợp với các phương pháp khác, để điều trị chứng tăng nhãn áp.

Ví dụ khác là trong việc điều trị thiếu năng khứu giác. Getchell et al., *Neurobiology of Aging*, 24 (2003), 663-673, đã quan sát thấy rằng biểu mô khứu giác, biểu mô thần kinh vạch ra vùng vùng lưng sau của khoang mũi, thể hiện nhiều thay đổi bệnh học giống nhau được tìm thấy trong não của bệnh nhân AD, gồm các lắng đọng A β , sự có mặt của protein tau được hyperphosphoryl hóa, và sợi trục loạn dưỡng trong số các thay đổi khác. Bằng chứng khác về khía cạnh này được báo cáo bởi Bacon AW, et al., *Ann NY Acad Sci* 2002; 855:723–31; Crino PB, Martin JA, Hill WD, et al., *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995;104:655–61; Davies DC, et al., *Neurobiol Aging*, 1993;14:353-7; Devanand DP, et al., *Am J Psychiatr*, 2000;157:1399-405; và Doty RL, et al., *Brain Res Bull*, 1987;18:597–600. Hợp lý khi được khuyến nghị rằng việc giải

quyết các thay đổi này bằng cách làm giảm A β bằng cách ức chế BACE-1 có thể giúp phục hồi độ nhạy khứu giác ở bệnh nhân mắc AD.

Đối với hợp chất là chất ức chế BACE-2, ví dụ khác là trong việc điều trị bệnh tiểu đường typ II, gồm bệnh tiểu đường có liên quan đến sự phát sinh amyloid. BACE-2 được biểu hiện trong tụy. Tính phản ứng miễn dịch BACE-2 được báo cáo trong các hạt tiết của tế bào beta, cùng được bảo quản với insulin và IAPP, nhưng thiếu trong các tế bào nội tiết và ngoại tiết khác. Stoffel et al., WO2010/063718, mô tả việc sử dụng chất ức chế BACE-2 trong điều trị các bệnh chuyển hóa như bệnh tiểu đường typ II. Sự có mặt của BACE-2 trong các hạt tiết của tế bào beta cho thấy rằng nó có thể đóng vai trò trong sự phát sinh amyloid liên quan đến bệnh tiểu đường. (Finzi, G. Franzi, et al., *Ultrastruct Pathol.* 2008 Nov-Dec; 32(6):246-51.)

Các bệnh khác đặc trưng bởi sự tạo thành và lắng đọng A β hoặc mảnh của chúng, và/hoặc bởi sự có mặt của sợi amyloid, oligome, và/hoặc mảng, gồm bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh thần kinh ở cừu, dê, chứng viêm não xốp ở bò, tổn thương não do chấn thương (“TBI”), bệnh Creutzfeld-Jakob và bệnh tương tự, bệnh tiểu đường typ II (mà đặc trưng ở sự tích lũy được định vị của các sợi amyloid gây độc tế bào trong tế bào sản xuất insulin của tụy), và bệnh mạch máu dạng bột. Về khía cạnh này, có thể tham khảo các tài liệu sáng chế. Ví dụ, Kong et al., US2008/0015180, bộc lộ các phương pháp và chế phẩm để điều trị chứng thoái hóa do lắng đọng amyloid bằng các chất ức chế sự tạo thành peptit A β . Ví dụ khác là, Loane, et al. báo cáo việc nhắm đích của protein tiền thân amyloid secretaza làm đích trị liệu đối với tổn thương não do chấn thương. (Loane et al., “Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury”, *Nature Medicine*, Advance Online Publication, published online March 15, 2009.) Các bệnh khác còn đặc trưng bởi sự tạo thành và lắng đọng A β hoặc mảnh của chúng không thích hợp, và/hoặc bởi sự có mặt của sợi amyloid, và/hoặc trong đó (các) chất ức chế BACE-1 được mong đợi là có giá trị điều trị được thảo luận thêm ở dưới đây.

Khả năng ức chế sự lắng cặn A β nhằm mục đích điều trị đã thúc đẩy nhiều nhóm trong quá trình mô tả đặc điểm BACE-1 và để nhận diện chất ức chế BACE-1 và các chất ức chế enzym secretaza khác. Ví dụ từ các tài liệu sáng chế đang phát triển và gồm WO2006009653, WO2007005404, WO2007005366, WO2007038271, WO2007016012, US2005/0282826, US2007072925, WO2007149033, WO2007145568, WO2007145569, WO2007145570, WO2007145571, WO2007114771, US20070299087, WO2005/016876, WO2005/014540, WO2005/058311, WO2006/065277, WO2006/014762, WO2006/014944, WO2006/138195, WO2006/138264, WO2006/138192, WO2006/138217, WO2007/050721, WO2007/053506, WO2007/146225, WO2006/138230, WO2006/138265, WO2006/138266, WO2007/053506, WO2007/146225, WO2008/073365, WO2008/073370, WO2008/103351, US2009/041201, US2009/041202, và WO2010/047372.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

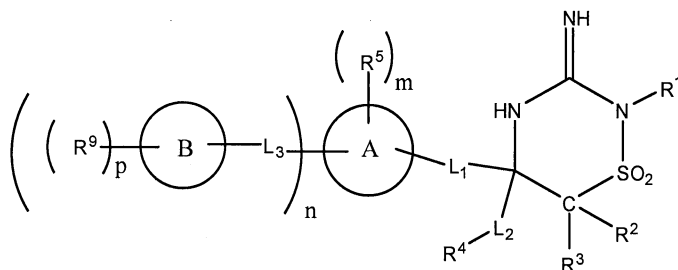
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất iminothiadiazin dioxit mà được đề cập chung hoặc riêng trong bản mô tả dưới dạng “(các) hợp chất theo sáng chế”, như được nêu trong bản mô tả này. Hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế thể hiện tính chất được mong đợi là có lợi khi dùng làm chất ức chế BACE và/hoặc để điều trị và ngăn ngừa các bệnh khác nhau được nêu trong bản mô tả.

Theo mỗi phương án trong số các phương án khác nhau về hợp chất theo sáng chế được nêu trong bản mô tả, mỗi giá trị biến đổi gồm các giá trị có công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), và các phương án khác nhau của chúng, mỗi giá trị biến đổi độc lập được chọn từ các giá trị biến đổi khác trừ khi có quy định khác.

Theo mỗi phương án trong số các phương án khác nhau về hợp chất theo sáng chế được nêu trong bản mô tả, gồm các hợp chất có công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), và các phương án khác nhau của chúng và các hợp chất từ các ví dụ, các công thức và ví dụ này nhằm bao gồm tất cả dạng của hợp chất như, ví

dự, solvat, hydrat, chất đồng phân lập thể, và tautome bất kỳ của hợp chất và muối được dựng của chúng.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (I):



(I)

và gồm tautome, solvat, các tiền dược chất, và este của chúng, và muối được dựng của hợp chất, tautome, solvat, các tiền dược chất, và este,

trong đó:

-L₁- là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, -haloalkyl-, -heteroalkyl-, -alkenyl-, và -alkynyl-;

-L₂- là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, -haloalkyl-, -heteroalkyl-, -alkenyl-, và -alkynyl-;

mỗi -L₃- độc lập là liên kết hoặc gốc hóa trị hai độc lập được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, -haloalkyl-, -heteroalkyl-, -alkenyl-, -alkynyl-, -N(R⁷)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -O-alkyl-, -alkyl-O-, -N(R⁷)-alkyl-, -alkyl-N(R⁷)-, -haloalkyl-NH-, và -NH-haloalkyl-;

mỗi thông số m, n, và p độc lập được chọn từ các số nguyên, trong đó:

m lớn hơn hoặc bằng 0;

n lớn hơn hoặc bằng 0; và

p lớn hơn hoặc bằng 0,

trong đó giá trị tối đa của tổng m và n là số lượng tối đa của nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng A, và trong đó giá trị tối đa của p là số lượng tối đa của nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng B;

R^1 được chọn từ nhóm gồm: H, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, heterohaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl-, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, và heteroarylalkyl-,

trong đó mỗi trong số alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, heterohaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl-, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, và heteroarylalkyl- của R^1 không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{10} được chọn độc lập;

R^2 được chọn từ nhóm gồm H, halo, alkyl, haloalkyl, và heteroalkyl,

trong đó mỗi trong số alkyl và haloalkyl của R^2 không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{10} được chọn độc lập;

R^3 được chọn từ nhóm gồm H, halo, alkyl, haloalkyl, và heteroalkyl,

trong đó mỗi trong số alkyl và haloalkyl của R^3 không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{10} được chọn độc lập;

R^4 được chọn từ nhóm gồm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, và heteroxycloalkenyl,

trong đó mỗi trong số alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, và heteroxycloalkenyl của R^4 không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{10} được chọn độc lập;

vòng A được chọn từ nhóm gồm aryl một vòng, heteroaryl một vòng, xycloalkyl một vòng, xycloalkenyl một vòng, heteroxycloalkyl một vòng, heteroxycloalkenyl một vòng, và nhóm đa vòng;

mỗi vòng B (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm aryl một vòng, heteroaryl một vòng, xycloalkyl một vòng, xycloalkenyl một vòng, heteroxycloalkyl một vòng, heteroxycloalkenyl một vòng, và nhóm đa vòng;

mỗi R^5 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl của R^5 (khi có mặt) tùy ý độc lập là không được thế hoặc được thế tiếp với một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl thấp, alkenyl thấp, alkynyl thấp, heteroalkyl thấp, halo, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, và xycloalkyl;

mỗi R^6 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl, aryl, arylalkyl-, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl-, heteroaryl, và heteroarylalkyl-;

mỗi R^7 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm H, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, xycloalkyl, xycloalkylalkyl-, heteroxycloalkyl, và heteroxycloalkylalkyl-;

mỗi R^8 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm H, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, xycloalkyl, xycloalkylalkyl-, heteroxycloalkyl, và heteroxycloalkylalkyl-;

mỗi R^9 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl-, xycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, và heteroxycloalkyl;

mỗi R^{10} (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl,

trong đó mỗi alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl của R^{10} (khi có mặt) tùy chọn độc lập là không được thế hoặc được tiếp tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl thấp, alkenyl thấp, alkynyl thấp, heteroalkyl thấp, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, và $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm, gồm được phẩm, chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (ví dụ, một hợp chất theo sáng chế), hoặc tautome của chúng, hoặc muối được dung hoặc solvat của (các) hợp chất và/hoặc (các) tautome, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, tùy chọn trong chất mang hoặc chất pha loãng được chấp nhận (ví dụ, được dung).

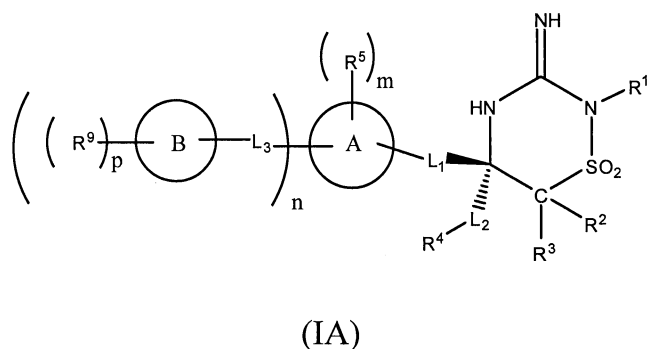
Theo các phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị, ngăn ngừa, làm giảm, và/hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh amyloid β (bệnh $\text{A}\beta$) và/hoặc triệu chứng hoặc các triệu chứng của chúng, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome của chúng, hoặc muối được dung hoặc solvat của (các) hợp chất và/hoặc (các) tautome. Các phương pháp này tùy ý còn gồm bước dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung thích hợp để điều trị cho bệnh nhân cần điều trị.

Phương án này và các phương án khác của sáng chế, mà được mô tả chi tiết dưới đây hoặc sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

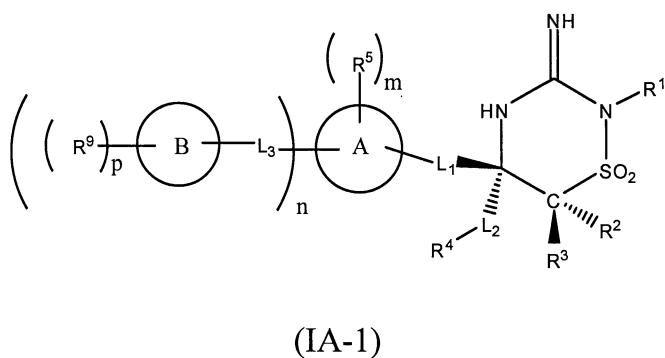
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (I) như được nêu ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IA):



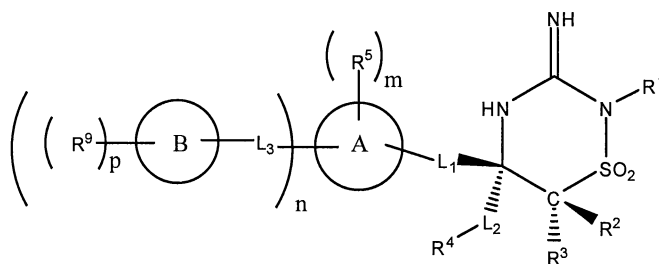
và gồm các tautome, và các tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , vòng A, vòng B, m, n, và p được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IA-1):



và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , vòng A, vòng B, m, n, và p được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IA-2):



(IA-2)

và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , vòng A, vòng B, m, n, và p được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^1 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl thấp, và xyclopropyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^1 được chọn từ nhóm gồm H và methyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^1 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^1 là methyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^2 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2):

R^1 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl thấp, và xyclopropyl; và

R^2 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^3 là H và R^4 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl, haloalkyl, và heteroalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl thấp, halo alkyl thấp, và ete alkyl thấp.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl, haloalkyl, và heteroalkyl; và R^2 là H.

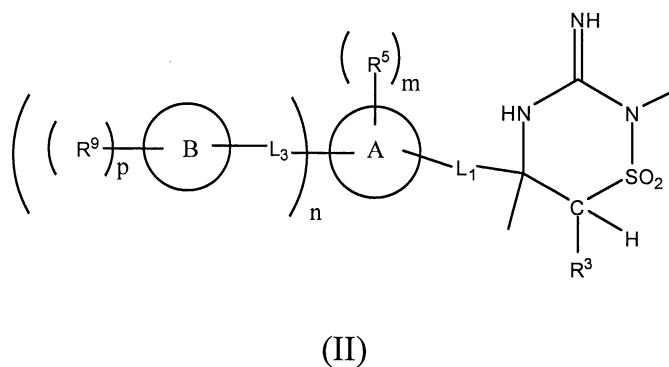
Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl thấp, halo alkyl thấp, và ete alkyl thấp; và R^2 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), $-L_2-$ là liên kết và R^4 là alkyl thấp.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), $-L_2-$ là liên kết và R^4 là metyl.

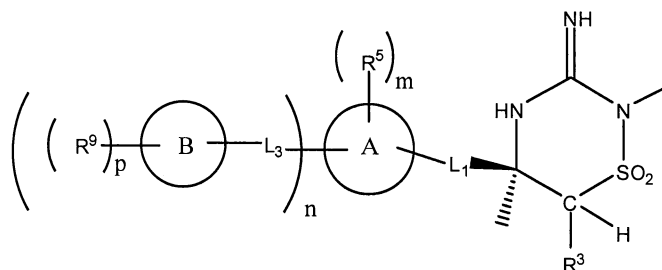
Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), và (IA-2), R^1 là alkyl thấp, R^2 là H, $-L_2-$ là liên kết, và R^4 là alkyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (II):



và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^3 , L_1 , L_2 , vòng A, vòng B, R^5 , R^9 , m, n, và p được xác định trong công thức (I).

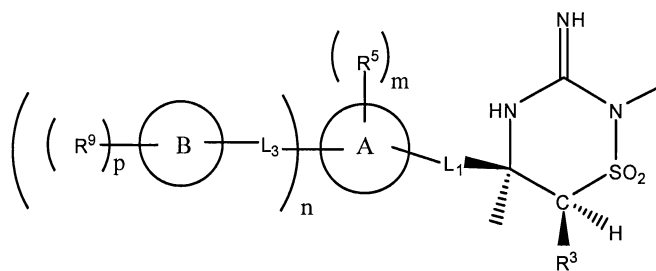
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IIA):



(IIA)

và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^3 , L_1 , L_3 , vòng A, vòng B, R^5 , R^9 , m, n, và p được xác định trong công thức (I).

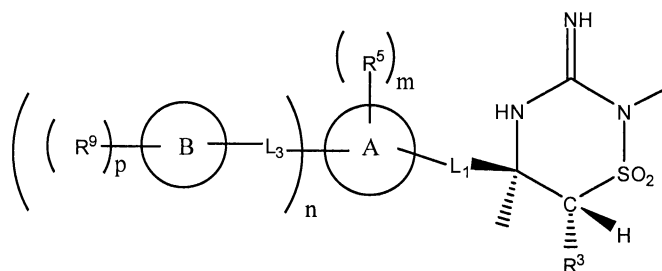
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IIA-1):



(IIA-1)

và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^3 , L_1 , L_3 , vòng A, vòng B, R^5 , R^9 , m, n, và p được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IIA-2):



(IIA-2)

và gồm tautome, và tiền dược chất của chúng, và muối dược dụng, và solvat của hợp chất, tautome, và tiền dược chất, trong đó mỗi thông số R^3 , L_1 , L_3 , vòng A, vòng B, R^5 , R^9 , m, n, và p được xác định trong công thức (I).

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl, haloalkyl, và heteroalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), R^3 được chọn từ nhóm gồm H, alkyl thấp, halo alkyl thấp, và ete alkyl thấp.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2), R^3 là H.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

- L_1 - là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, -haloalkyl-, -heteroalkyl-, và -alkenyl-.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

- L_1 - là gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, -haloalkyl-, -heteroalkyl-, và -alkenyl-.

- L_1 - là gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -alkyl-, và -haloalkyl-.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là liên kết hoặc gốc alkyl thấp hóa trị hai.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là liên kết, -CH₂-, hoặc -CH₂CH₂-.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là liên kết.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là gốc alkyl thấp hóa trị hai.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là -CH₂-.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (II), (IIA), (IIA-1), và (II-A2):

-L₁- là -CH₂CH₂-.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n là 0 và m lớn hơn hoặc bằng 1.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n lớn hơn hoặc bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m bằng 0.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m lớn hơn hoặc bằng 0.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m bằng 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m là 1.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m là 2.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 0, và m là 3.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2): $-L_1-$ là liên kết hoặc $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, quinazolinyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, naphthyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

mỗi $-L_3-$ độc lập là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm $-\text{NHC(O)}$, $-\text{C(O)NH-}$, $-\text{NHS(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{NH-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH-}$, và $-\text{CH(CF}_3\text{)NH-}$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

mỗi $-L_3-$ độc lập là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm $-NHC(O)-$ và $-C(O)NH-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 1 và $-L_3-$ là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm $-NHC(O)-$ và $-C(O)NH-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 1 và $-L_3-$ là liên kết.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 1 và $-L_3-$ là gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm $-NHC(O)-$ và $-C(O)NH-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 1 và $-L_3-$ là $-C(O)NH-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 1 và $-L_3-$ là $-NHC(O)-$.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n lớn hơn hoặc bằng 1;

p lớn hơn hoặc bằng 0; và

mỗi vòng B là độc lập được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, thienyl, pyrazolyl, furanyl, thiazolyl, pyridazinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, indolyl, pyrolopyridinyl, và pyrolopyrimidinyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n lớn hơn hoặc bằng 1;

p lớn hơn hoặc bằng 0; và

mỗi vòng B là độc lập được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, indolyl, pyrolopyridyl, và pyrolopyrimidinyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 1 và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -OSF₅, -N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)₂R⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 1 và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xycloalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 1 và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xyclopropyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 0, n lớn hơn hoặc bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 1, và mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -OSF₅, -N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)₂R⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, aryl, arylalkyl-, xycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, và heteroxycloalkyl.

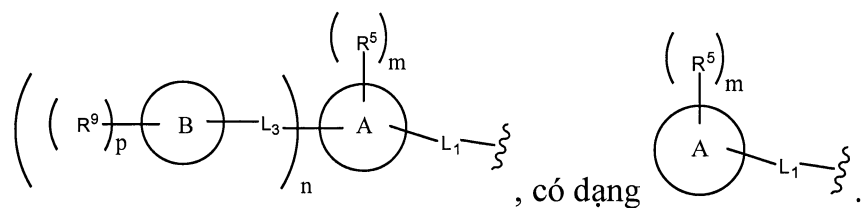
Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 0, n lớn hơn hoặc bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 1, và mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, phenyl, benzyl, và xycloalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

m lớn hơn hoặc bằng 0, n lớn hơn hoặc bằng 1, p lớn hơn hoặc bằng 1, và mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, phenyl, benzyl, và xyclopropyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2), n bằng 0 và gốc:

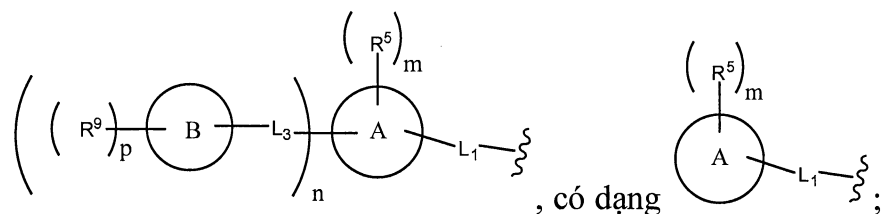


Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 0;

m lớn hơn hoặc bằng 1;

gốc:



$-L_1-$ là liên kết, $-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

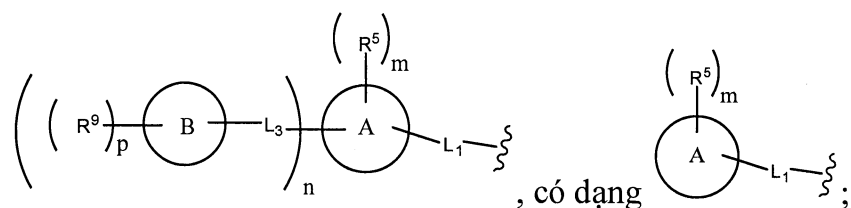
vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl; và

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xycloalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

n bằng 0;

gốc:



$-L_1-$ là liên kết, $-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl;

m lớn hơn hoặc bằng 0; và

mỗi nhóm R^5 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xyclopropyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl;

m lớn hơn hoặc bằng 0;

mỗi nhóm R^5 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xycloalkyl;

n bằng 1;

$-L_3-$ là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm $-\text{NHC}(\text{O})-$ và $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

vòng B được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, indolyl, pyrolopyridyl, và pyrolopyrimidinyl;

p lớn hơn hoặc bằng 0; và

mỗi nhóm R^9 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, phenyl, benzyl, và xycloalkyl.

Theo một phương án, trong mỗi công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2):

-L₁- là liên kết;

vòng A được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, quinazolinyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, naphtyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, indolyl, và thienopyrazolyl.

m lớn hơn hoặc bằng 0;

mỗi nhóm R^5 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, và xyclopropyl;

n bằng 1;

-L₃- là liên kết hoặc gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm -NHC(O), -C(O)NH-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, và -CH(CF₃)NH-;

vòng B được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, thienyl, pyrazolyl, furanyl, thiazolyl, pyridazinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, indolyl, pyrolopyridinyl, và pyrolopyrimidinyl;

p lớn hơn hoặc bằng 0; và

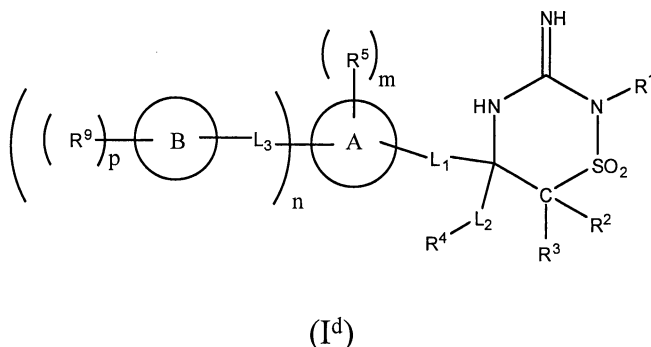
mỗi nhóm R^9 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, alkyl thấp, haloalkyl thấp, heteroalkyl thấp, alkynyl thấp, aryl, arylalkyl-, xycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, và heteroxycloalkyl. Theo một phương án này, m và p độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3 lên đến số lượng tối đa nguyên tử hydro có thể được thế.

Theo một phương án này, mỗi R^5 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm halo.

Theo một phương án này, mỗi R^9 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, heteroalkyl được thế halo, halo, $-\text{O-alkyl}$, $-\text{O-alkyl-OH}$, $-\text{O-deuteroalkyl}$, $-\text{O-heteroalkyl}$, $-\text{O-heteroalkyl-aryl}$, $-\text{O-haloalkyl}$, heteroaryl, heteroaryl được thế alkyl, xycloalkyl, $-\text{O-alkyl-xycloalkyl}$, $-\text{O-xycloalkyl}$, OH , heteroxycloalkyl, heteroaryl được thế halo, CN , $-\text{S}(\text{F})_5$, $-\text{S-alkyl}$, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{alkyl}$.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm được đơteri hóa hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome của chúng, hoặc muối được dụng của hợp chất được đơteri hóa hoặc tautome của sáng chế. Các ví dụ cụ thể, không giới hạn về hợp chất được đơteri hóa theo sáng chế như đã mô tả và minh họa bằng ví dụ trong bản mô tả này và gồm, hợp chất được đơteri hóa có công thức (I^d), (II^d), và (III^d). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ dễ dàng hiểu rằng, ngoài các ví dụ không giới hạn đã nêu, các nguyên tử hydro có sẵn khác có thể được đơteri hóa theo cách tương tự như được mô tả dưới đây. Hợp chất được đơteri hóa cũng được xem là nằm trong số các hợp chất theo sáng chế. Hợp chất thu được được đề cập đến trong bản mô tả này là hợp chất “được đơteri hóa” theo sáng chế hoặc, theo cách khác, là “(các) đơteri hóa” của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất của sáng chế có thể được đơteri hóa theo cách đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ, như được nêu trong bản mô tả này.

Như vậy, theo một phương án không giới hạn, hợp chất được đoteri hóa theo sáng chế có công thức (I^d):



trong đó:

một hoặc nhiều nguyên tử hydro có mặt trong R¹, R², R³, R⁴, R⁵ (khi có mặt) và/hoặc R⁹ (khi có mặt), hoặc một hoặc nhiều nguyên tử hydro có sẵn bất kỳ có mặt trên vòng A hoặc vòng B (khi có mặt) được thay bằng đoteri; và

mỗi trong số các biến số còn lại là như được xác định trong công thức (I), hoặc như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã được nêu trong bản mô tả, ví dụ, các hợp chất có công thức (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1), và (IIA-2) và các phương án khác nhau của chúng, cũng nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức (I^d).

Ví dụ, theo một phương án không hạn chế, trong công thức (I^d), R¹ là -CD₃ và mỗi trong số R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

Ví dụ khác là, theo phương án không hạn chế khác, trong công thức (I^d), R² là D và mỗi trong số R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁹, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p là như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

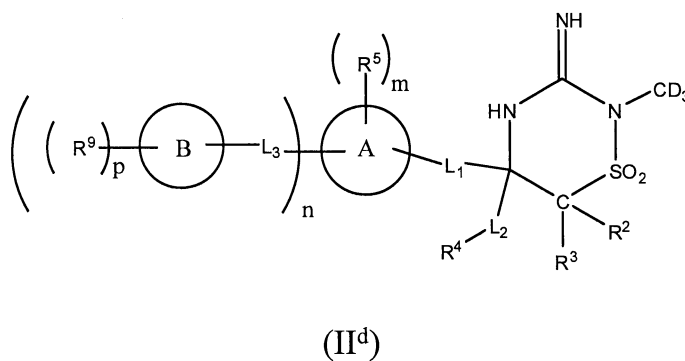
Ví dụ khác là, theo phương án không hạn chế khác, trong công thức (I^d), R³ là D và mỗi trong số R¹, R², R⁴, R⁵, R⁹, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p là như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

Ví dụ là, theo phương án không hạn chế khác, trong công thức (I^d), R⁴ là alkyl thấp được đoteri hóa một phần hoặc hoàn toàn và mỗi trong số R¹, R², R³, R⁵, R⁹, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p là như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

Ví dụ khác là, theo phương án không hạn chế khác, trong công thức (I^d), R⁵ là D và mỗi trong số R¹, R², R³, R⁴, R⁹, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p là như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

Ví dụ khác là, theo phương án không hạn chế khác, trong công thức (I^d), R⁹ là D và mỗi trong số R¹, R², R³, R⁴, R⁵, -L₁-, -L₂-, -L₃-, vòng A, vòng B, m, n, và p là như được xác định trong công thức (I) hoặc như trong một trong số (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), hoặc (II-A2) bất kỳ, hoặc các phương án khác được nêu trong bản mô tả.

Bằng cách minh họa thêm, theo phương án không hạn chế khác, hợp chất được đoteri hóa theo sáng chế có công thức (II^d):

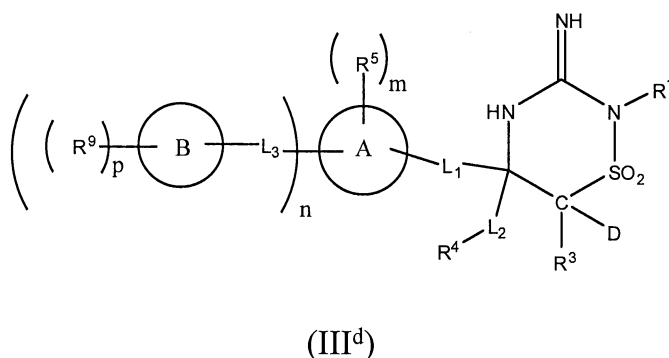


trong đó:

gốc $-CD_3$ là dạng được đơteri hóa của gốc $-CH_3$; và

mỗi trong số các biến số còn lại là như được xác định trong công thức (I), hoặc như được nêu theo phương án bất kỳ được nêu trong bản mô tả, ví dụ, hợp chất có công thức (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), và (II-A2), và các phương án khác của chúng, cũng nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức (II^d).

Bằng cách minh họa thêm, theo phương án không hạn chế khác, hợp chất được đơteri hóa theo sáng chế có công thức (III^d):

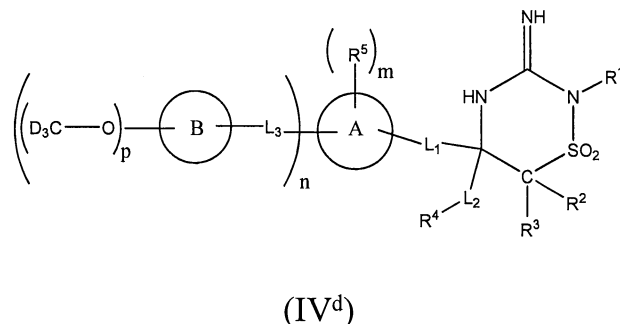


trong đó:

gốc $-D$ là dạng được đơteri hóa của hydro; và

mỗi trong số các biến số còn lại là như được xác định trong công thức (I), hoặc như được nêu trong phương án bất kỳ được nêu trong bản mô tả, ví dụ, hợp chất có công thức (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), và (II-A2), và các phương án khác của chúng, cũng nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức (III^d). Theo một phương án, trong công thức (III^d), R^3 là D.

Bằng cách minh họa thêm, theo phương án không hạn chế khác, hợp chất được đoteri hóa theo sáng chế có công thức (IV^d):



trong đó:

gốc -D là dạng được đoteri hóa của hydro; và

mỗi trong số các biến số còn lại là như được xác định trong công thức (I), hoặc như được nêu trong phương án bất kỳ được nêu trong bản mô tả, ví dụ, hợp chất có công thức (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (II-A), (II-A1), và (II-A2), và các phương án khác của chúng, cũng nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức (IV^d).

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp dạng triệt quang của hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome của chúng, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc tautomer này. Sẽ được hiểu rằng, trong khi sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp triệt quang của hợp chất theo sáng chế, thì cấu trúc lập thể được thể hiện trong công thức và trong các ví dụ cũng được dự tính trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon của hợp chất theo sáng chế có thể được thay bằng từ 1 đến 3 nguyên tử silic miễn là tất cả các yêu cầu về hóa trị được thỏa mãn.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là mỗi hợp chất trong số các hợp chất trong bảng dưới đây và có cấu trúc được thể hiện cho ví dụ tương ứng trong ví dụ điều chế dưới đây.

Sáng chế gồm tautome và chất đồng phân lập thể của mỗi hợp chất trong số các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế, và muối được dụng và solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, và/hoặc tautome này. Tautome và chất đồng phân lập thể của mỗi trong số hợp chất làm ví dụ, và được tính và solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, và/hoặc tautome này, mỗi chất là các phương án bổ sung của sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, và chất mang hoặc chất pha loãng thích hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm ít nhất một solvat của hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất hoặc tautome này, và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm ít nhất một muối được dụng của hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm ít nhất một tautome của hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được

dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, cùng với ít nhất một chất điều trị bổ sung, và chất mang được dụng hoặc chất pha loãng.

Ví dụ không giới hạn về chất điều trị bổ sung để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế gồm các thuốc được chọn từ nhóm gồm: (a) các thuốc hữu dụng để điều trị bệnh Alzheimer và/hoặc các thuốc hữu dụng để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh Alzheimer, (b) các thuốc hữu dụng để ức chế quá trình tổng hợp A β , và (c) các thuốc hữu dụng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

Ví dụ không giới hạn khác về chất điều trị bổ sung để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế gồm các thuốc hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, làm chậm sự khởi phát, cải thiện bệnh bất kỳ có liên quan đến A β và/hoặc triệu chứng của chúng. Ví dụ không giới hạn về bệnh có liên quan đến A β gồm: bệnh Alzheimer, hội chứng Down, bệnh Parkinson, mất trí nhớ, mất trí nhớ có liên quan đến bệnh Alzheimer, mất trí nhớ có liên quan đến bệnh Parkinson, hội chứng thiếu tập trung, hội chứng thiếu tập trung có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, bệnh sa sút trí tuệ, chứng đột quỵ, vi tể bào thần kinh đệm và chứng viêm não, bệnh sa sút trí tuệ trước tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, chứng liệt trên nhân tiền triển, chứng thoái hóa đáy vỏ, chứng thoái hóa thần kinh, thiếu năng khứu giác, thiếu năng khứu giác có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, bệnh mạch máu β -amyloid, bệnh mạch máu não do lắng đọng amyloid, xuất huyết não di truyền, suy giảm nhẹ nhận thức (“mild cognitive impairment: MCI”), chứng tăng nhãn áp, chứng thoái hóa do lắng đọng amyloid, bệnh tiểu đường typ II, các biến chứng thâm tách máu (từ microglobulin β_2 và các biến chứng xuất hiện từ đó ở các bệnh nhân mắc chứng thâm tách máu), bệnh thần kinh ở cừu, dê, chứng viêm não xốp ở bò, tổn thương não do chấn thương (“traumatic brain injury: TBI”), và bệnh Creutzfeld-Jakob, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế bệnh hoặc các bệnh.

Theo các phương án của sáng chế gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung, ví dụ không giới hạn khác về chất điều trị bổ sung để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế gồm: chất đối kháng muscarin (ví dụ, chất chủ vận m_1 (như axetylcholin, oxotremorin, carbachol, hoặc McN343), hoặc chất đối kháng m_2 (như atropin, dixycloverin, tolterodin, oxybutynin, ipratropium, methoctramin, tripitamin, hoặc gallamin)); chất ức chế cholinesteraza (ví dụ, chất ức chế axetyl- và/hoặc butyrylcholinesteaza như donepezil (Aricept®), galantamin (Razadyne®), và rivastigimin (Exelon®); chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat (ví dụ, Namenda® (memantin HCl, có sẵn của hãng Forrest Pharmaceuticals, Inc.); hỗn hợp của chất ức chế cholinesteraza và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat; chất điều biến gama secretaza; chất ức chế gama secretaza; chất kháng viêm không phải dạng steroid; chất kháng viêm mà có thể giảm chứng viêm thần kinh; kháng thể kháng amyloid (như bapineuzemab, Wyeth/Elan); vitamin E; các chất chủ vận thụ thể nicotinic axetylcholin; chất chủ vận đảo ngược thụ thể CB1 hoặc chất đối kháng thụ thể CB1; chất kháng sinh; chất kích thích bài tiết hormon phát triển; chất đối kháng histamin H3; chất chủ vận AMPA; chất ức chế PDE4; các chất chủ vận đảo ngược GABA_A; chất ức chế sự kết tụ tinh bột; chất ức chế glycogen synthaza kinaza beta; gen khởi đầu của hoạt tính alpha secretaza; chất ức chế PDE-10; chất ức chế Tau kinaza (ví dụ, chất ức chế GSK3beta, chất ức chế cdk5, hoặc chất ức chế ERK); chất ức chế sự kết tụ Tau (ví dụ, Rember®); chất ức chế RAGE (ví dụ, TTP 488 (PF-4494700)); vacxin kháng Abeta; phối tử APP; chất điều hòa tiết tăng insulin, chất giảm cholesterol như chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, các statin như Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) và/hoặc chất ức chế sự hấp thụ cholesterol (như Ezetimibe), hoặc hỗn hợp chất ức chế HMG-CoA reductaza và chất ức chế sự hấp thụ cholesterol (như, ví dụ, Vytarin®); fibrate (như, ví dụ, clofibrate, Clofibrade, Etofibrate, và Nhôm Clofibrate); hỗn hợp fibrate và chất làm giảm cholesterol và/hoặc chất ức chế sự hấp thụ cholesterol; chất chủ vận thụ thể nicotin; niacin; hỗn hợp của niacin và chất ức chế sự hấp thụ cholestol và/hoặc chất làm giảm cholestol (ví dụ, Simcor® (niacin/simvastatin, có sẵn của hãng Abbott Laboratories, Inc.); chất chủ vận LXR; chất giả LRP; chất đối kháng thụ thể H3; chất ức chế histon

deaxetylaza; chất ức chế hsp90; chất chủ vận 5-HT₄ (ví dụ, PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals)); chất đối kháng thụ thể 5-HT₆; chất đối kháng hoặc chất điều biến thụ thể mGluR₁; chất đối kháng hoặc chất điều biến thụ thể mGluR₅; chất đối kháng mGluR_{2/3}; chất đối kháng thụ thể Prostaglandin EP₂; chất ức chế PAI-1; chất mà có thể gây ra dòng thoát Abeta như gelsolin; hợp chất làm yếu protein kim loại (ví dụ, PBT2); và chất điều biến GPR₃; và kháng histamin như Dimebolin (ví dụ, Dimebon®, Pfizer).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất ức chế cholinesteraza (ví dụ, chất ức chế axetyl- và/hoặc butyrylcholinesteraza), và chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất chủ vận hoặc chất đối kháng muscarin (ví dụ, chất chủ vận m₁ hoặc chất đối kháng m₂), và chất mang được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp chứa lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, kết hợp với lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm chất ức chế cholinesteraza (như, ví dụ, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-on hydroclorua, tức là, donepezil hydroclorua, có sẵn dưới dạng tên nhãn Aricept® của donepezil hydroclorua), chất ức chế thụ thể N-methyl-D-aspartat (như, ví dụ, Namenda® (memantin HCl)); kháng thể kháng amyloid (như bapineuzumab, Wyeth/Elan), chất ức chế gamma secretaza, chất điều biến gamma secretaza, và chất ức chế beta secretaza không phải là hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp chứa lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, kết hợp với lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm chất ức chế cholinesteraza (như, ví dụ, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-on hydroclorua, tức là, donepezil hydroclorua, có sẵn

dưới dạng tên nhãn Aricept® của donepezil hydroclorua), chất ức chế thụ thể N-methyl-D-aspartat (như, ví dụ, Namenda® (memantin HCl)).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp chứa lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, kết hợp với lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều chất ức chế gama secretaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp gồm lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, kết hợp với lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều chất điều biến gama secretaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp gồm lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, kết hợp với lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều chất ức chế gama secretaza và kết hợp thêm với một hoặc nhiều chất điều biến gama secretaza.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở dạng tinh khiết, ở dạng được phân lập, và/hoặc ở dạng được phân lập và tinh khiết.

Các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, và/hoặc tautome này, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, và được mô tả đầy đủ hơn dưới đây.

Hợp chất được đơteri hóa theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất này, chất đồng phân lập thể, và/hoặc tautome này, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, và được mô tả đầy đủ hơn ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều chế dược phẩm gồm bước trộn ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế β -secretaza gồm bước phối trộn tế bào biểu hiện β -secretaza với ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế β -secretaza.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế β -secretaza ở bệnh nhân cần điều trị gồm bước sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để điều trị ức chế β -secretaza ở bệnh nhân.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế BACE-1 gồm bước phối trộn tế bào biểu hiện BACE-1 với ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế BACE-1 trong các tế bào. Theo một phương án, quần thể tế bào là *in vivo*. Theo phương án khác, quần thể tế bào là *ex vivo*. Theo phương án khác, quần thể tế bào là *in vitro*.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế BACE-2 gồm bước phối trộn tế bào biểu hiện BACE-2 với ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế BACE-2 trong các tế bào. Theo một phương án, quần thể tế bào là *in vivo*. Theo phương án khác, quần thể tế bào là *ex vivo*. Theo phương án khác, quần thể tế bào là *in vitro*.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế BACE-1 ở bệnh nhân cần điều trị gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để điều trị ức chế BACE-1 ở bệnh nhân.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế BACE-2 ở bệnh nhân cần điều trị gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để điều trị ức chế BACE-2 ở bệnh nhân.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành A β từ APP ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành mảng A β ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành mảng A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành sợi A β ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành sợi A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành oligome A β ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo

sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành sợi A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành sợi A β và oligome A β ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành sợi A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tạo thành mảng lão hóa và/hoặc các mớ rối tơ thần kinh ở bệnh nhân cần điều trị, gồm bước cho bệnh nhân dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế sự tạo thành sợi A β .

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh amyloid β (“bệnh A β ”) và/hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh này gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều bệnh có liên quan đến A β và/hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của một hoặc nhiều bệnh có liên quan đến A β . Ví dụ không giới hạn về bệnh có liên quan đến A β gồm: bệnh Alzheimer, hội chứng Down, bệnh Parkinson, mất trí nhớ, mất trí nhớ có liên quan đến bệnh Alzheimer, mất trí nhớ có liên quan đến bệnh Parkinson, triệu chứng thiếu tập trung, triệu chứng thiếu tập trung có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, bệnh sa sút trí tuệ, chứng đột quỵ, vi tế bào thần kinh đệm và chứng viêm não, bệnh sa sút trí tuệ trước tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh

Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, chứng liệt trên nhân tiền triền, chứng thoái hóa đáy vỏ, chứng thoái hóa thần kinh, thiếu năng khứu giác, thiếu năng khứu giác có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và/hoặc hội chứng Down, bệnh mạch máu β -amyloid, bệnh mạch máu não do lắng đọng amyloid, xuất huyết não di truyền, suy giảm nhẹ nhận thức (“MCI”), chứng tăng nhãn áp, thoái hóa do lắng đọng amyloid, bệnh tiểu đường typ II, sự phát sinh amyloid liên quan đến bệnh tiểu đường, các biến chứng thâm tách máu (từ microglobulin β_2 và các biến chứng xuất hiện từ đó ở bệnh nhân thâm tách máu), bệnh thần kinh ở cừu, dê, chứng viêm não xốp ở bò, tổn thương não do chấn thương (“TBI”) và bệnh Creutzfeld-Jakob. Phương pháp này gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, ở lượng hữu hiệu để ức chế bệnh hoặc các bệnh này.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị một hoặc nhiều bệnh thoái hóa thần kinh, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có tác dụng điều trị một hoặc nhiều bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự lắng đọng protein amyloid (ví dụ, protein amyloid beta) trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (ví dụ, não), gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có tác dụng điều trị một hoặc nhiều bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Alzheimer, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc

tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có tác dụng điều trị bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hội chứng Down, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu (tức là, hữu hiệu để điều trị) của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với lượng hữu hiệu (ví dụ, hữu hiệu điều trị) của một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị suy giảm nhẹ nhận thức, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị bệnh suy giảm nhẹ nhận thức.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị chứng tăng nhãn áp.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh mạch máu não do lắng đọng amyloid, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị bệnh mạch máu não do lắng đọng amyloid.

Theo một phương án, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị chứng đột quỵ, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị chứng đột quỵ.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh sa sút trí tuệ, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị bệnh sa sút trí tuệ.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị vi tế bào thần kinh đệm, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị vi tế bào thần kinh đệm.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng viêm não, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị chứng viêm não.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tổn thương não do chấn thương, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc

tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị tổn thương não do chấn thương.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng mất chức năng khứu giác, gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều (ví dụ, một) hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dùng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này), dùng riêng hoặc tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có tác dụng điều trị chứng mất chức năng khứu giác.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất ức chế cholinesteraza (như, ví dụ, $(\pm)$ -2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-on hydroclorua, tức là, donepezil hydroclorua, có sẵn dưới dạng nhãn Aricept® của donepezil hydroclorua).

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất ức chế kháng thể A β , chất ức chế gama secretaza, chất điều biến gama secretaza, và chất ức chế beta secretaza không phải là hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung là Exelon (rivastigmin).

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ Cognex (tacrin).

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ chất ức chế Tau kinaza (ví dụ, chất ức chế GSK3beta, chất ức chế cdk5, chất ức chế ERK).

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ vacxin kháng A β .

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ phối tử APP.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất mà điều tiết tăng enzym phân rã insulin và/hoặc neprilysin.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất làm giảm cholesterol. Ví dụ không giới hạn về chất làm giảm cholesterol gồm: statin như Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, và chất ức chế sự hấp thụ cholesterol như Ezetimibe và đường chất thực vật.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều fibrate. Ví dụ không giới hạn về fibrate gồm clofibrate, clofibrade, etofibrate, và nhôm clofibrate.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất chủ vận LXR.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất giả LRP.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể 5-HT₆.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất chủ vận thụ thể nicotin.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể H₃.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất ức chế histon deacetylaza.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất ức chế hsp90.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất chủ vận thụ thể muscarin m1.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể 5-HT₆, mGluR1, và chất điều biến hoặc chất chủ vận dị lập thể dương tính mGluR5.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng mGluR2/3.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất kháng viêm mà có thể làm giảm chứng viêm thần kinh.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng thụ thể prostaglandin EP2.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất ức chế PAI-1.

Theo một phương án, trong mỗi phương pháp điều trị nêu ở trên, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất mà có thể gây ra dòng thoát A β . Một ví dụ không giới hạn về chất có thể gây ra dòng vào A β là gelsolin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit gồm, trong các vật đựng riêng biệt, trong một gói đơn, được phẩm để sử dụng ở dạng kết hợp, trong đó một vật đựng chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này) trong chất mang được dụng, và, tùy chọn, vật đựng khác (tức là, vật đựng thứ hai) chứa lượng hữu hiệu của thành phần được tính khác (như được nêu dưới đây),

lượng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thành phần được tính còn lại là có hiệu quả để: (a) điều trị bệnh Alzheimer, hoặc (b) ức chế sự lắng cặn protein amyloid (ví dụ, protein beta amyloid) trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (ví dụ, não), hoặc (c) điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, hoặc (d) ức chế BACE.

Theo các phương án khác của nó, sáng chế đề xuất một trong số các phương án bất kỳ được nêu ở trên và dưới đây trong đó (các) hợp chất theo sáng chế là hợp chất hoặc các hợp chất được chọn từ nhóm gồm các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được nêu dưới đây.

Theo các phương án khác của nó, sáng chế đề xuất được phẩm bất kỳ trong số các được phẩm được nêu ở trên và dưới đây trong đó (các) hợp chất theo sáng chế là hợp chất hoặc các hợp chất được chọn từ nhóm gồm các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được nêu dưới đây.

Các phương án khác theo sáng chế đề xuất phương án bất kỳ nêu ở trên hoặc dưới đây mà hướng đến hợp chất theo sáng chế, hoặc việc sử dụng hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các phương án hướng đến phương pháp điều trị, được phẩm và bộ kit).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này, trong sản xuất thuốc để sử dụng trong việc điều trị, làm chậm sự khởi phát, và/hoặc ngăn ngừa một hoặc nhiều bệnh A β và/hoặc để điều trị, làm chậm sự khởi phát, và/hoặc ngăn ngừa một hoặc nhiều triệu chứng một hoặc nhiều bệnh A β .

Định nghĩa

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa thông thường của nó và nghĩa của các thuật ngữ này là độc lập mỗi lần nó xuất hiện. Tuy nhiên và trừ khi được quy định khác, các định nghĩa sau đây sử dụng xuyên suốt bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Tên hóa học, tên thông thường và cấu trúc hóa học có thể được sử dụng thay thế cho nhau để mô tả cấu trúc giống nhau. Các định nghĩa này sử dụng bất kể là thuật ngữ được

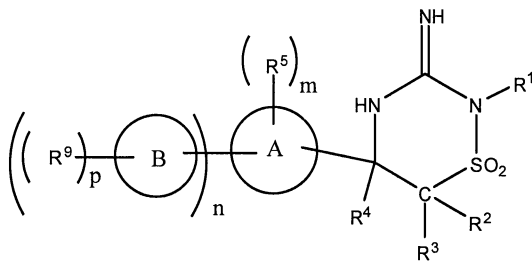
sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi có quy định khác. Do đó, định nghĩa về “alkyl” dùng cho “alkyl” cũng như phần “alkyl” gồm “hydroxyalkyl”, “haloalkyl”, arylalkyl-, alkylaryl-, “alkoxy” v.v.

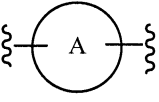
Cần hiểu rằng, theo các phương án khác của sáng chế được nêu trong bản mô tả, biến số bất kỳ không được xác định cụ thể trong ngữ cảnh của phương án là như được xác định trong công thức (I). Cacbon bất kỳ cũng như nguyên tử khác loại có hóa trị không thỏa mãn trong phần mô tả, sơ đồ, ví dụ và bảng trong bản mô tả được thừa nhận là có đủ số lượng nguyên tử hydro để thỏa mãn hóa trị.

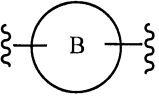
Như được nêu trong bản mô tả này, “hợp chất làm ví dụ theo sáng chế” (hoặc “hợp chất làm ví dụ” hoặc “ví dụ”) gồm, nói chung và nói riêng, mỗi hợp chất trong số các hợp chất đã nêu với số lượng ví dụ trong các ví dụ điều chế.

Như được nêu trong bản mô tả này, các biến số như R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 . Cần hiểu rằng giới hạn trên của số lượng các phần tử thế (được nhắc đến trong cụm từ “một hoặc nhiều phần tử thế”) là số lượng các nguyên tử hydro có sẵn trên gốc tương ứng (R^1 , R^2 , R^3 , hoặc R^4) mà là có sẵn để thay thế bằng phần tử thế mà sẽ tạo ra gốc ổn định về mặt hóa học.

Như được nêu trong bản mô tả này, một hoặc nhiều biến số $-L_1-$, $-L_2-$, và $-L_3-$ có công thức chung tùy ý độc lập là liên kết. Cần hiểu rằng khi biến số này là liên kết, các gốc được nối bởi biến số đó được gắn trực tiếp bằng liên kết cộng hóa trị. Như vậy, bằng cách minh họa không hạn chế, hợp chất có công thức (I) trong đó mỗi nhóm $-L_1-$, $-L_2-$ và $-L_3-$ là liên kết có thể được thể hiện dưới dạng:



Gốc , mà có thể là tùy ý được thế như được nêu trong bản mô tả này, là vòng được đề cập đến trong bản mô tả này làm “vòng A.”

Gốc , mà có thể là tùy ý được thế như được nêu trong bản mô tả này, là vòng được đề cập đến trong bản mô tả này làm “vòng B.”

“Ít nhất một” có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một, ví dụ, 1, 2, hoặc 3, hoặc trong ví dụ khác là 1 hoặc 2, hoặc trong ví dụ khác là 1.

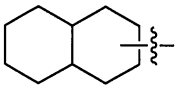
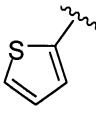
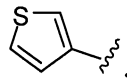
Trong các công thức khác nhau của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, trong công thức (I), mỗi thông số m, n, và p độc lập được chọn từ các số nguyên, trong đó:

m lớn hơn hoặc bằng 0;

n lớn hơn hoặc bằng 0; và

p lớn hơn hoặc bằng 0,

trong đó giá trị tổng tối đa của m và n là số lượng tối đa của các nguyên tử hydro có thể thay thế có sẵn trên vòng A, và trong đó giá trị tối đa của p là số lượng tối đa của các nguyên tử hydro có thể thay thế có sẵn trên vòng B. Trừ dạng muối, “số lượng tối đa của các nguyên tử hydro có thể thay thế có sẵn” đề cập đến số lượng tối đa mà sẽ tạo ra phân tử trung tính.

Bằng cách minh họa không hạn chế, khi vòng A là nhóm , giá trị tổng tối đa của m và n là 17. Khi vòng A là nhóm  hoặc , giá trị tổng tối đa của m và n là 3.

Trong hợp chất theo sáng chế, ví dụ, trong công thức (I), mỗi trong số vòng A và vòng B (khi có mặt) được chọn từ nhóm gồm aryl một vòng, heteroaryl một vòng, xycloalkyl một vòng, xycloalkenyl một vòng, heteroxycloalkyl một vòng, heteroxycloalkenyl một vòng, và nhóm đa vòng, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể không được thể hoặc tùy ý được thể tiếp như được thể hiện trong công thức (I).

Thuật ngữ “aryl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến phenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến nhóm heteroaryl một vòng có 4 đến 7 cạnh gồm từ 1 đến 4 nguyên tử vòng khác loại, nguyên tử vòng khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O, và S, và các oxit của chúng. Điểm gắn với gốc ban đầu là với cacbon vòng hoặc nguyên tử vòng khác loại có sẵn bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về gốc heteroaryl một vòng gồm pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridon, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-thiadiazolyl), pyrazinyl, pyridazinyl, imidazolyl, và triazinyl (ví dụ, 1,2,4-triazinyl), và các oxit của chúng.

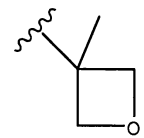
Thuật ngữ “xycloalkyl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến nhóm xycloalkyl một vòng có 3 đến 7 cạnh. Ví dụ không giới hạn về nhóm xycloalkyl một vòng gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến nhóm xycloalkyl không thơm có 3 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ không giới hạn gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptenyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 7 cạnh gồm từ 1 đến 4 nguyên tử vòng khác loại, nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ nhóm gồm N, N-oxit, O, S, S-oxit, S(O), và S(O)₂. Điểm gắn với gốc ban đầu là với cacbon vòng hoặc nguyên tử vòng khác loại có sẵn bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkyl một vòng

gồm piperidyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, *beta* lactam, gama lactam, delta lactam, beta lacton, gama lacton, delta lacton, và pyrrolidinon, và các oxit của chúng.

Ví dụ không giới hạn về oxetanyl được thể bằng alkyl thấp gồm gốc:

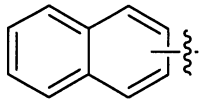


Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl một vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 4 đến 7 cạnh gồm từ 1 đến 4 nguyên tử vòng khác loại, nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ nhóm gồm N, N-oxit, O, S, S-oxit, S(O), và S(O)₂. Điểm gắn với gốc ban đầu là với cacbon vòng hoặc nguyên tử vòng khác loại có sẵn. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxycloalkenyl một vòng gồm 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranly, dihydrofuranyl, flodihydrofuranyl, dihydrothiophenyl, và dihydrothiopyranly, và các oxit của chúng.

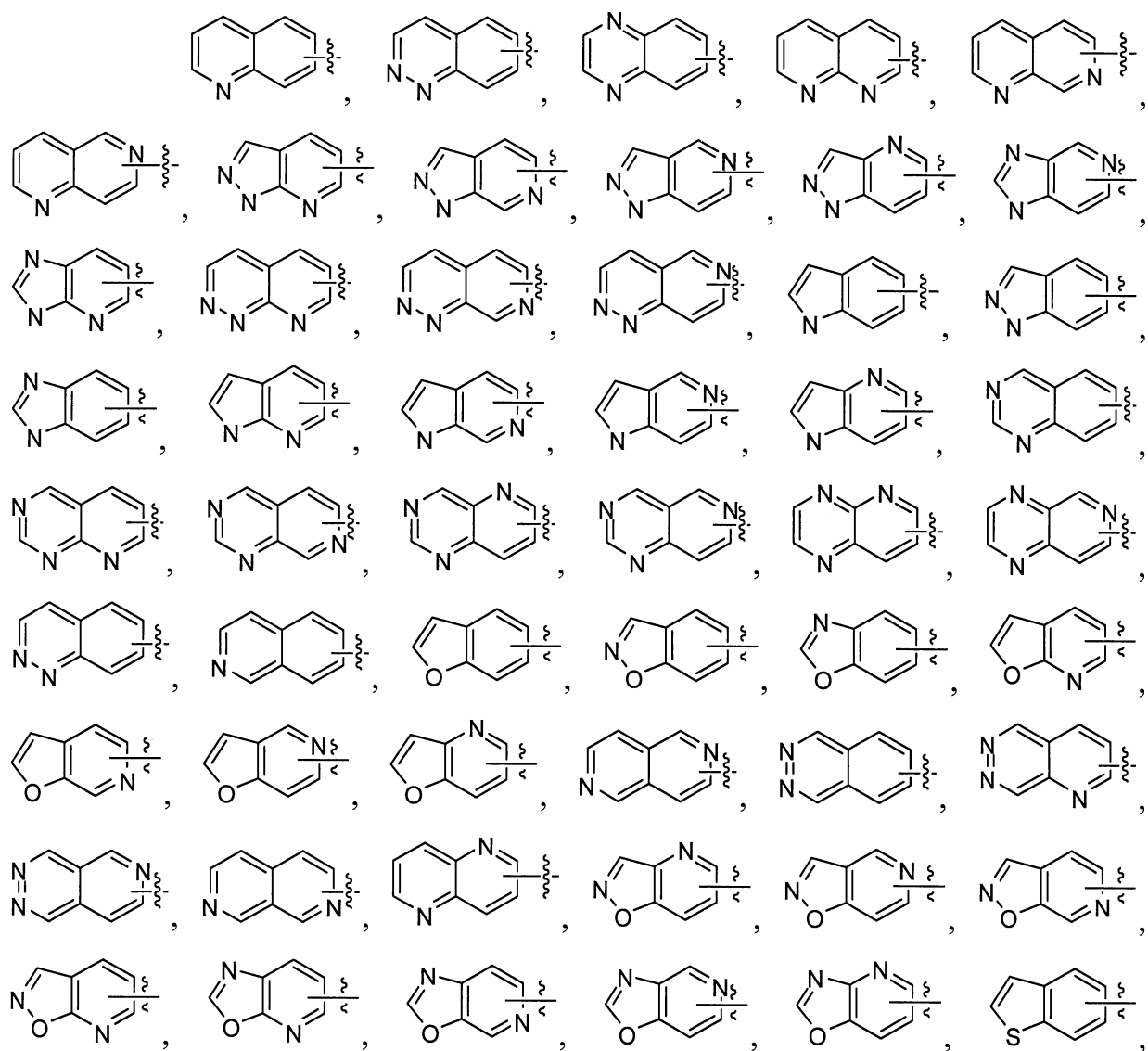
Thuật ngữ “nhóm đa vòng” được sử dụng trong bản mô tả đề cập đến hệ vòng ngưng tụ gồm hai (bicyclic), ba (tricyclic), hoặc nhiều hơn ba vòng ngưng tụ, trong đó mỗi vòng của hệ vòng ngưng tụ này độc lập được chọn từ nhóm gồm phenyl, heteroaryl một vòng, xycloalkyl một vòng, xycloalkenyl một vòng, heteroxycloalkyl một vòng, và heteroxycloalkenyl một vòng. Điểm gắn với gốc ban đầu là với cacbon vòng có sẵn hoặc (nếu có mặt) nguyên tử vòng khác loại trên vòng ngưng tụ bất kỳ.

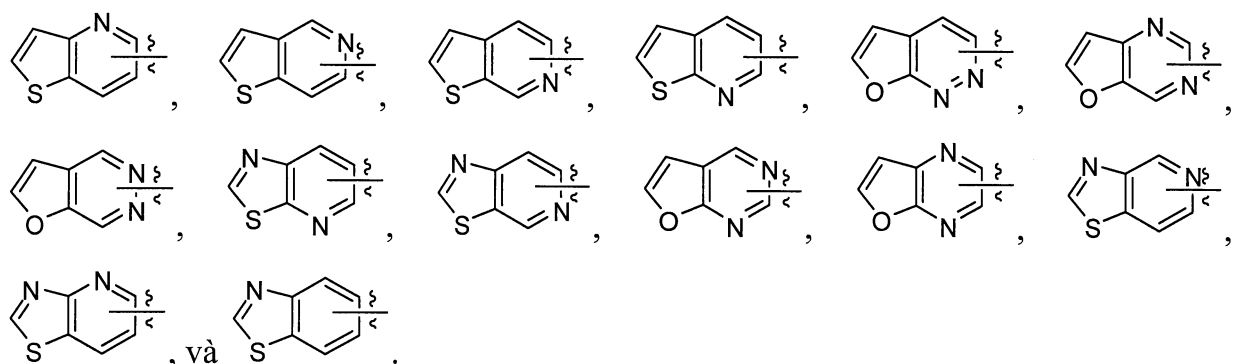
Cần được hiểu rằng, mỗi nhóm trong số các nhóm đa vòng được mô tả dưới đây có thể không được thể hoặc được thể, như được nêu trong bản mô tả này. Chỉ có điểm gắn với gốc ban đầu mới được thể hiện bằng đường lượn sóng.

Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm thơm hai vòng. Ví dụ không giới hạn về

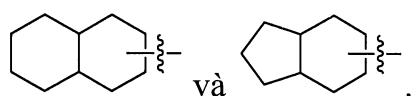
nhóm đa vòng mà là nhóm thơm hai vòng gồm: .

Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm thơm khác loại hai vòng gồm từ 1 đến 3 hoặc nhiều hơn 3 nguyên tử vòng khác loại, mỗi nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O, và S, S(O), S(O)₂, và các oxit của N, O, và S, và các oxit của chúng. Ví dụ không giới hạn về nhóm đa vòng mà là nhóm thơm khác loại hai vòng gồm từ 1 đến 3 nguyên tử vòng khác loại, mỗi nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ N, O, và S gồm các nhóm sau, và các oxit của chúng:

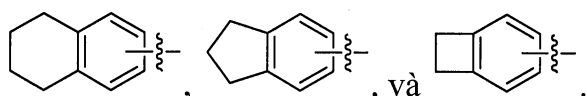




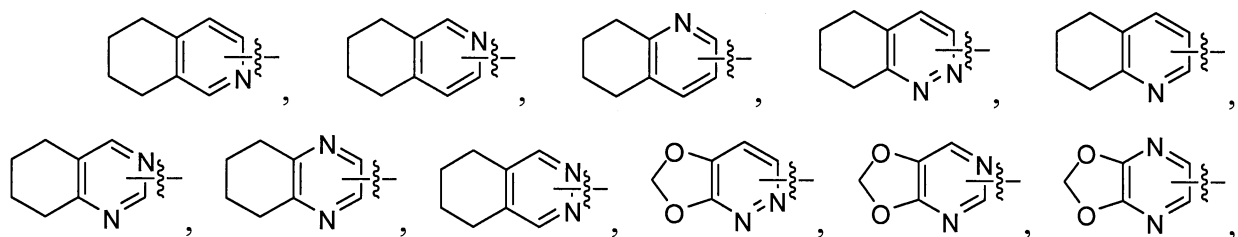
Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm xycloalkyl hai vòng no. Ví dụ không giới hạn về nhóm đa vòng mà là nhóm xycloalkyl hai vòng no gồm các nhóm sau:

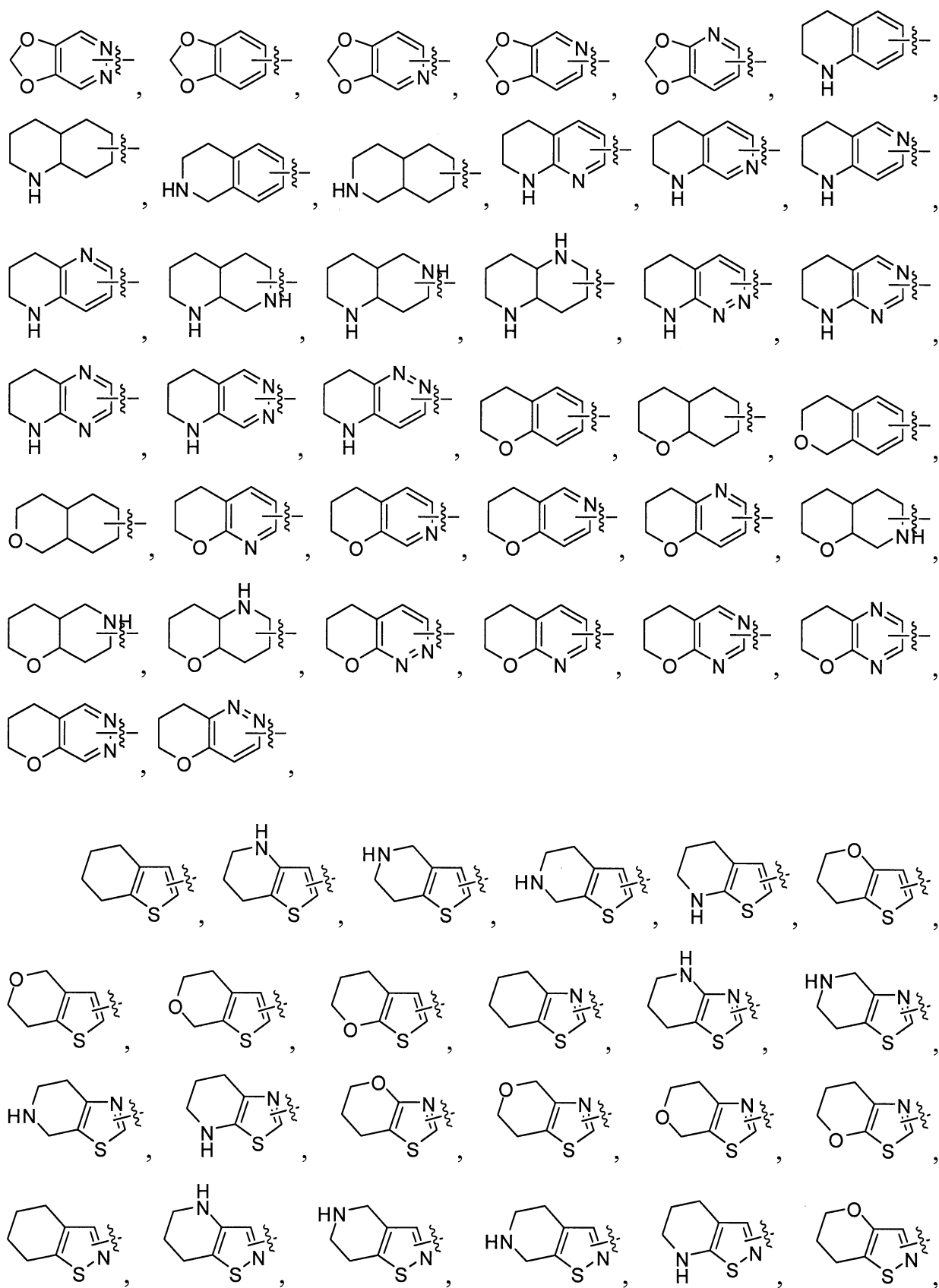


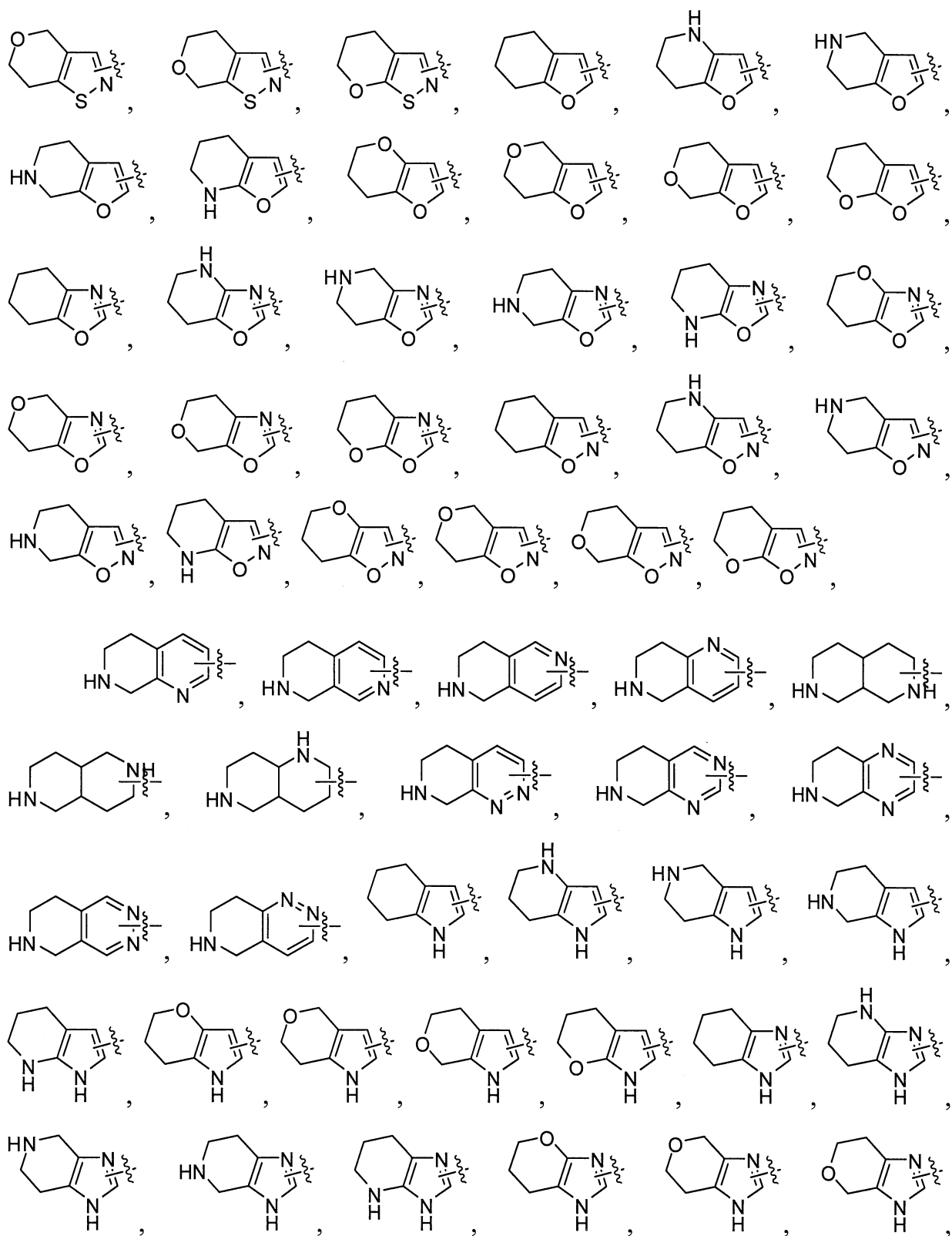
Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm xycloalkyl hai vòng không no một phần. Ví dụ không giới hạn về nhóm đa vòng mà gồm nhóm xycloalkyl hai vòng không no một phần gồm các nhóm sau:

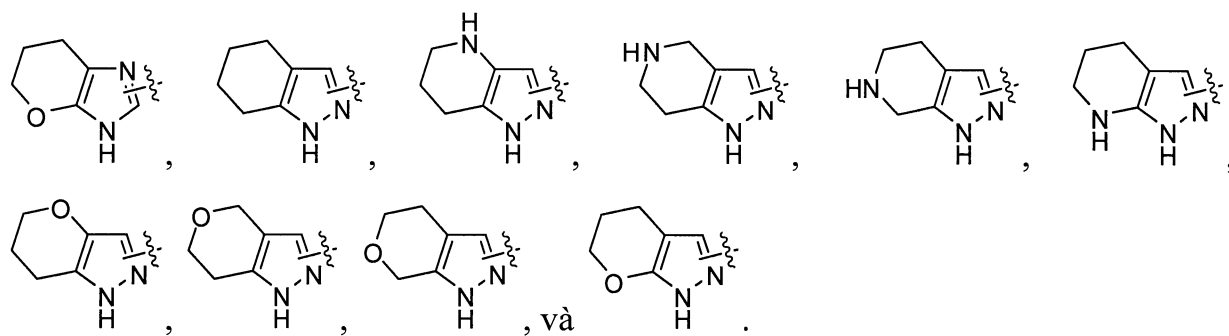


Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm hai vòng no một phần hoặc no hoàn toàn gồm từ 1 đến 3 nguyên tử vòng khác loại, mỗi nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O, và S, S(O), S(O)₂, và các oxit của N và S. Các vòng này cũng có thể tùy ý có chứa một hoặc nhiều nhóm oxo, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về nhóm đa vòng mà là nhóm hai vòng no một phần hoặc no hoàn toàn gồm từ 1 đến 3 nguyên tử vòng khác loại, mỗi nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ N, O, và S gồm các nhóm sau, và các oxit của chúng:

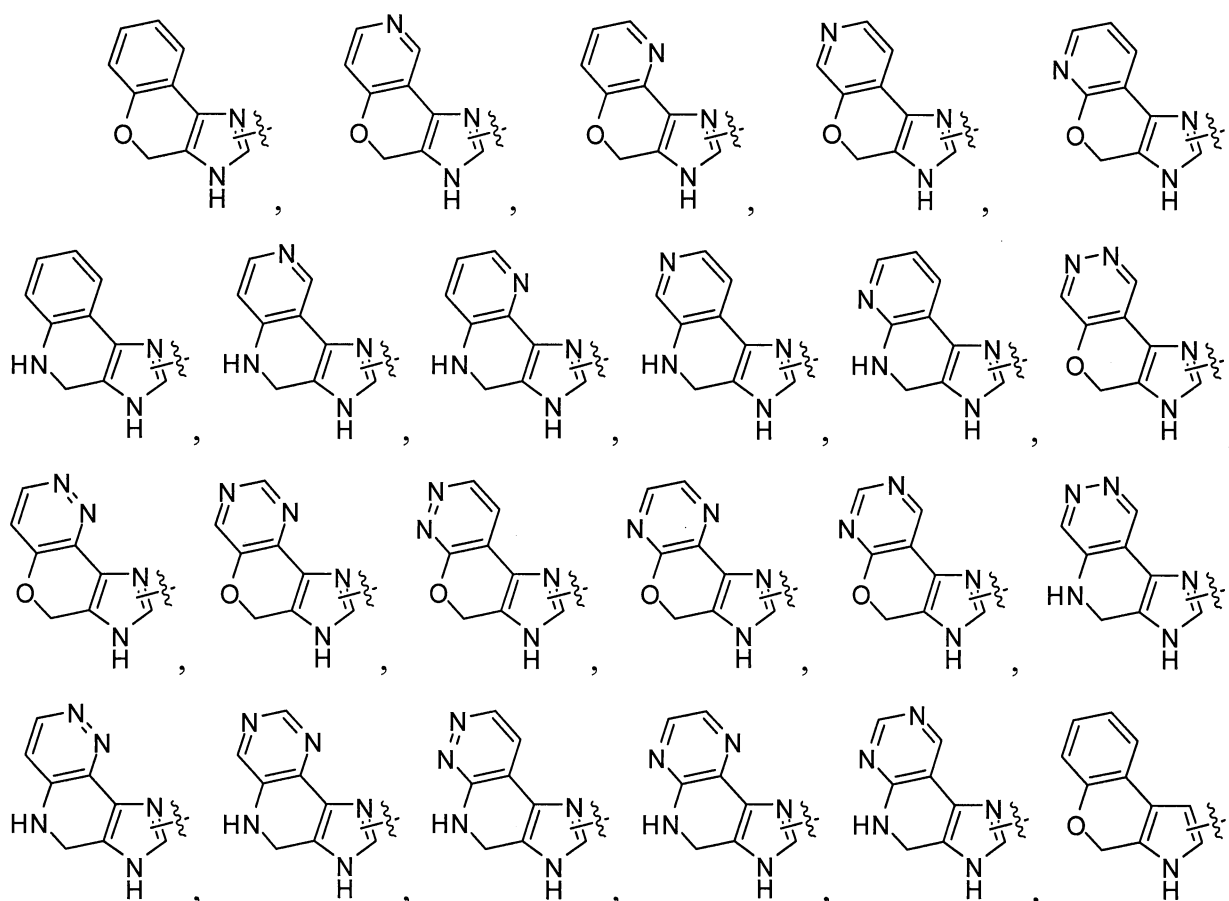


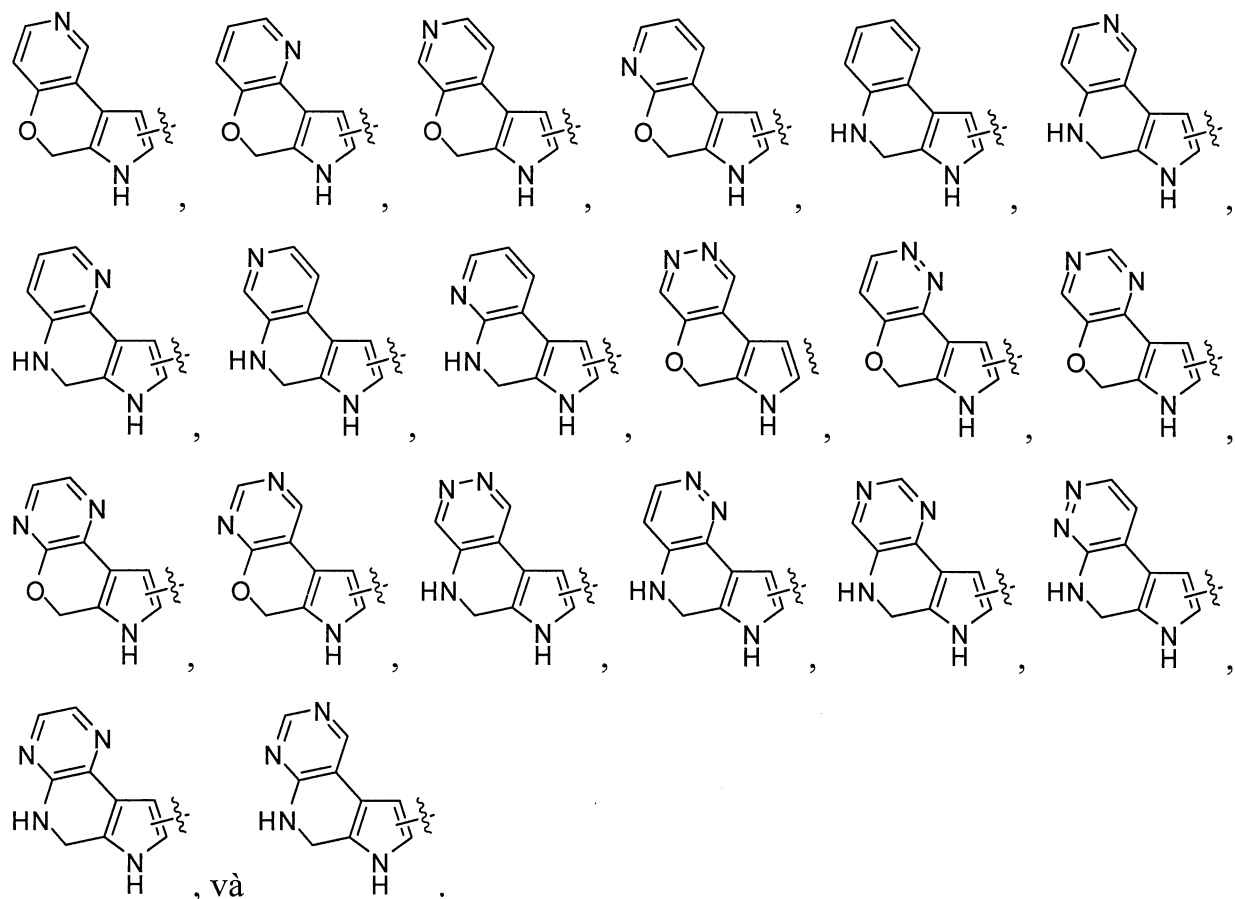






Thuật ngữ nhóm đa vòng gồm nhóm ba vòng thơm, nhóm ba vòng xycloalkyl, cũng như nhóm ba vòng thơm khác loại và no một phần và no hoàn toàn. Đối với nhóm ba vòng chứa nguyên tử vòng khác loại, các nhóm ba vòng này gồm một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5) nguyên tử vòng khác loại, trong đó mỗi nguyên tử vòng khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, S(O), S(O)₂, và các oxit của N, O, và S: Ví dụ không giới hạn về nhóm đa vòng ba vòng gồm các nhóm sau, và, nếu có thể, các oxit của chúng:





"Bệnh nhân" gồm cả người và động vật không phải người. Động vật không phải người gồm động vật nghiên cứu và động vật bầu bạn như chuột nhắt, động vật linh trưởng, khỉ, khỉ không đuôi loại lớn, giống chó (ví dụ, chó), và giống mèo (ví dụ, mèo nhà).

"Dược phẩm" (hoặc "chế phẩm dược dụng") có nghĩa là chế phẩm thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân. Chế phẩm này có thể chứa hợp chất nguyên chất (hoặc hợp chất) theo sáng chế hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối, solvat, các tiền dược chất, chất đồng phân, hoặc tautome của chúng, hoặc chúng có thể có chứa một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Thuật ngữ "dược phẩm" còn nhằm mục đích bao gồm cả chế phẩm ở lượng lớn và đơn vị liều lượng riêng gồm nhiều hơn một (ví dụ, hai) chất dược tính như, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và chất bổ sung được chọn từ danh sách gồm các chất bổ sung được nêu trong bản mô tả, cùng với tá dược không có dược tính. Chế phẩm ở lượng lớn và mỗi đơn vị liều lượng riêng có thể chứa lượng cố định

của "nhiều hơn một chất được tính" đã nói ở trên. Chế phẩm ở lượng lớn là nguyên liệu chưa được tạo thành các đơn vị liều lượng riêng. Đơn vị liều lượng minh họa là đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng như viên nén, viên tròn và dạng tương tự. Tương tự, phương pháp điều trị cho bệnh nhân được nêu trong bản mô tả bằng cách sử dụng được phẩm theo sáng chế cũng nhằm mục đích bao gồm việc sử dụng chế phẩm ở lượng lớn và các đơn vị liều lượng riêng nói trên.

“Halogen” có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot. Tốt hơn là flo, clo và brom.

"Alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocarbon béo mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và gồm khoảng từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Tốt hơn là, nhóm alkyl có chứa khoảng từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Tốt hơn nữa là, nhóm alkyl có chứa khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Phân nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp như metyl, etyl hoặc propyl, được gắn với chuỗi alkyl mạch thẳng. "Alkyl thấp" là nhóm có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. "Alkyl" có thể không được thể hoặc được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể mà có thể là giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thể như được nêu trong bản mô tả này hoặc độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, alkyl, haloalkyl, spiroxycloalkyl, aryl, xycloalkyl, xyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(xycloalkyl), -N(alkyl)₂, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, carboxy và -C(O)O-alkyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkyl thích hợp gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl và t-butyl.

“Haloalkyl” có nghĩa là alkyl như được xác định ở trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên alkyl được thay thế bằng nhóm halo được định nghĩa ở trên.

"Heteroalkyl" có nghĩa là gốc alkyl như được xác định ở trên, có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, ví dụ một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon, được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mà có thể là giống hoặc khác nhau, trong đó điểm gắn với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon của gốc heteroalkyl. Nguyên tử khác loại thích hợp gồm O, S, S(O), S(O)₂, và -NH-, -N(alkyl)-. Ví dụ không giới hạn gồm

ete, thioete, amin, hydroxymetyl, 3-hydroxypropyl, 1,2-dihydroxyetyl, 2-metoxetyl, 2-aminoetyl, 2-dimetylaminoetyl, và dạng tương tự.

"Alkenyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo có chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và gồm khoảng từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Tốt hơn là, nhóm alkenyl có khoảng từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi; và tốt hơn nữa nếu là khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Phân nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp như metyl, etyl hoặc propyl, được gắn với chuỗi alkenyl mạch thẳng. "Alkenyl thấp" có nghĩa là khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. "Alkenyl" có thể không được thế hoặc được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế mà có thể là giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halo, alkyl, aryl, xycloalkyl, xyano, alkoxy và -S(alkyl). Ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl thích hợp gồm ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-metylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl và decenyl.

"Alkylen" có nghĩa là nhóm hai chức thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro khỏi nhóm alkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ không giới hạn về alkylen gồm metylen, etylen và propylen. Thông thường hơn, hậu tố "en" trên alkyl, aryl, heterxycloalkyl, v.v. chỉ góc hóa trị hai, ví dụ, -CH₂CH₂- là etylen, và ξ -- ξ là para-phenylen.

"Alkynyl" là nhóm hydrocacbon béo có chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và gồm khoảng từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Tốt hơn là, nhóm alkynyl có khoảng từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong chuỗi; và tốt hơn nữa là khoảng từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Phân nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp như metyl, etyl hoặc propyl, được gắn với chuỗi alkynyl mạch thẳng. "Alkynyl thấp" nghĩa là khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkynyl thích hợp gồm ethynyl, propynyl, 2-butylnyl và 3-metylbutynyl. "Alkynyl" có thể không được thế hoặc được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế

mà có thể là giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl, aryl và xycloalkyl.

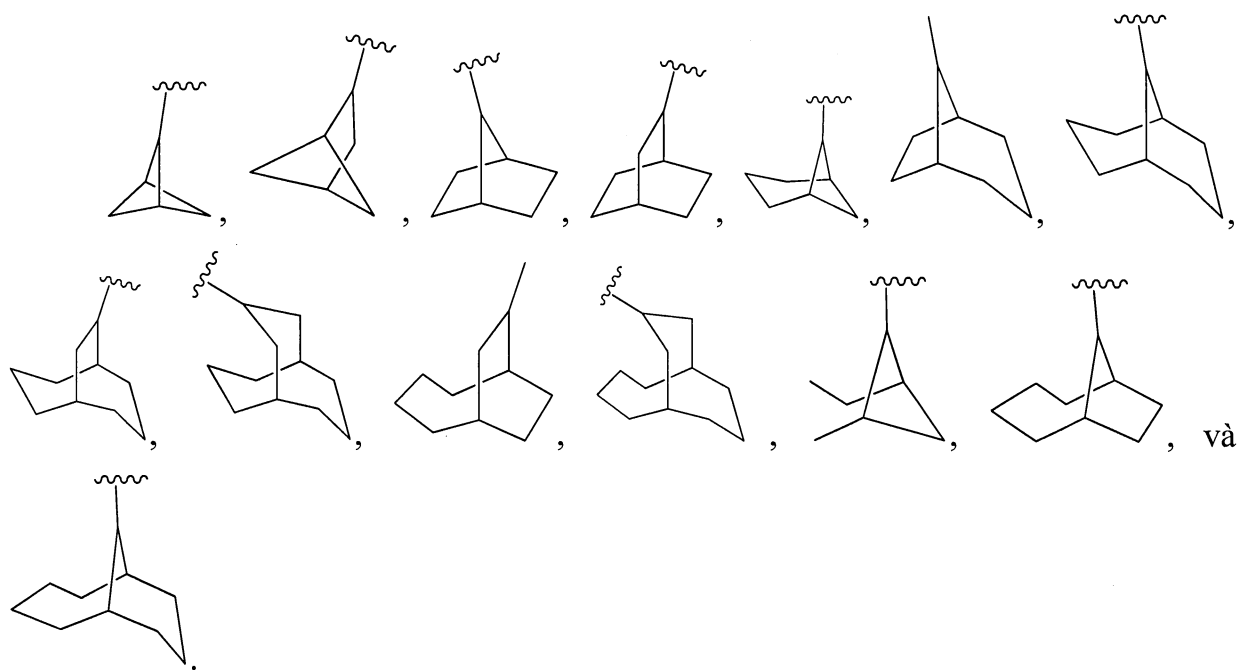
“Alkenylen” có nghĩa là nhóm hai chức thu được bằng cách loại bỏ hydro ra khỏi nhóm alkenyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ không giới hạn về alkenylen gồm $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, và $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.

"Aryl" có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng thơm gồm khoảng từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là khoảng từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về nhóm aryl thích hợp gồm phenyl và naphtyl.

"Heteroaryl" có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng thơm gồm khoảng từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng là thành phần không phải là cacbon, ví dụ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp. Các heteroaryl được ưu tiên có chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. "Heteroaryl" có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều "phần tử thế hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định trong bản mô tả này. Tiền tố aza, oxa hoặc thia trước tên gốc heteroaryl có nghĩa là ít nhất một nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh lần lượt có mặt dưới dạng nguyên tử vòng. Nguyên tử nitơ của heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit tương ứng. "Heteroaryl" cũng có thể gồm heteroaryl như được xác định ở trên ngưng tụ với aryl như được xác định ở trên. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl thích hợp gồm pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl (theo cách khác được đề cập đến là thiophenyl), pyrimidinyl, pyridon (gồm pyridon được thế N), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalanyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl,

benzothiazolyl và chất tương tự. Thuật ngữ "heteroaryl" còn đề cập đến gốc heteroaryl no một phần như, ví dụ, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl và chất tương tự.

"Xycloalkyl" có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng không thơm gồm khoảng từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Vòng xycloalkyl được ưu tiên có chứa khoảng từ 5 đến 7 nguyên tử vòng. Xycloalkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều "phần tử thể hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl một vòng thích hợp gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và dạng tương tự. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl đa vòng thích hợp gồm 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl và chất tương tự. Ví dụ không giới hạn khác về xycloalkyl gồm các chất sau:



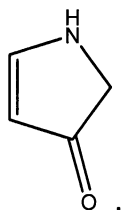
"Xycloalkenyl" có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng không thơm gồm khoảng từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon mà chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Vòng xycloalkenyl được ưu tiên có chứa khoảng từ 5 đến 7 nguyên tử vòng. Xycloalkenyl có thể được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều "phần tử thể hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định ở trên. Ví dụ không giới hạn về xycloalkenyl một vòng thích hợp gồm

xycllopentenyl, xyclohexenyl, xyclohepta-1,3-dienyl, và chất tương tự. Ví dụ không giới hạn về xycloalkenyl đa vòng thích hợp là norbornylenyl.

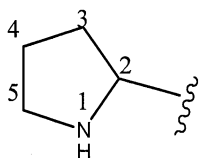
“Heteroxycloalkyl” (hoặc "heteroxyclyl") có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng no không thơm gồm khoảng từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong hệ vòng là thành phần không phải là cacbon, ví dụ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp. Không có nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liên kề nào có mặt trong hệ vòng. Heteroxyclyl được ưu tiên có chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Tiền tố aza, oxa hoặc thia trước tên gốc heteroxyclyl có nghĩa là ít nhất một nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh lần lượt có mặt dưới dạng nguyên tử vòng. –NH bất kỳ trong vòng heteroxyclyl có thể được bảo vệ như, ví dụ, dưới dạng nhóm –N(Boc), –N(CBz), –N(Tos) và dạng tương tự; sự bảo vệ này cũng được xem là một phần của sáng chế. Heteroxyclyl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều "phần tử thể hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định trong bản mô tả này. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S,S-dioxit tương ứng. Như vậy, thuật ngữ “oxit” khi xuất hiện trong định nghĩa về biến số trong cấu trúc tổng quát được nêu trong bản mô tả, đề cập đến N-oxit, S-oxit, hoặc S,S-dioxit tương ứng. Ví dụ không giới hạn về vòng heteroxyclyl một vòng thích hợp gồm piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lacton, và dạng tương tự. “Heteroxyclyl” còn gồm vòng trong đó =O thay thế hai hydro có sẵn trên cùng nguyên tử cacbon (tức là, heteroxyclyl gồm vòng có nhóm cacbonyl trong vòng). Nhóm =O này có thể được đề cập trong bản mô tả này là “oxo” như được nêu dưới đây.

“Heteroxycloalkenyl” (hoặc "heteroxyclenyl") có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng không thơm gồm khoảng từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong hệ vòng là thành phần không phải là cacbon, ví dụ nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, ở dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp, và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ. Không có nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liên kề nào có mặt trong hệ

vòng. Vòng heteroxyclenyl được ưu tiên có chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Tiền tố aza, oxa hoặc thia trước tên gốc heteroxyclenyl có nghĩa là ít nhất một nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh lần lượt có mặt dưới dạng nguyên tử vòng. Heteroxyclenyl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể hệ vòng, trong đó "phần tử thể hệ vòng" là như được xác định ở trên. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxyclenyl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S,S-dioxit tương ứng. Ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxyclenyl thích hợp gồm 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranly, dihydrofuranyl, flodihydrofuranyl, 7-oxabixyclo[2,2,1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranly, và dạng tương tự. "Heteroxyclenyl" còn gồm vòng trong đó =O thay thế hai hydro có sẵn trên cùng nguyên tử cacbon (tức là, heteroxyclenyl gồm vòng có nhóm cacbonyl trong vòng). Ví dụ về gốc này là pyrolidenon (hoặc pyrolon):



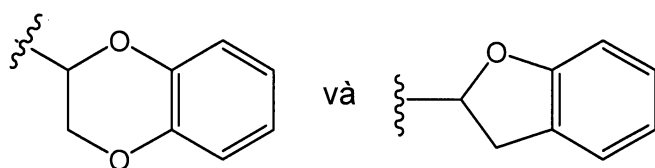
Cần lưu ý rằng trong hệ vòng có chứa nguyên tử khác loại theo sáng chế, không có nhóm hydroxyl nào trên nguyên tử cacbon liền kề với N, O hoặc S, cũng như không có nhóm N hoặc S nào trên cacbon liền kề với nguyên tử khác loại khác. Như vậy, ví dụ, trong vòng:



không có -OH nào được gắn trực tiếp với cacbon được đánh dấu 2 và 5.

“Arylxycloalkyl” (hoặc “xycloalkyl được ngưng tụ aryl”) có nghĩa là nhóm thu được từ aryl ngưng tụ và xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này. Arylxycloalkyl được ưu tiên là nhóm trong đó aryl là phenyl (mà có thể được đề cập đến là “ngưng tụ benzo”) và xycloalkyl có chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Arylxycloalkyl có thể được thể tùy ý như được nêu trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về arylxycloalkyl thích hợp gồm indanyl (xycloalkyl được ngưng tụ benzo) và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl và dạng tương tự. Liên kết với gốc ban đầu qua nguyên tử cacbon không thơm.

“Arylheteroxycloalkyl” (hoặc “heteroxycloalkyl được ngưng tụ aryl”) có nghĩa là nhóm thu được từ aryl ngưng tụ và heteroxycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này. Arylheteroxycloalkyl được ưu tiên là nhóm trong đó aryl là phenyl (mà có thể được đề cập đến là “ngưng tụ benzo”) và heteroxycloalkyl có chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Arylheteroxycloalkyl có thể được thể tùy ý, và/hoặc có chứa oxit hoặc oxo, như được nêu trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về heteroxycloalkyl ngưng tụ aryl thích hợp gồm:



Liên kết với gốc ban đầu qua nguyên tử cacbon không thơm.

Cần được hiểu rằng các thuật ngữ “aryl được ngưng tụ aaryl”, “xycloalkyl được ngưng tụ aaryl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ aaryl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ aaryl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ aaryl”, “heteroaryl được ngưng tụ aaryl”, “aryl được ngưng tụ xycloalkyl”, “xycloalkyl được ngưng tụ xycloalkyl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ xycloalkyl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ xycloalkyl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ xycloalkyl”, “heteroaryl được ngưng tụ xycloalkyl”, “aryl được ngưng tụ xycloalkenyl”, “xycloalkyl được ngưng tụ xycloalkenyl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ xycloalkenyl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ xycloalkenyl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ xycloalkenyl”, “heteroaryl được

ngưng tụ xycloalkenyl”, “aryl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “xycloalkyl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “heteroaryl được ngưng tụ heteroxycloalkyl”, “aryl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “xycloalkyl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “heteroaryl được ngưng tụ heteroxycloalkenyl”, “aryl được ngưng tụ heteroaryl”, “xycloalkyl được ngưng tụ heteroaryl”, “xycloalkenyl được ngưng tụ heteroaryl”, “heteroxycloalkyl được ngưng tụ heteroaryl”, “heteroxycloalkenyl được ngưng tụ heteroaryl”, và “heteroaryl được ngưng tụ heteroaryl” được thể hiện tương tự bởi hỗn hợp các nhóm aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, và heteroaryl, như được nêu ở trên. Nhóm bất kỳ này có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phân tử thể hệ vòng ở vị trí có sẵn bất kỳ như được nêu trong bản mô tả này.

"Aralkyl" hoặc "arylalkyl" có nghĩa là nhóm aryl-alkyl- trong đó aryl và alkyl như được nêu ở trên. Aralkyl được ưu tiên gồm nhóm alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm aralkyl thích hợp gồm benzyl, 2-phenetyl và naphtalenylmetyl. Liên kết với gốc ban đầu qua alkyl. Thuật ngữ (và các thuật ngữ tương tự) có thể được viết dưới dạng "arylalkyl-" để chỉ điểm gắn với gốc ban đầu.

Tương tự, "heteroarylalkyl", "xycloalkylalkyl", "xycloalkenylalkyl", "heteroxycloalkylalkyl", "heteroxycloalkenylalkyl", v.v., là heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, v.v. như được nêu trong bản mô tả này được liên kết với gốc ban đầu qua nhóm alkyl. Các nhóm được ưu tiên có chứa nhóm alkyl thấp. Nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không được thể và/hoặc được thể như được nêu trong bản mô tả này.

Tương tự, "arylalkyl- được ngưng tụ aryl", xycloalkylalkyl- được ngưng tụ aryl, v.v., có nghĩa là nhóm aryl được ngưng tụ aryl, nhóm xycloalkyl được ngưng tụ aryl, v.v. được liên kết với gốc ban đầu qua nhóm alkyl. Các nhóm được ưu tiên có chứa

nhóm alkyl thấp. Nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không được thế và/hoặc được thế như được nêu trong bản mô tả này.

"Alkylaryl" có nghĩa là nhóm alkyl-aryl- trong đó alkyl và aryl như được nêu ở trên. Alkylaryl được ưu tiên gồm nhóm alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkylaryl thích hợp là tolyl. Liên kết với gốc ban đầu qua aryl.

"Xycloalkylete" có nghĩa là vòng không thơm có từ 3 đến 7 cạnh chứa nguyên tử oxy và từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon. Vòng nguyên tử cacbon có thể được thế, với điều kiện là các phần tử thế liền kề với oxy vòng không gồm halo hoặc các phần tử thế được kết hợp với vòng qua nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh.

"Xycloalkylalkyl" có nghĩa là gốc xycloalkyl như được xác định ở trên được liên kết qua gốc alkyl (được định nghĩa ở trên) với nhân gốc. Ví dụ không giới hạn về xycloalkylalkyl thích hợp gồm xyclohexylmetyl, adamantylmetyl, adamantylpropyl, và dạng tương tự.

"Xycloalkenylalkyl" có nghĩa là gốc xycloalkenyl như được xác định ở trên được liên kết qua gốc alkyl (được định nghĩa ở trên) với nhân gốc. Ví dụ không giới hạn về xycloalkenylalkyl thích hợp gồm xyclopentenylmetyl, xyclohexenylmetyl và dạng tương tự.

"Heteroxyclylalkyl" (hoặc "heteroxycloalkylalkyl") có nghĩa là gốc heteroxyclyl như được xác định ở trên được liên kết qua gốc alkyl (được định nghĩa ở trên) với nhân gốc. Ví dụ không giới hạn về heteroxyclylalkyl thích hợp gồm piperidinylmetyl, piperazinylmetyl và dạng tương tự.

"Heteroxyclylenylalkyl" có nghĩa là gốc heteroxyclylenyl như được xác định ở trên được liên kết qua gốc alkyl (được định nghĩa ở trên) với nhân gốc.

"Alkynylalkyl" có nghĩa là nhóm alkynyl-alkyl- trong đó alkynyl và alkyl như được nêu ở trên. Alkynylalkyl được ưu tiên có chứa nhóm alkynyl thấp và alkyl thấp.

Liên kết với gốc ban đầu qua alkyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkynylalkyl thích hợp gồm propargylmetyl.

"Heteroaralkyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-alkyl- trong đó heteroaryl và alkyl như được nêu ở trên. Heteroaralkyl được ưu tiên có chứa nhóm alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm aralkyl thích hợp gồm pyridylmetyl, 2-pyridinylmetyl, quinolinylmetyl, và quinolin-3-ylmetyl, và dạng tương tự. Liên kết với gốc ban đầu qua alkyl.

"Hydroxyalkyl" có nghĩa là nhóm HO-alkyl- trong đó alkyl được xác định như trên đây. Hydroxyalkyl được ưu tiên có chứa alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm hydroxyalkyl thích hợp gồm hydroxymetyl và 2-hydroxyetyl.

"Xyanoalkyl" có nghĩa là nhóm NC-alkyl- trong đó alkyl được xác định như trên đây. Xyanoalkyl được ưu tiên có chứa alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm xyanoalkyl thích hợp gồm xyanometyl và 2-xyanoetyl.

"Axl" có nghĩa là nhóm H-C(O)-, alkyl-C(O)- hoặc xycloalkyl-C(O)-, trong đó các nhóm khác nhau như được nêu ở trên. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl. Axl được ưu tiên có chứa alkyl thấp. Ví dụ không giới hạn về nhóm axyl thích hợp gồm formyl, axetyl và propanoyl.

"Aroyl" có nghĩa là nhóm aryl-C(O)- trong đó nhóm aryl như được nêu ở trên. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl. Ví dụ không giới hạn về các nhóm thích hợp gồm benzoyl và 1-naphthoyl.

"Heteroaroyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-C(O)- trong đó nhóm heteroaryl như được nêu ở trên. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl. Ví dụ không giới hạn về các nhóm thích hợp gồm pyridoyl.

"Alkoxy" có nghĩa là nhóm alkyl-O- trong đó nhóm alkyl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkoxy thích hợp gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy và n-butoxy. Liên kết với gốc ban đầu qua ete oxy.

"Alkyoxyalkyl" có nghĩa là nhóm thu được từ alkoxy và alkyl như được xác định trong bản mô tả này. Liên kết với gốc ban đầu qua alkyl.

"Aryloxy" có nghĩa là nhóm aryl-O- trong đó nhóm aryl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm aryloxy thích hợp gồm phenoxy và naphtoxy. Liên kết với gốc ban đầu qua ete oxy.

"Aralkyloxy" (hoặc "arylalkyloxy") có nghĩa là nhóm aralkyl-O- (nhóm arylalkyl-O-) trong đó nhóm aralkyl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm aralkyloxy thích hợp gồm benzyloxy và 1- hoặc 2-naphtalenmetoxy. Liên kết với gốc ban đầu qua ete oxy.

"Arylalkenyl" có nghĩa là nhóm thu được từ aryl và alkenyl như được xác định trong bản mô tả này. Arylalkenyl được ưu tiên là nhóm trong đó aryl là phenyl và alkenyl có chứa khoảng từ 3 đến 6 nguyên tử. Arylalkenyl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Liên kết với gốc ban đầu qua nguyên tử cacbon không thơm.

"Arylalkynyl" có nghĩa là nhóm thu được từ aryl và alkenyl như được xác định trong bản mô tả này. Arylalkynyl được ưu tiên là nhóm trong đó aryl là phenyl và alkynyl bao gồm khoảng từ 3 đến 6 nguyên tử. Arylalkynyl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Liên kết với gốc ban đầu qua nguyên tử cacbon không thơm.

"Alkylthio" có nghĩa là nhóm alkyl-S- trong đó nhóm alkyl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkylthio thích hợp gồm metylthio và etylthio. Liên kết với gốc ban đầu qua lưu huỳnh.

"Arylthio" có nghĩa là nhóm aryl-S- trong đó nhóm aryl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm arylthio thích hợp gồm phenylthio và naphtylthio. Liên kết với gốc ban đầu qua lưu huỳnh.

"Aralkylthio" có nghĩa là nhóm aralkyl-S- trong đó nhóm aralkyl như được nêu ở trên. Ví dụ không giới hạn về nhóm aralkylthio thích hợp là benzylthio. Liên kết với gốc ban đầu qua lưu huỳnh.

"Alkoxycarbonyl" có nghĩa là nhóm alkyl-O-CO-. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkoxycarbonyl thích hợp gồm metoxycarbonyl và etoxycarbonyl. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl.

"Aryloxycarbonyl" có nghĩa là nhóm aryl-O-C(O)-. Ví dụ không giới hạn về nhóm aryloxycarbonyl thích hợp gồm phenoxycarbonyl và naphtoxycarbonyl. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" có nghĩa là nhóm aralkyl-O-C(O)-. Ví dụ không giới hạn về nhóm aralkoxycarbonyl thích hợp là benzyloxycarbonyl. Liên kết với gốc ban đầu qua cacbonyl.

"Alkylsulfonyl" có nghĩa là nhóm alkyl-S(O₂)-. Nhóm được ưu tiên là nhóm trong đó nhóm alkyl là alkyl thấp. Liên kết với gốc ban đầu qua sulfonyl.

"Arylsulfonyl" có nghĩa là nhóm aryl-S(O₂)-. Liên kết với gốc ban đầu qua sulfonyl.

"Spiroxycloalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl được gắn với nhóm gốc bằng cách thay hai nguyên tử hydro có sẵn ở nguyên tử cacbon đơn. Ví dụ không giới hạn về spiroxycloalkyl trong đó nhóm gốc là xycloalkyl gồm spiro [2,5] octan, spiro [2,4] heptan, v.v. Gốc có thể được thế tùy ý như được nêu trong bản mô tả này. Nhóm spiroxycloalkyl không giới hạn gồm spiroxyclopropyl, spiroxyclobutyl, spiroxycloheptyl, và spiroxyclohexyl.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử được chỉ định được thay thế bằng cách chọn lọc từ nhóm được chỉ định, với điều kiện là hóa trị thông thường của nguyên tử được chỉ định trong các trường hợp hiện có là không vượt quá, và sự thay thế này tạo ra hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc

các biến số được chấp nhận chỉ khi sự kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định. “Hợp chất ổn định” hoặc “cấu trúc ổn định” là hợp chất đủ mạnh để tiếp tục tồn tại khi phân tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất điều trị có hiệu quả.

Thuật ngữ “được thể tùy ý” có nghĩa là sự thể tùy ý bởi nhóm, gốc hoặc phần cụ thể.

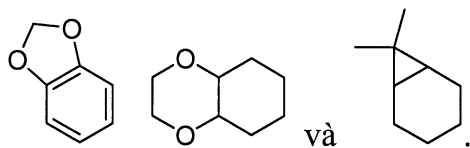
Sự thể trên gốc xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl được ngưng tụ aryl hoặc dạng tương tự gồm thể trên phần vòng bất kỳ và/hoặc trên phần alkyl của nhóm.

Khi biến số xuất hiện nhiều hơn một lần trong nhóm, ví dụ, R^8 trong $-N(R^8)_2$, hoặc biến số xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu trúc có mặt trong bản mô tả, thì các biến số này có thể giống hoặc khác nhau.

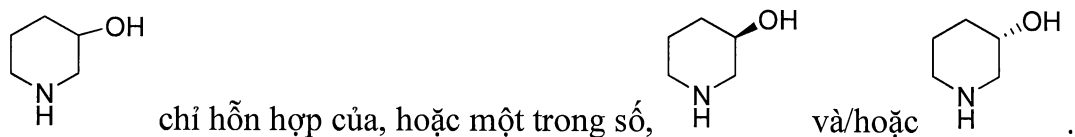
Đối với số lượng gốc (ví dụ, các phần tử thể, nhóm hoặc vòng) trong hợp chất, trừ khi được xác định theo cách khác, cụm từ “một hoặc nhiều” và “ít nhất một” nghĩa là có thể có nhiều gốc đến mức cho phép về mặt hóa học, và việc xác định số lượng tối đa của các gốc này là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Đối với chế phẩm và các phương pháp gồm việc sử dụng “ít nhất một hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (II)”, một đến ba hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (II) có thể được sử dụng đồng thời, tốt hơn là một.

Hợp chất theo sáng chế có thể có chứa một hoặc nhiều vòng có một hoặc nhiều phần tử thể hệ vòng. "Phần tử thể hệ vòng" có nghĩa là phần tử thể được gắn với hệ vòng thơm hoặc không thơm mà, ví dụ, thay thế hydro có sẵn trên hệ vòng. Các phần tử thể hệ vòng có thể là giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thể như được nêu trong bản mô tả này hoặc độc lập được chọn từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, axyl, aroyl, halo, nitro, xyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl,

aralkoxycacbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, xycloalkyl, heteroxyclyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alkyl), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alkyl-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- và -SO₂NY₁Y₂, trong đó Y₁ và Y₂ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, và aralkyl. “Phần tử thế hệ vòng” cũng có thể là gốc đơn mà thay thế đồng thời hai hydro có sẵn trên hai nguyên tử cacbon liên kề (một H trên mỗi cacbon) trên hệ vòng. Ví dụ về các gốc này là các vòng như vòng heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, và heteroxycloalkenyl. Ví dụ không giới hạn khác gồm metylen dioxy, etylendioxy, -C(CH₃)₂- và dạng tương tự mà tạo thành các gốc như, ví dụ:

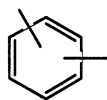


Đường thẳng — là liên kết chỉ chung đến hỗn hợp của, hoặc một trong số, các chất đồng phân có thể có, ví dụ, chứa hóa học lập thể (R)- và (S)-. Ví dụ:



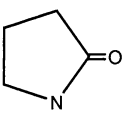
Đường lượn sóng ~~~~ dùng trong bản mô tả này chỉ điểm gắn với phần còn lại của hợp chất.

Các đường thẳng vẽ vào hệ vòng, như, ví dụ:



chỉ ra rằng đường thẳng (liên kết) chỉ định có thể được gắn với nguyên tử cacbon vòng có thể thay thế bất kỳ.

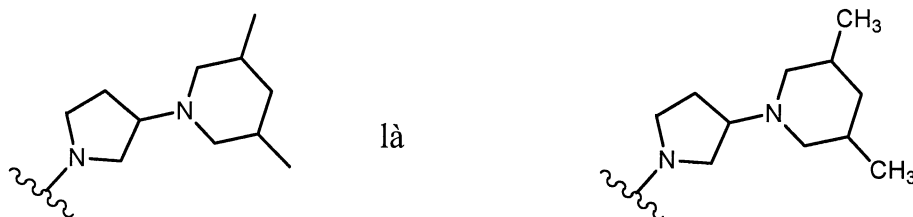
“Oxo” được xác định là nguyên tử oxy mà được liên kết đôi với vòng cacbon trong xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, heteroxyclylenyl, hoặc vòng khác được nêu

trong bản mô tả, ví dụ, .

Trong bản mô tả này, trong đó có nhiều nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh trong hệ vòng, không thể có mặt oxy và/hoặc lưu huỳnh liền kề bất kỳ trong hệ vòng.

Lưu ý rằng các nguyên tử cacbon trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử silic miễn là tất cả các yêu cầu về hóa trị đều được thỏa mãn.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, liên kết được vẽ từ nguyên tử cụ thể trong đó không có gốc nào được biểu thị ở đầu kết thúc của liên kết chỉ nhóm methyl được liên kết với nguyên tử qua liên kết, trừ khi có quy định khác. Ví dụ:



Trong hợp chất có công thức (I)

Thuật ngữ “được tinh chế”, “ở dạng đã tinh chế” hoặc “ở dạng đã tách và tinh chế” đối với hợp chất này đề cập đến trạng thái vật lý của hợp chất sau khi được tách từ quy trình tổng hợp (ví dụ từ hỗn hợp phản ứng), hoặc nguồn tự nhiên hoặc hỗn hợp của chúng. Do đó, thuật ngữ “được tinh chế”, “ở dạng đã tinh chế” hoặc “ở dạng đã tách và tinh chế” đối với hợp chất đề cập đến trạng thái vật lý của hợp chất (hoặc tautome hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dung hoặc solvat của hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome này) sau khi thu được từ quy trình hoặc các quy trình tinh chế được nêu trong bản mô tả hoặc đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng (ví dụ, sắc ký, tái kết tinh và quy trình tương tự), ở độ tinh

khiết đủ để thích hợp cho việc sử dụng *in vivo* hoặc sử dụng trong y học và/hoặc được đặc trưng bởi kỹ thuật phân tích chuẩn được nêu trong bản mô tả hoặc đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Khi nhóm chức trong hợp chất được gọi là “được bảo vệ”, nó có nghĩa là nhóm ở dạng biến đổi để ngăn chặn các phản ứng phụ không mong muốn ở vị trí được bảo vệ khi hợp chất được đưa vào phản ứng. Nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng cũng như bằng cách tham khảo các sách chuẩn như, ví dụ, T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Thuật ngữ “ché phẩm” được sử dụng trong bản mô tả nhằm mục đích bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được từ, trực tiếp hoặc gián tiếp, hỗn hợp của các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể.

Các tiền dược chất và solvat của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong bản mô tả. Thảo luận về các tiền dược chất được đưa ra trong tài liệu của T. Higuchi và V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 của the A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association và Pergamon Press. Thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là hợp chất (ví dụ, tiền chất thuốc) mà được biến đổi *in vivo* để tạo thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat hoặc solvat của hợp chất. Sự biến đổi có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau (ví dụ, theo quy trình chuyển hóa hoặc quy trình hóa học), như, ví dụ, qua quá trình thủy phân trong máu. Thảo luận về việc sử dụng các tiền dược chất được đưa ra bởi T. Higuchi và W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987.

Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat hoặc solvat của hợp chất này chứa nhóm chức axit carboxylic, thì tiền dược chất có thể gồm este được tạo thành bởi sự thay thế nguyên tử hydro của nhóm axit bằng nhóm như, ví dụ, (C₁–

C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)-etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycacbonylloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycacbonylloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycacbonylloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycacbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycacbonyl)amino)etyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β-dimethylaminoetyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di (C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂-C₃)alkyl, và nhóm tương tự.

Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, tiền dược chất có thể được tạo thành bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm rượu với nhóm như, ví dụ, (C₁-C₆)alkanoyloxymetyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, (C₁-C₆)alkoxycacbonylloxymetyl, N-(C₁-C₆)alkoxycacbonylaminometyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanyl, arylaxyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α-aminoaxyl độc lập được chọn từ L-axit amin có trong tự nhiên, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ hoặc glycosyl (gốc thu được từ việc loại bỏ nhóm hydroxyl có dạng hemiacetal của carbohydrat), và nhóm tương tự.

Nếu hợp chất theo sáng chế kết hợp nhóm chức amin, tiền dược chất có thể được tạo thành bằng cách thay thế nguyên tử hydro trong nhóm amin với nhóm như, ví dụ, R-cacbonyl, RO-cacbonyl, NRR'-cacbonyl trong đó mỗi R và R' độc lập là (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) xycloalkyl, benzyl, hoặc R-cacbonyl là α-aminoaxyl tự nhiên hoặc α-aminoaxyl tự nhiên, -C(OH)C(O)OY¹ trong đó Y¹ là H, (C₁-C₆)alkyl hoặc benzyl, -C(OY²)Y³ trong đó Y² là (C₁-C₄) alkyl và Y³ là (C₁-C₆)alkyl, carboxy (C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl hoặc mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y⁴)Y⁵ trong đó Y⁴ là H hoặc metyl và Y⁵ là mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl hoặc pyrrolidin-1-yl, và dạng tương tự.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol, và dạng tương

tự, và mục đích của sáng chế là bao gồm cả dạng solvat hóa và không solvat hóa. "Solvat" có nghĩa là sự kết hợp vật lý giữa hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm việc thay đổi mức độ liên kết ion và liên kết cộng hóa trị, gồm liên kết hydro. Trong trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. "Solvat" bao gồm cả pha dung dịch và solvat có thể tách. Ví dụ không giới hạn về các solvat thích hợp gồm etanolat, metanolat, và dạng tương tự. "Hydrat" là solvat trong đó phân tử dung môi là H_2O .

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tùy chọn được chuyển hóa thành solvat. Việc điều chế solvat thường là đã biết. Do đó, ví dụ, tài liệu M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) mô tả việc điều chế solvat của fluconazol kháng nấm trong etyl axetat cũng như từ nước. Việc điều chế tương tự solvat, hemisolvat, hydrat và dạng tương tự được mô tả bởi E. C. van Tonder et al trong tài liệu AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); và A. L. Bingham et al trong tài liệu Chem. Commun., 603-604 (2001). Quy trình điển hình, không hạn chế bao gồm hòa tan hợp chất theo sáng chế vào lượng mong muốn của dung môi mong muốn (hữu cơ hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ môi trường, và làm mát dung dịch ở tốc độ đủ để tạo thành các tinh thể mà sau đó được tách bằng các phương pháp chuẩn. Các kỹ thuật phân tích như, ví dụ quang phổ I. R., cho thấy sự có mặt của dung môi (hoặc nước) trong tinh thể dưới dạng solvat (hoặc hydrat).

"Lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu để điều trị" mang nghĩa mô tả lượng của hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả trong việc ức chế các bệnh được lưu ý ở trên và do đó tạo ra tác dụng điều trị, làm dịu, ức chế hoặc ngăn ngừa mong muốn.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối, các muối này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc đề cập đến hợp chất theo sáng chế trong bản mô tả này được hiểu là gồm cả việc đề cập đến các muối của chúng, trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "(các) muối", như được sử dụng trong bản mô tả, là muối axit được tạo thành bởi axit vô cơ và/hoặc hữu cơ, cũng như muối bazơ được tạo thành bởi bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế chứa cả gốc bazơ, như, nhưng không giới hạn ở

pyridin hoặc imidazol, và gốc axit, như, nhưng không giới hạn ở axit carboxylic, ion lưỡng tính ("muối nội") có thể được tạo thành và được bao gồm trong thuật ngữ "(các muối)" được sử dụng trong bản mô tả này. Muối được dùng (tức là, không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý) được ưu tiên, mặc dù các muối khác cũng là hữu dụng. Muối của hợp chất theo sáng chế có thể được tạo thành, ví dụ, bằng cách cho hợp chất theo sáng chế phản ứng với lượng của axit hoặc bazơ, như lượng đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước sau đó làm khô lạnh.

Muối cộng axit làm ví dụ gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được gọi là tosylat) và muối tương tự. Ngoài ra, axit mà thường được xem là thích hợp để tạo thành muối hữu dụng về mặt dược từ hợp chất được có tính bazơ được thảo luận, ví dụ, bởi P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Property, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; và The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). Các tài liệu bộc lộ này được kết hợp vào bản mô tả để tham khảo.

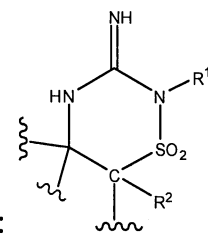
Muối bazơ làm ví dụ gồm muối amoni, muối kim loại kiềm như muối natri, lithi, và kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như dixyclohexylamin, t-butyl amin, và muối với axit amin như arginin, lysin và muối tương tự. Nhóm có chứa nitơ có tính bazơ có thể tạo thành bazơ bậc bốn với các chất như halogenua alkyl thấp (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, decyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Tất cả các muối axit và muối bazơ này được dự định là muối được dùng trong phạm vi của sáng chế và tất cả các muối axit và bazơ được xem là tương đương với dạng tự do của hợp chất tương ứng cho mục đích của sáng chế.

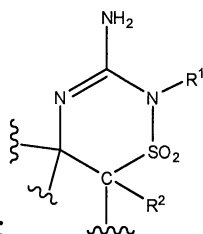
Este được dùng của hợp chất này gồm các nhóm sau: (1) este của axit carboxylic thu được bằng việc este hóa nhóm hydroxy, trong đó gốc không phải cacbonyl của phần axit carboxylic của nhóm este được chọn từ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (ví dụ, axetyl, n-propyl, t-butyl, hoặc n-butyl), alkoxyalkyl (ví dụ, metoxymetyl), aralkyl (ví dụ, benzyl), aryloxyalkyl (ví dụ, phenoxymetyl), aryl (ví dụ, phenyl tùy chọn được thế bằng, ví dụ, halogen, C₁₋₄alkyl, hoặc C₁₋₄alkoxy hoặc amino); (2) sulfonat este, như alkyl- hoặc aralkylsulfonyl (ví dụ, metansulfonyl); (3) este của axit amin (ví dụ, L-valyl hoặc L-isoleuxyl); (4) phosphonat este và (5) mono-, di- hoặc triphosphat este. Phosphat este có thể được este hóa tiếp bởi, ví dụ, rượu C₁₋₂₀ hoặc dẫn xuất có tính phản ứng của chúng, hoặc bởi 2,3-di (C₆₋₂₄)axyl glyxerol.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân riêng lẻ của chúng dựa vào sự khác biệt hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, như, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được phân tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất hỗ trợ bất đối xứng như rượu hoặc axit clorua Mosher bất đối xứng), phân tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế có thể là chất đồng phân atropi (ví dụ, biaryl được thế) và được xem là một phần của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được phân tách bằng cách sử dụng cột HPLC bất đối xứng.

Cũng có thể là hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng tautome khác nhau, và tất cả các dạng này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của các hợp chất này cũng đều được bao



gồm trong sáng chế. Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có công thức:



và tautome của chúng:

đều được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và dạng tương tự) của hợp chất (gồm các muối, solvat, este và tiền dược chất của hợp chất cũng như muối, solvat và este của các tiền dược chất), như các hợp chất mà có thể tồn tại do cacbon bất đối xứng trên các phần tử thể khác nhau, gồm dạng đồng phân đối ảnh (mà có thể tồn tại ngay cả khi vắng mặt cacbon bất đối xứng), dạng rotame, chất đồng phân atropi, và dạng đồng phân không đối quang, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, như là chất đồng phân vị trí (như, ví dụ, 4-pyridyl và 3-pyridyl). (Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế kết hợp liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả hai dạng cis- và trans-, cũng như các hỗn hợp, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của hợp chất đều được bao gồm trong sáng chế).

Chất đồng phân lập thể riêng lẻ của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, gần như không chứa các chất đồng phân khác, hoặc có thể được trộn, ví dụ, dưới dạng chất triet quang hoặc với tất cả các chất đồng phân lập thể khác, hoặc chất đồng phân lập thể được chọn khác. Tâm bất đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi IUPAC 1974 Recommendations. Việc sử dụng thuật ngữ "muối", "solvat", "este", "tiền dược chất" và dạng tương tự, được áp dụng như nhau đối với muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân lập thể, rotame,

tautome, chất đồng phân vị trí, chất triệt quang hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị mà giống với các hợp chất được nêu trong bản mô tả, nhưng có đặc điểm là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối khác với nguyên tử lượng hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, lần lượt là ^2H , ^3H , ^{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 được đánh dấu đồng vị theo sáng chế (ví dụ, hợp chất được đánh dấu ^3H và ^{14}C) là hữu dụng trong các thử nghiệm phân bố mô hợp chất và/hoặc cơ chất. Tritiat (tức là, ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) là chất đồng vị được đặc biệt ưu tiên vì sự thuận tiện trong việc điều chế và phát hiện của chúng. Hơn nữa, việc thế với các chất đồng phân nặng như đoteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra một số thuận lợi cho việc điều trị nhờ tính ổn định chuyển hóa lớn hơn (ví dụ, chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc nhu cầu về liều lượng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế theo quy trình giống với các quy trình được nêu trong Sơ đồ điều chế và/hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Ví dụ không giới hạn về hợp chất được đoteri hóa theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Các dạng đa hình của hợp chất theo sáng chế, và của muối, solvat, este và các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế, được dự tính bao gồm trong sáng chế.

Liều lượng thích hợp để sử dụng hợp chất theo sáng chế cho bệnh nhân có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ, bởi bác sĩ, dược sĩ, hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng khác, và có thể thay đổi theo sức khỏe, tuổi, thể trọng, tần suất sử dụng của bệnh nhân, sử dụng với thành phần hoạt tính khác, và/hoặc chỉ định sử dụng cho hợp chất này. Liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500 mg hợp chất theo sáng

chế/kg thể trọng/ngày. Theo một phương án, liều lượng này là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 mg hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất/kg thể trọng/ngày. Theo phương án khác, chất lượng của hoạt chất trong liều lượng đơn vị của chế phẩm có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, tốt hơn là từ khoảng 1 mg đến khoảng 50 mg, tốt hơn nữa là từ khoảng 1 mg đến khoảng 25 mg, theo ứng dụng cụ thể. Theo phương án khác, chế độ liều hàng ngày được khuyến cáo thông thường để sử dụng qua đường miệng có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày, tốt hơn là 1 mg/ngày đến 200 mg/ngày, trong từ hai đến bốn liều chia nhỏ.

Như đã thảo luận ở trên, lượng và tần suất sử dụng hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối dược dụng của chúng sẽ được điều chỉnh theo quyết định của bác sĩ có xét đến các yếu tố như tuổi tác, tình trạng bệnh và kích thích của người bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cần được điều trị.

Khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng nhau hoặc lần lượt. Khi được dùng lần lượt, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trước hoặc sau một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng hoặc sự ưu tiên đối với bệnh nhân.

Nếu bào chế ở dạng liều cố định, các sản phẩm kết hợp này sử dụng hợp chất theo sáng chế trong khoảng liều lượng được nêu trong bản mô tả và chất dược tính còn lại hoặc việc điều trị trong khoảng liều lượng của nó.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế gồm hỗn hợp chứa lượng của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, este hoặc tiền dược chất của chúng, và lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất bổ sung được nêu trên đây.

Tính chất dược của hợp chất theo sáng chế có thể được xác nhận bằng một số thử nghiệm dược lý. Một số thử nghiệm nhất định được lấy làm ví dụ trong tài liệu này.

Để điều chế dược phẩm từ hợp chất được mô tả bởi sáng chế, chất mang trợ, dược dụng có thể là chất rắn hoặc chất lỏng. Chế phẩm dạng rắn gồm bột, viên nén, hạt có khả năng phân tán, viên nang, túi nhỏ và thuốc đạn. Bột và viên nén có thể chứa khoảng từ 5 đến 95% thành phần hoạt tính. Chất mang rắn thích hợp là đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, magie cacbonat, magie stearat, bột đá tan, đường hoặc lactoza. Viên nén, bột, túi nhỏ và viên nang có thể được sử dụng làm dạng liều rắn thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Ví dụ về chất mang dược dụng và các phương pháp sản xuất các chế phẩm khác nhau có thể được tìm thấy trong tài liệu A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Chế phẩm dạng lỏng gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương. Ví dụ, có thể đề cập đến nước hoặc dung dịch nước-propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bổ sung chất tạo ngọt và chất làm đục đối với dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng lỏng cũng có thể gồm dung dịch sử dụng bên trong mũi.

Chế phẩm sol khí thích hợp để xịt có thể gồm dung dịch và chất rắn ở dạng bột, mà có thể ở dạng kết hợp với chất mang dược dụng, như khí nén trợ, ví dụ nitơ.

Sáng chế còn gồm chế phẩm dạng rắn mà được dự tính chuyển hóa, nhanh trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng hoặc đường ngoài tiêu hóa. Dạng lỏng này gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể phân phối qua da. Chế phẩm qua da có thể có dạng kem, thuốc xức, sol khí và/hoặc nhũ tương và có thể được chứa trong cao dán áp da gồm kiểu chất nền hoặc kiểu hồ chứa thông thường trong lĩnh vực cho mục đích này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua đường dưới da.

Theo một phương án, hợp chất được sử dụng qua đường miệng.

Theo một số phương án, có thể là thuận lợi đối với dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được điều chế ở dạng liều đơn vị. Ở các dạng này, dược

phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị định cỡ thích hợp có chứa lượng thành phần hoạt tính thích hợp, ví dụ, lượng hữu hiệu để đạt được mục đích mong muốn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các sơ đồ phản ứng sau thể hiện các phương pháp điển hình, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ hiểu rằng các phương pháp khác cũng có thể thích hợp.

Kỹ thuật, dung môi và chất phản ứng có thể được đề cập đến bằng cách viết tắt như sau:

sắc ký lớp mỏng: TLC	triethylamin: Et ₃ N hoặc TEA
sắc ký lỏng hiệu suất cao: HPLC	tert-butoxycarbonyl: t-Boc hoặc Boc
ethyl axetat: AcOEt hoặc EtOAc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl: Teoc
metanol: MeOH	khối phổ sắc ký lỏng: LCMS
ete hoặc diethyl ete: Et ₂ O	mililit: mL
tetrahydrofuran: THF	milimol: mmol
axetonitril: MeCN hoặc ACN	micromol : μ mol
1,2-dimetoxyetan: DME	microlít: μ l
axit trifloaxetic: TFA	gram: g
dimethylaxetamit: DMA	miligam: mg
dimetylformamit: DMF	N-iodosucxinimit: NIS
dimetylsulfoxit: DMSO	nhiệt độ trong phòng (môi trường xung quanh, khoảng 25°C): rt (hoặc RT)

thời gian lưu: t_R	Etanol: EtOH
N-bromosuccinimit: NBS	Lít: L
metyl magie bromua: MeMgBr	phút: min
sắt(III) axetylaxetonat: Fe(acac) ₃	pha đảo: RP
diphenylphosphoryl azit: DPPA	Hexan: Hex
1-(3-dimetylaminopropyl)-3- etylcarbodiimit hydroclorua: EDCI	Metylen clorua: DCM
diisopropyletylamin: DIEA hoặc iPr ₂ NEt	axit axetic: HOAc hoặc AcOH
diisopropylamin: iPr ₂ NH	no/bão hòa: Sat (hoặc sat)
2-(trimetylsilyl)etanol: TMSetanol	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic clorua: BOPCl
axit 3-cloperoxybenzoic: mCPBA	4-(dimetylamino)pyridin: DMAP
n-butyllithi: nBuLi	Mol: M
lithi diisopropylamit: LDA	2-((trimetylsilyl)etoxy)metyl: SEM
[1,1'Bis(diphenylphosphino)feroxen]di- clopaladi(II): PdCl ₂ dppf	diisopropyl azodicacboxylat: DIAD
Paladi(II) axetat: Pd(OAc) ₂	Trietylboran: Et ₃ B
Metansulfonyl clorua: MeSO ₂ Cl	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0): Pd ₂ dba ₃
Benzyl: Bn	Pyridin: Pyr
4-metoxy benzyl: PMB	(2-biphenyl)di-tert-butylphosphin:
Phenyl: Ph	John-Phos

2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-
triisopropyl biphenyl: X-Phos

2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
tetramethyl uroni hexaflophosphat: HATU

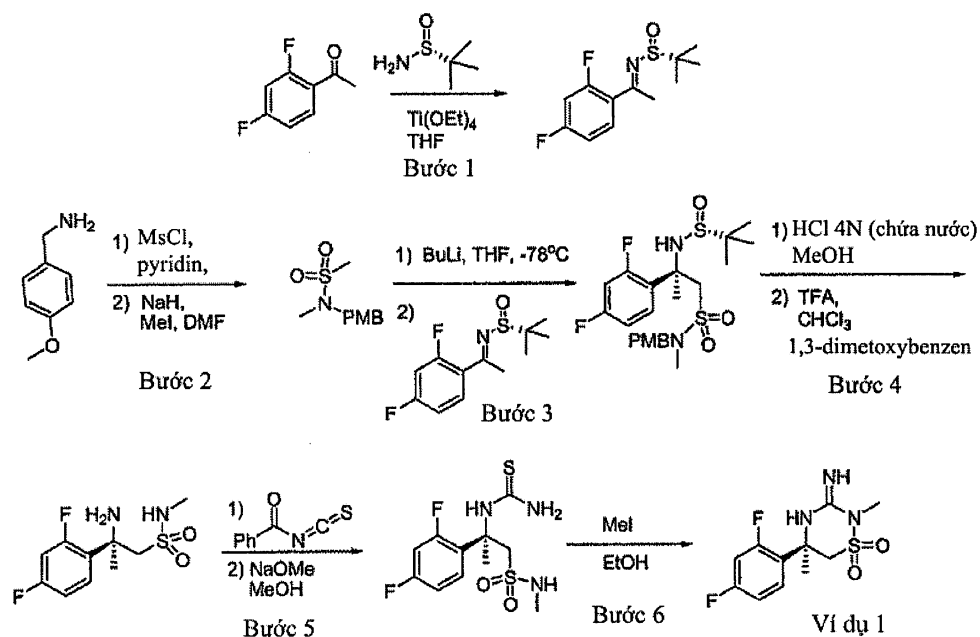
cô đặc: conc.

Tetrabutyl amoni florua: TBAF

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-
diisopropoxy-1,1'-biphenyl: RuPhos

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi:
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Sơ đồ 1a



Bước 1: Thêm (R)-2-metyl-2-propansulfonamit (12,8 g, 106 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (32,0 g, 120 mmol) vào dung dịch chứa 2,4-difloaxetophenon (15,0 g, 96 mmol) trong THF (100 mL). Gia nhiệt dung dịch thu được đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau thời gian này, làm nguội dung dịch xuống RT và rót lên nước đá. Thêm CH_2Cl_2 vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp thu được ở RT trong 10 phút. Sau đó, lọc hỗn hợp qua xelit. Rửa bánh lọc bằng CH_2Cl_2 . Tách các lớp. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 45:55 hexan:EtOAc) để tạo thành ketimin (12,3 g).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (116 mL, 1,45 mol) vào dung dịch khuấy chứa 4-metoxibenzyl amin (198,9 g, 1,45 mol) trong pyridin (400 mL) khan ở 0°C qua phễu bổ sung trong 45 phút. Sau khi thêm xong, lấy bể làm mát ra và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc phản ứng trong chân không (bể nước $60-65^\circ\text{C}$) để loại phần lớn pyridin. Phần còn lại được cho vào trong CH_2Cl_2 (1 L). Rửa dung dịch hữu cơ bằng HCl 1N (chứa nước) (2 x 1 L), NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa (2 x 1 L) và nước muối (1 x 500 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc tạo ra chất rắn thô. Hòa tan chất rắn này trong 95% EtOH (430 mL) sử dụng bể hơi để làm ấm dung dịch. Làm mát dung dịch, khiến cho sản phẩm

kết tủa trong dung dịch. Loại bỏ sản phẩm bằng cách lọc và rửa chất rắn bằng EtOH lạnh (3 x 150 mL). Thu được nhóm thứ hai sau khi khuấy dịch cái ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hiệu suất tổng của sản phẩm là 246,5 g (hiệu suất 79%).

Hòa tan sản phẩm này trong DMF khan (3,0 L), làm nguội đến 0°C và đặt trong môi trường N₂. Bổ sung từng phần nhỏ natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 60,2 g, 1,51 mol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp trong 10 phút nữa. Thêm từng giọt metyl iodua (250 g, 1,76 mol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này qua phễu. Sau khi bổ sung xong, loại bỏ bể làm mát và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không ($p = 0,01$ atm (10 torr), nhiệt độ bể = 55-60°C) để loại khoảng 2,5 L DMF. Một số chất rắn đã kết tủa trong dung dịch. Hỗn hợp còn lại được phân chia trong khoảng từ 5 L nước đá, 5 L Et₂O và 500 mL EtOAc. Phân tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng Et₂O (2 x 1 L). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 1 L), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Chất rắn được khuấy với hexan sử dụng cánh khuấy bằng dây kim loại để tạo bột chất rắn. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng hexan (2 x 250 mL). Hòa tan chất rắn trong hexan/EtOAc (1:1, 450 mL) sử dụng bể hơi để làm ấm hỗn hợp. Kết tủa màu trắng đục tạo thành để nguội và được lọc (182 g). Dịch cái còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: 1:1 hexan:EtOAc) để tạo thành sản phẩm bổ sung (51,8 g) với tổng hiệu suất là 233,8g (hiệu suất 89%).

Bước 3: Thêm từng giọt dung dịch n-BuLi (1,6M trong hexan, 11,4 mL, 18,2 mmol) vào dung dịch sulfonamit từ bước 2 (4,18 g, 18,2 mmol) trong THF khan (50 mL) ở -78°C ở môi trường N₂. Khuấy dung dịch thu được ở -78°C trong 30 phút. Sau thời gian này, dung dịch ketimin từ bước 1 (3,15 g, 12,1 mmol) trong THF (50 mL) được làm lạnh trước xuống -78°C trong các bình thót cổ đáy tròn riêng biệt được chuyển qua ống vào dung dịch trên. Khuấy dung dịch thu được ở -78°C trong 3,5 giờ. Thêm nước vào và làm ấm hỗn hợp đến RT. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 40:60 hexan:EtOAc) để tạo thành sulfinamit (3,95 g, hiệu suất 67%).

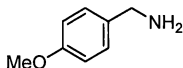
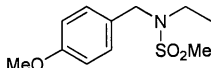
Bước 4: Thêm dung dịch HCl 4M (dioxan) (11,4 mL, 45,4 mmol) vào dung dịch sulfinamit từ bước 3 (3,80 g, 7,6 mmol) trong CH₂Cl₂/MeOH (3:1, 80 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 1,5 giờ. Cô đặc dung dịch. Phần còn lại được cô lại từ

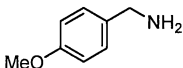
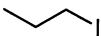
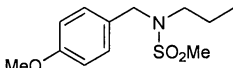
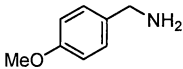
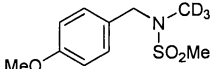
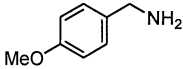
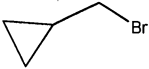
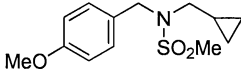
toluen (1 lần). Sau đó, phần còn lại được cho vào CHCl_3 và TFA (26 mL, 1:1). Thêm 1,3-dimethoxybenzen (6,5 mL, 50 mmol) vào dung dịch. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc dung dịch thu được. Dầu thu được được phân chia thành Et_2O và HCl 1M (chứa nước). Chiết lớp nước bằng Et_2O (2 lần). Sau đó điều chỉnh lớp nước đến độ pH = 10 bằng cách bổ sung Na_2CO_3 (chứa nước) bão hòa. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Chiết lớp hữu cơ ra khỏi lớp nước bazơ, kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra amin (1,88 g, 85%).

Bước 5: Thêm benzoyl isothioxyanat (1,01 mL, 7,49 mmol) vào dung dịch amin từ bước 4 (1,80 g, 6,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó cô đặc dung dịch. Phần còn lại được hòa tan lại trong MeOH (20 mL). Thêm dung dịch NaOMe trong MeOH (25%, 3,9 mL) vào dung dịch. Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 45 phút. Cô đặc dung dịch trong chân không. Sau đó, phần còn lại được phân chia thành CH_2Cl_2 và nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến khoảng 11 bằng cách bổ sung NaHCO_3 (chứa nước). Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để tạo ra thioure (1,90 g, 86%).

Bước 6: Thêm methyl iodua (0,42 mL, 6,7 mmol) vào thioure từ bước 5 (1,90 g, 5,88 mmol) trong EtOH (40 mL). Gia nhiệt dung dịch thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm nguội dung dịch xuống RT và cô đặc trong chân không. Phần còn lại được phân chia thành EtOAc và Na_2CO_3 (chứa nước). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 92:8 CH_2Cl_2 :MeOH) tạo ra Ví dụ số 1 (1,12 g, hiệu suất 66%). LCMS (điều kiện D): $t_R = 1,73$ phút, $m/e = 290,2$ (M+H).

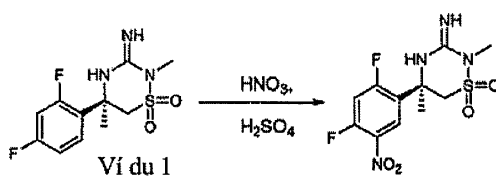
Bảng I: Các sulfonamid dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 1a bước 2.

Mục	Amin	Alkyl halogenua	Sulfonamid
1			

2			
3*		CD ₃ I	
4*			

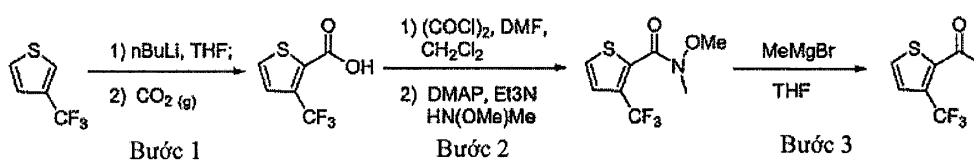
* Xesi cacbonat được sử dụng làm bazơ thay cho NaH ở các mục 3 và 4.

Sơ đồ 1b:



Bước 1: Thêm axit nitric dễ bay hơi (2,24 mL) vào hỗn hợp của Ví dụ số 1 (8,00 g, 28,0 mmol) và axit sulfuric đặc (16 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng natri cacbonat đến độ pH = 10 và được chiết bằng etyl axetat (2 x 200 mL). Phần chiết kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nitro (8,81 g, 94%).

Sơ đồ 2



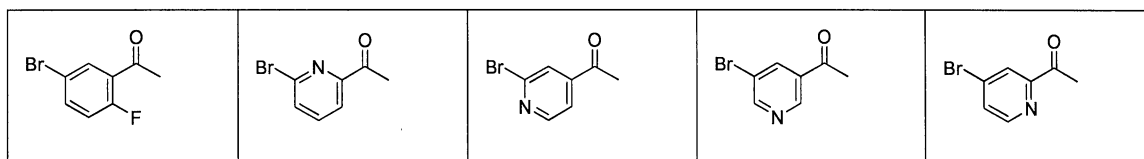
Bước 1: Thêm dung dịch n-BuLi (2,5M trong hexan, 13 mL, 32,5 mmol) vào dung dịch 3-triflometyl thiophen (3,75g, 24,6 mmol) trong THF khan (60 mL) ở -78°C. Khuấy dung dịch thu được ở -78°C trong 10 phút. Sục khí CO₂ (g) vào dung dịch trong 20 phút ở -78°C. Làm ấm dung dịch đến RT và khuấy thêm trong 40 phút ở RT trong khi tiếp tục sục CO₂ (g) vào dung dịch. Sau thời gian này, thêm HCl 1M (chứa nước) vào dung dịch. Sau đó chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối,

làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : 85:15:1 CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH) tạo thành axit carboxylic (4,33 g, 90%).

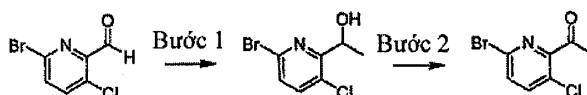
Bước 2: Thêm từng giọt dung dịch oxalyl clorua (2M trong CH_2Cl_2 , 3,5 mL, 3 đương lượng) vào dung dịch gồm một phần axit từ bước 1 (465 mg, 2,37 mmol) trong CH_2Cl_2 (12 mL) và DMF (0,20 mL) ở 0°C . Khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 15 phút sau đó thêm 1 giờ nữa ở RT. Cô đặc dung dịch. Phần còn lại được thêm vào N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (470 mg, 2 đương lượng) sau đó là CH_2Cl_2 (18 mL). Làm nguội hỗn hợp thu được xuống 0°C . Thêm Et_3N (1,4 mL) và DMAP (10 mg) vào hỗn hợp này. Khuấy dung dịch ở 0°C trong 1 giờ. Thêm HCl 1M (chứa nước) (60 mL) và CH_2Cl_2 (60 mL) vào dung dịch. Tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 60:40 heptan:EtOAc) tạo thành amit (426 mg, 75%).

Bước 3: Thêm từ từ dung dịch methyl magie bromua (3M trong Et_2O , 7 mL) vào dung dịch amit từ bước 2 (4,10 g, 17,1 mmol) trong THF (70 mL) ở 0°C . Khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 3 giờ. Sau thời gian này, thêm HCl 1M (chứa nước) vào. Sau đó chiết hỗn hợp bằng Et_2O . Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 60:40 pentan:EtOAc) tạo thành keton (3,22 g, 97%) dưới dạng dầu không màu.

Bảng Ib: keton dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 2, bước 2 và 3 sử dụng axit carboxylic thích hợp.



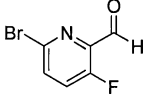
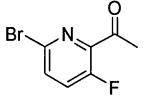
Sơ đồ 2b



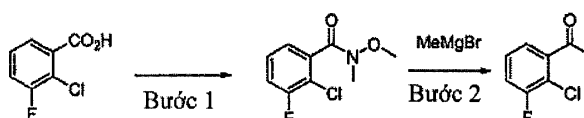
Bước 1: Thêm từ từ metylmagie bromua (3,0M trong dietyl ete, 16,63 mL, 50 mmol) vào dung dịch 6-bromo-3-clopicolinaldehyt (10,0 g, 45,45 mmol) trong 200 mL THF khuấy ở -78°C trong môi trường N_2 . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong 3 giờ, và sau đó thêm amoni clorua bão hòa vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hexan trong 20 phút) tạo ra 1-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)etanol (8,4 g, 78%).

Bước 2: Khuấy nguyên liệu được điều chế ở trên (8,4 g, 35,5 mmol) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 100 mL DCM cùng với pyridin cloromat (15 g, 71 mmol) và khoảng 5 g xelit. Lọc phản ứng qua xelit và rửa bằng DCM. Phần lọc được cô đến khô *trong chân không* và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hexan trong 22 phút) tạo ra 1-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)etanon (6,85 g, 82%).

Bảng 1c: Keton dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 2b:

Mục	Aldehyt	Keton
1		

Sơ đồ 2c

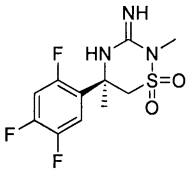
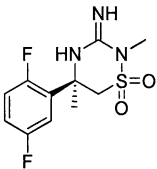
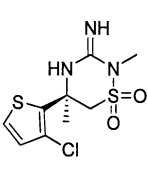
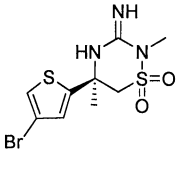
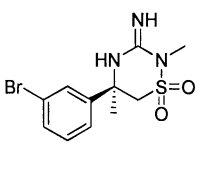
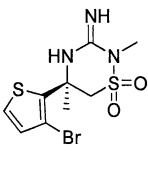
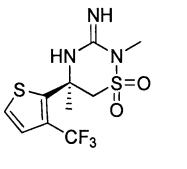
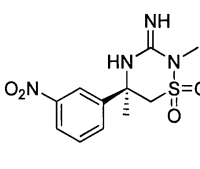
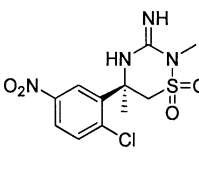
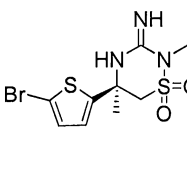
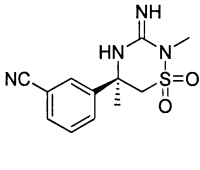
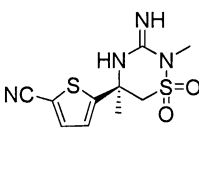


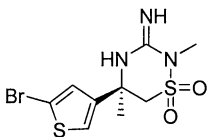
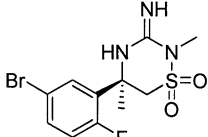
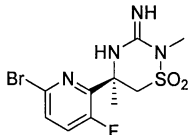
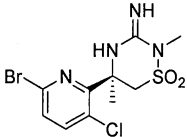
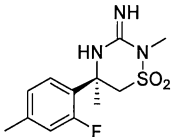
Bước 1: Thêm từng phần cacbonyldiimidazol (CDI) (32,0 g, 198 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-3-flobenzoic (30 g, 172 mmol) trong 300 mL DCM. Sau khi bổ sung và sau đó khuấy ở RT trong 1 giờ, thêm muối N,O-dimethylhydroxylamin HCl (18,5 g, 189 mmol) vào hỗn hợp, sau đó là Et_3N (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dừng phản ứng bằng nước, chiết lớp nước bằng DCM (2 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 2N (chứa nước), nước, NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa

và nước muối. Dung dịch được làm khô (MgSO_4) và được cô đặc. Thu được sản phẩm 2-clo-3-flo-N-metoxi-N-metylbenzamid (32,0 g) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-30% EtOAc/Hex).

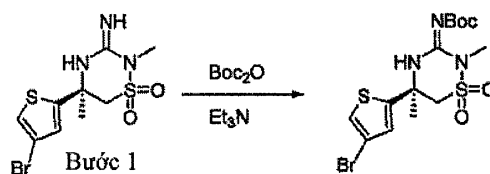
Bước 2: Nguyên liệu trên được xử lý theo Sơ đồ 2, bước 3 tạo ra sản phẩm keton (hiệu suất 89%).

Bảng II: Các ví dụ sau được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 1a sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ					
(Dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)					
2		3		4	
	MH^+ : 308,2, 1,64 phút, D		MH^+ : 290,0, 1,99 phút, B		MH^+ : 294,2, 1,43 phút, A
5		6		7	
	MH^+ : 340,2, 2,64 phút, A		MH^+ : 331,9, 1,95 phút, B		MH^+ : 340,2, 2,19 phút, A
8		9		10	
11		12		13	

	MH ⁺ : 339,8, 1,87 phút, A		MH ⁺ : 278,9, 1,73 phút, B		MH ⁺ : 285,0, 1,54 phút, B
14	 MH ⁺ : 340,2, 2,44 phút, A	14a	 MH ⁺ : 350,0, 1,72 phút, D	14b	
14c		14d			

Sơ đồ 3



Bổ sung Boc₂O (1,24 g, 5,68 mmol) và Et₃N (0,82 mL, 5,91 mmol) vào dung dịch của Ví dụ số 5 (1,60 g, 5,53 mmol) trong CH₂Cl₂. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rửa dung dịch bằng 1/2 NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa. Lọc nước được chiết ngược bằng CH₂Cl₂ (2 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 70:30 hexan:EtOAc) tạo thành tert-butyl cacbamat (1,74 g, hiệu suất 84%).

Bảng IIb: Các cacbamat dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 3 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Mục

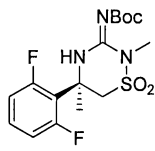
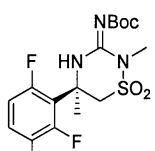
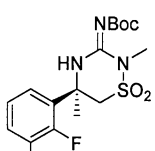
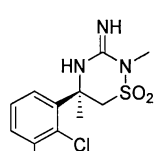
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16					

Bảng IIc: Ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 1b, sử dụng profin nhiệt độ biến đổi sau đây: bổ sung axit nitric ở -40°C, sau đó làm ấm đến 0°C.

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	Sản phẩm
14e		

	Ví dụ 14d	
--	-----------	--

Bảng IId: Thiadiazin dioxit dưới đây được tạo ra theo các phương pháp tương tự với phương pháp trong Sơ đồ 1a và 3, với các ngoại lệ được lưu ý:

Mục							
1 a,b		2 a,b		3 c		Ví dụ 14f ^{d,e}	

a: (S)-2-metyl-2-propansulfinamit được sử dụng ở bước 1 của Sơ đồ 1a thay cho (R)-2-metyl-2-propansulfinamit.

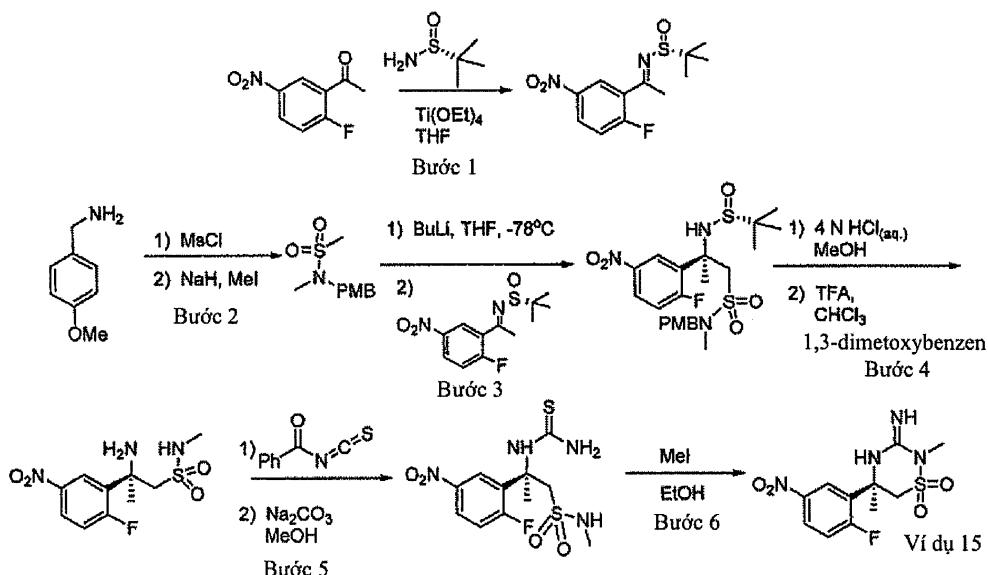
b: Việc tái kết tinh từ 95% MeOH/5% nước được sử dụng để loại bỏ sản phẩm đồng phân không đối quang sau khi tinh chế silica gel ở bước 3 Sơ đồ 1a.

c: Sắc ký SFC (TharSFC80, Chiralpak OD-H, 50 x 250 mm, 5 µm, 150 bar với 30% iPrOH, 250 g/phút, 40°C) được sử dụng để loại sản phẩm không đối quang sau khi tinh chế silica gel ở bước 3 Sơ đồ 1a.

d: SFC sắc ký (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 50 x 250 mm, 5 µm, 150 bar với 25% iPrOH, 250 g/phút, 40°C) được sử dụng để loại sản phẩm không đối quang sau khi silica gel tinh chế ở bước 3 Sơ đồ 1a.

e: Sản phẩm của Sơ đồ 1a bước 4 được xử lý theo Sơ đồ 3b để trực tiếp tạo ra hợp chất trong ví dụ 14f, thay cho việc sử dụng Sơ đồ 1a, bước 5 và 6.

Sơ đồ 3a



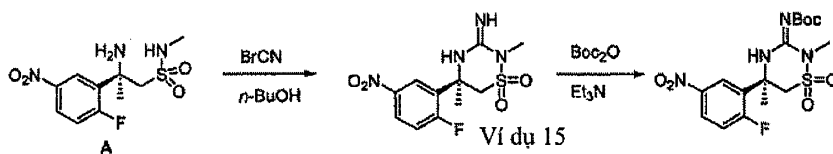
Bước 1-4: Các bước này được tiến hành sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong bước 1-4 của Sơ đồ 1a.

Bước 5: Thêm benzoylisothioxyanat (4,3 mL, 1,1 đương lượng) vào dung dịch amin từ bước 4 (10,5 g, 36 mmol) trong CH_2Cl_2 (200 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 2,5 ngày. Bổ sung thêm benzoylisothioxyanat (0,86 mL, 0,2 đương lượng) vào và khuấy dung dịch ở RT trong 2 giờ nữa. Sau đó cô đặc dung dịch trong chân không.

Một phần của nguyên liệu này (6,5 g, ~14 mmol) được hòa tan trong MeOH (200 mL). Thêm Na_2CO_3 (s) (1,52 g, 14 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp thu được ở RT trong 45 phút. Sau thời gian này, thêm lượng dư vừa phải của HOAc vào dung dịch. Sau đó cô đặc hỗn hợp. Phần còn lại được phân chia thành CH_2Cl_2 và 1/2 NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Thioure (~ 4,9 g) được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Ví dụ 15 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 1a bước 6.

Sơ đồ 3b

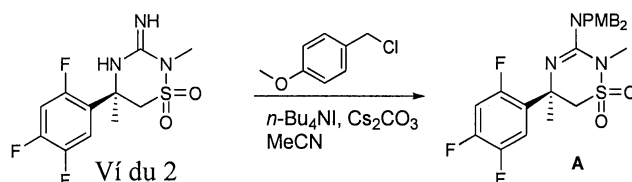


Thêm dung dịch xyanogen bromua (5M trong MeCN) vào bột nhão amin A (Sơ đồ 3a bước 4) (13,7 gram) trong n-butanol (150 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp đến 1/3 thể tích ban đầu. Thêm Et₂O (200 mL) vào hỗn hợp. Loại bỏ chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa chất rắn bằng Et₂O (2 lần). Chất rắn được phân chia thành EtOAc và Na₂CO₃ (chứa nước) bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc tạo ra 10,6 gam hợp chất trong Ví dụ số 15. Nguyên liệu này được chuyển hóa thành t-butyl cacbamat sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 3.

Bảng IIe: Thiadiazin dioxit dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 3a (mục 1), 3b (mục 2-5) và Sơ đồ 3 sử dụng sulfonamit được thể hiện trong Bảng I và Sơ đồ 1a.

Mục				
1	2	3	4	5

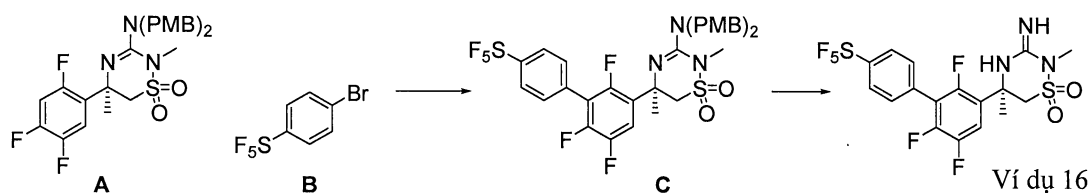
Sơ đồ 4



Thêm vào 4-metoxibenzyl clorua (4,6 g, 29 mmol), Cs₂CO₃ (9,9 g, 31 mmol) và n-Bu₄NI (450 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch của Ví dụ số 2 (3,8 g, 12,2 mmol) trong MeCN (40 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ.

Sau thời gian này, bổ sung thêm 4-metoxymethyl clorua (1,9 g, 12 mmol) và Cs_2CO_3 (4,4 g, 12 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ nữa. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không ở RT. Phần còn lại được phân chia thành nước và CH_2Cl_2 . Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 . Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 80:20 hexan:EtOAc) tạo ra hợp chất bis-PMB A (4,9 g, 73%).

Sơ đồ 5

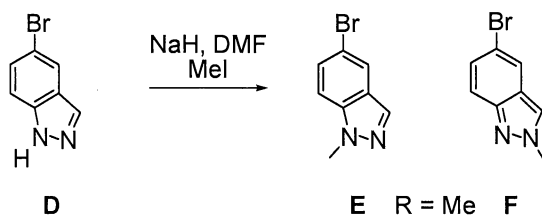


Bình vi sóng 20 mL được làm khô bằng ngọn lửa và được làm nguội trong chân không, sau đó nạp đầy N_2 , sau đó nạp đầy chân không/ N_2 theo hai chu trình. Thêm NaHMDS (1M trong THF, 2,2 mL, 2,2 mmol) vào dung dịch thiadiazin dioxit A ((Sơ đồ 4) 547 mg, 1,0 mmol) trong dioxan (5 mL) ở RT, và khuấy trong 30 phút. Dung dịch được điều chế mới của ZnCl_2 (1,2M trong THF, 2,0 mL, 2,4 mmol) được thêm vào, và tiếp tục khuấy trong 30 phút ở RT. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,2 mmol), X-Phos (190 mg, 0,4 mmol) và arylbromua B (509 mg 1,80 mmol) được thêm vào và phản ứng hỗn hợp được khử khí (4 x chân không/ N_2), đầy lại và được đặt vào bể dầu đã được đun nóng 100°C trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng thô đến RT, pha loãng bằng EtOAc/nước, lọc qua miếng đệm xelit, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 lần), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại thô mà được đưa qua sắc ký silica gel (0→30% EtOAc/hexan) sau đó là điều kiện RP-HPLC (theo dõi ở 220 nm) tạo ra sản phẩm trung gian C (73 mg, 97 μmol).

Gia nhiệt dung dịch chứa sản phẩm trung gian C (73 mg, 97 μmol) trong CH_3CN (4 mL) đến 75°C , và thêm dung dịch K_2HPO_4 (26 mg, 147 μmol), KH_2PO_4 (20 mg, 147 μmol) và $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (158 mg, 588 μmol) trong nước (2 mL) vào qua pipet. Sau 60 phút ở 75°C , làm nguội phản ứng hỗn hợp xuống RT và cô đặc trong chân không. Phần còn lại được đưa qua điều kiện RP-HPLC tạo ra hợp chất trong Ví dụ số

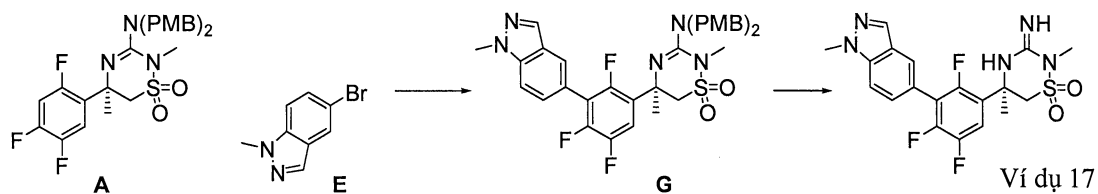
16 (muối TFA, 26 mg). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 2,17$ phút, $m/e = 510,0$ (M+H).

Sơ đồ 6a



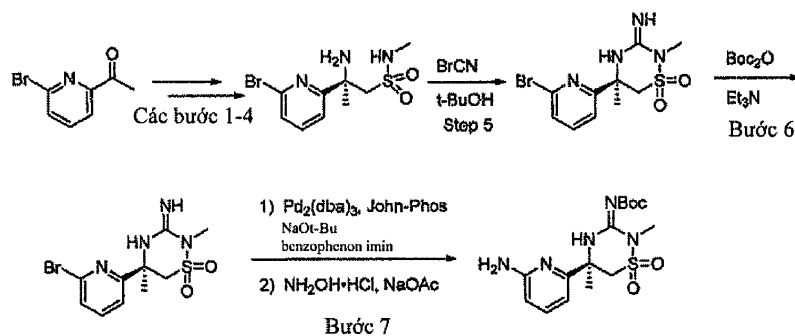
Thêm natri hydrua (60% trong dầu, 1,5 g, 37,5 mmol) vào dung dịch 5-bromoindazol D (6 g, 30,6 mmol) trong DMF (60 mL) ở RT. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm methyl iodua (2,83 mL, 45,9 mmol) vào và khuấy phản ứng thêm 2 giờ nữa ở RT. Dừng phản ứng bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, chiết bằng EtOAc (1 lần), làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp của 5-bromoindazol N-1 và N-2 methyl hóa E và F, mà được tách bằng sắc ký silica-gel sử dụng 0→30% EtOAc/hexan.

Sơ đồ 6b



Ví dụ 17 được điều chế như được mô tả đối với ví dụ 16 trong Sơ đồ 5, thay thế arylbromua E cho B. Dữ liệu LCMS: (phương pháp C): $t_R = 3,12$ phút, $m/e = 438,2$ (M+H).

Sơ đồ 7a



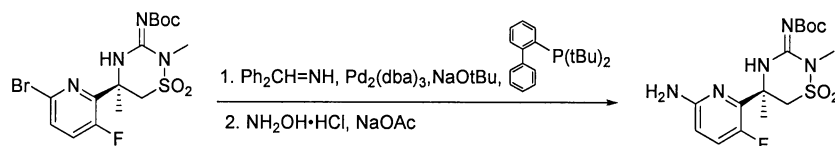
Bước 1-4: Các bước này được tiến hành sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong bước 1-4 của Sơ đồ 1a.

Bước 5: Bước này được tiến hành sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 3b trừ việc *t*-BuOH được sử dụng làm dung môi thay cho *n*-BuOH.

Bước 6: *t*-butyl cacbamate được thiết lập sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 3.

Bước 7: Hỗn hợp chứa bromua (3,00 g, 6,92 mmol), benzophenon imin (1,39 mL, 8,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,634 g, 0,692 mmol), John-Phos (0,413 g, 1,38 mmol), natri tert-butoxit (2,13 g, 22,1 mmol), và toluen (51 mL) được khử khí (chân không/N₂). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở 65°C trong nitơ trong 3 giờ. Sau thời gian này, làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm đệm xelit và rửa bằng etyl axetat (100 mL). Phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại sau đó được hòa tan trong metanol (76 mL) và dung dịch thu được được nạp với hydroxyl amin hydroclorua (2,16 g, 31,1 mmol) và natri axetat (2,55 g, 31,1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat (200 mL) và rửa bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa (100 mL), nước (100 mL), và nước muối (100 mL). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (silic oxit, 0–100% etyl axetat/heptan) tạo thành amino pyridin (0,880 g, 34%).

Sơ đồ 7b

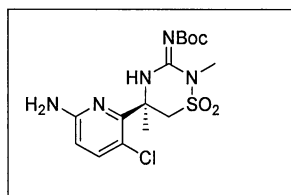


Thêm pyridyl bromua (Bảng IIb, mục 15, 1,5 g, 3,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 mg, 0,3 mmol), (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin (200 mg, 0,7 mmol), natri tert-butoxit (1,02 g, 0,011 mmol), benzophenon imin (670ul, 4 mmol), và toluen (21 mL) vào bình thót cổ được làm khô bằng ngọn lửa. Hỗn hợp được hút khí trong chân không và được nạp đầy với N_2 (3 lần). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi lọc qua xelit, dịch lọc được cô. Hòa tan phần thô còn lại trong 36 mL metanol, và thêm hydroxyl amin hydroclorua (458 mg, 6,6 mmol) và natri axetat (541 mg, 6,6 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 35 phút và sau đó dừng phản ứng bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, và làm khô phần hữu cơ kết hợp trên magie sulfat và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cột nhanh silic oxit (50% etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm aminopyridin (730 mg, 68%).

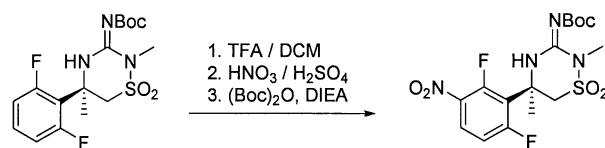
Bảng IIIa: Các amino-pyridin dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 7a sử dụng các keton thích hợp từ Bảng Ib.

Mục					
1		2		3	

Bảng IIIb: Hợp chất dưới đây được điều chế từ bromua (Bảng IIb mục 16) sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 7b:



Sơ đồ 7c

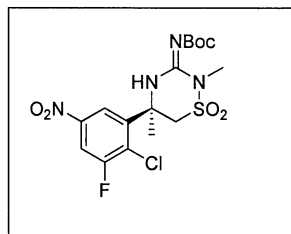


Thêm 1 mL TFA vào dung dịch chứa halophenyl thiadiazin (Bảng IIId, mục 1: 2,31 g, 5,9 mmol) trong 5 mL DCM. Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ và sau đó được cô. Ở 0°C, thêm cẩn thận hỗn hợp chứa 0,5 mL axit nitric dễ bay hơi và 1,2 mL axit sulfuric vào dung dịch chứa phần thô còn lại trong 4 mL axit sulfuric. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 2 giờ và sau đó được rót vào 150 mL nước đá. Hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch natri bicacbonat bão hòa và natri hydroxit rắn. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat và cô đặc. Hòa tan phần thô còn lại trong 20 mL DCM, và thêm (Boc)₂O (1,29g, 5,9 mmol), và DIEA (2,56 mL, 14,75 mmol) vào. Khuấy phản ứng qua đêm, và sau đó dừng bằng HCl 1N. Chiết hỗn hợp bằng DCM, phần hữu cơ được gom lại, làm khô trên magie sulfat, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cột nhanh silic oxit (25% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm nitrophenyl thiadiazin (1,93 g, hiệu suất 76%).

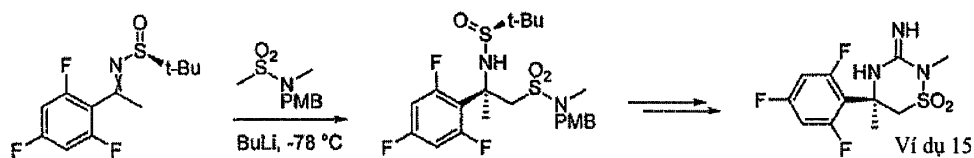
Bảng IIIC: Hợp chất dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 7c bắt đầu từ nguyên liệu ban đầu thích hợp được thể hiện trong Bảng IIb:

Mục			
1	2	3	4

Bảng IIId: Hợp chất dưới đây được tạo ra từ Ví dụ số 14f sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 7c, bỏ qua bước xử lý ban đầu bằng TFA:



Sơ đồ 8



Thêm n-butyllithi (2,5M trong hexan, 47 mL, 118 mmol) vào dung dịch N-(4-metoxymethyl)-N-metylmetsulfonamit (26,8 g, 117 mmol) trong THF (200 mL) ở -78°C trong 10 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1 giờ.

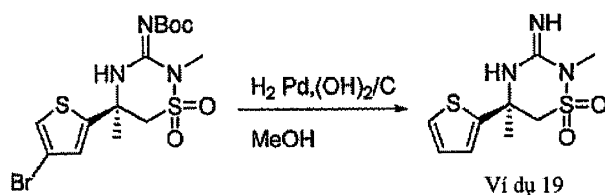
Sau đó, thêm dung dịch (S)-2-metyl-N-(1-(2,4,6-triflophenyl)etyliden)propan-2-sulfinamit (21,6 g, 77,9 mmol, được điều chế từ 2,4,6-trifloroaxetophenon và (S)-2-metyl-2-propansulfinamit theo Sơ đồ 1a, Bước 1) trong THF (150 mL) ở -78°C vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 4 giờ. Sau đó, dừng phản ứng bằng cách pha loãng nhanh với nước (~ 400 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp đến RT, pha loãng tiếp bằng EtOAc và nước muối. Tách các pha, và chiết lớp nước bằng EtOAc (4 lần). Phần hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Phần thô còn lại được đưa qua sắc ký cột (600g silic oxit, 100 mL/phút, 0% đến 60% EtOAc/hexan) thu được (R)-2-((S)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-N-(4-metoxymethyl)-N-metyl-2-(2,4,6-triflophenyl)propan-1-sulfonamit dưới dạng hỗn hợp có tỷ lệ 4:1 với chất đồng phân không đối quang của nó (khối lượng tổng 14,5 g, 37%).

Nguyên liệu này được đưa tiếp qua sắc ký SFC (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 200 bar với 5% MeOH, 55 g/phút, 35°C) tạo ra (R)-2-((S)-1,1-

dimethylethylsulfonamido)-N-(4-metoxibenzyl)-N-metyl-2-(2,4,6-triflophenyl)propan-1-sulfonamit).

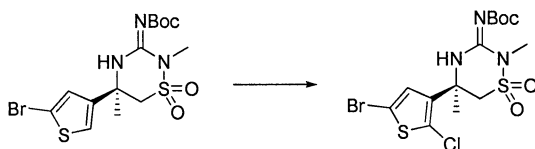
Nguyên liệu trên được xử lý theo Sơ đồ 1a, các bước 4–6 tạo ra hợp chất trong ví dụ 18, dihydro-2,5(R)-dimetyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-2H-1,2,4-thiadiazin-3(4H)-imin-1,1-dioxit. LCMS (điều kiện A): $t_R = 1,45$ phút, $m/e = 308,2$ (M+H).

Sơ đồ 9



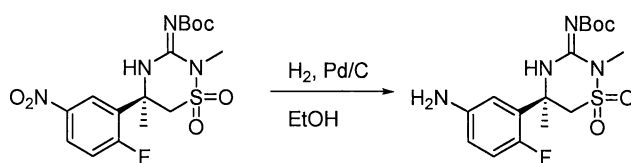
Thêm 20% Pd(OH)₂/C (50% nước) (52 mg, 0,074 mmol) vào dung dịch được khử khí chứa tert-butyl cacbammat (Sơ đồ 3) (348 mg, 0,794 mmol) trong MeOH (10 mL). Bình thốt cổ được làm sạch bằng H₂ và được khuấy ở RT trong quả cầu H₂ trong 2,75 giờ. Thanh lọc hỗn hợp được bằng N₂, lọc qua xelit và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 95:5 CH₂Cl₂:MeOH) tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 19 (69 mg). LCMS (điều kiện A): $t_R = 2,00$ phút, $m/e = 260,1$ (M+H).

Sơ đồ 9a



Thêm N-closucxinimit (0,7 g, 5,5 mmol) vào bromua (Bảng IIb, mục 13) (0,8 g, 1,8 mmol) trong DMF (6 mL). Làm ấm phản ứng đến 60°C và khuấy trong 5 giờ. Thêm etyl axetat vào và rửa hỗn hợp bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra bột trắng mà được tinh chế tiếp bằng sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN: axit formic) tạo thành clothiophen (0,63 g, 1,3 mmol).

Sơ đồ 10

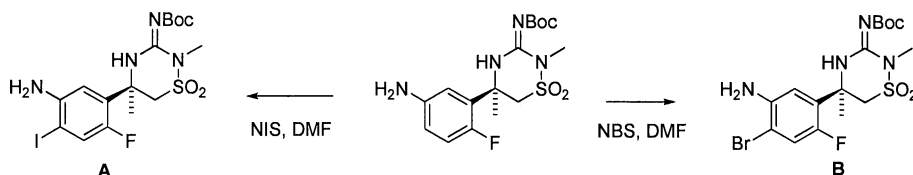


Dung dịch gồm hợp chất nitro (Sơ đồ 3b) (2,50 g, 6,0 mmol) trong EtOH (150 mL) được khử khí bằng cách sục N_2 qua dung dịch trong 3 phút. Dung dịch này được thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 50% H_2O , 698 mg). Hỗn hợp được đặt ở môi trường N_2 . Không khí được hút và được nạp đầy H_2 (3 lần). Khuấy hỗn hợp thu được ở RT trong quả cầu H_2 trong 2 giờ. Hỗn hợp được thanh lọc bằng cách sục N_2 qua nó, lọc qua xelit và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng cách lọc qua đầu nhỏ của cột silica gel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra anilin (2,2g, 97%).

Bảng IV: Các anilin dưới đây được điều chế từ hợp chất nitro tương ứng sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 10.

Mục				
1	2	3	4	5

Sơ đồ 10a

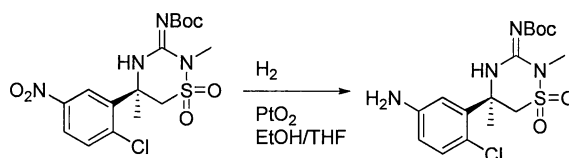


Điều chế iodoanilin A: Thêm NIS (2,52 g, 11,2 mmol) ở $0^\circ C$ vào dung dịch chứa anilin (3,6 g, 9,31 mmol, Sơ đồ 10) trong DMF (40 mL). Sau 60 phút ở $0^\circ C$ và 60 phút ở RT, dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ (chứa nước) bão hòa, chiết bằng EtOAc (3 lần), và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 . Sau khi loại bỏ chất dễ bay hơi

dưới áp suất giảm, phần còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 100:0 đến 70:30 hexan:EtOAc) để thu được iodoanilin (3,2 g, 67%).

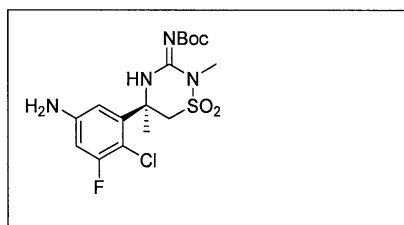
Điều chế Bromoanilin B: Thêm NBS (1,05 g, 6,21 mmol) ở RT vào dung dịch anilin (2,0 g, 5,17 mmol, Sơ đồ 10) trong DMF (21 mL). Sau 30 phút, dừng phản ứng bằng 10% Na₂SO₃ (chứa nước), pha loãng bằng EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ nước bão hòa (2 lần), nước muối (1 lần) và làm khô trên Na₂SO₄. Sau khi loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, phần còn lại (2,57 g) được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 100:0 đến 50:50 hexan:EtOAc) thu được bromoanilin (2,065 g, 86%).

Sơ đồ 11a

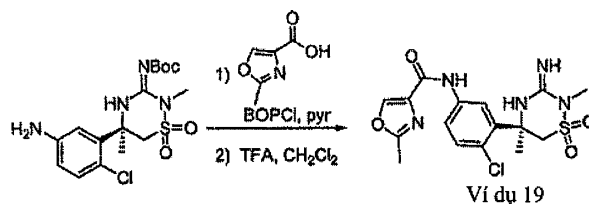


Khử khí dung dịch chứa hợp chất nitro (mục 9, Bảng IIb) (515 mg, 1,19 mmol) trong EtOH:THF 1:1 (24 mL) trong bình áp suất bằng cách sục N₂ qua dung dịch trong 5 phút. Thêm PtO₂ (27 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch này. Bình được đóng kín. Sau đó, bình được hút chân không và được nạp đầy N₂ (3 lần). Sau đó bình được hút chân không và được làm sạch bằng H₂ (3 lần). Bình được tạo áp lại đến 60 psi bằng H₂ và lắc ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau thời gian này, bình được làm sạch bằng N₂. Sau đó, lọc hỗn hợp qua xelit. Loại bỏ dung môi trong chân không để tạo thành anilin (500 mg, 100%).

Bảng IVa: Các hợp chất dưới đây được điều chế từ hợp chất nitro tương ứng (Bảng IIId) theo các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11a:



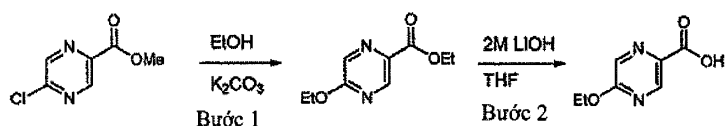
Sơ đồ 11b



Bước 1: Thêm BOPCl (145 mg, 0,57 mmol) vào bình thót cổ có chứa anilin (Sơ đồ 11a) (100 mg, 0,25 mmol) và axit 2-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic (47 mg, 0,37 mmol). Bình thót cổ được bịt kín và được thanh lọc bằng N₂. Thêm pyridin (1,0 mL) vào bình thót cổ này. Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 1 giờ. Sau thời gian này, dung dịch được phân chia thành EtOAc và nước. Lọc hỗn hợp qua xelit để loại bỏ chất rắn. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 65:35 hexan:EtOAc) tạo thành amit (81 mg, 64%).

Bước 2: Thêm TFA (1,5 mL) vào dung dịch chứa amit từ bước 1 (81 mg, 0,16 mmol) trong CH₂Cl₂ (1,5 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch trong chân không để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 20 (83 mg) dưới dạng muối trifloaxetat. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,75 phút, m/e = 412,0 (M+H).

Sơ đồ 11c

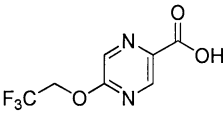
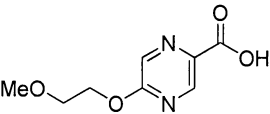
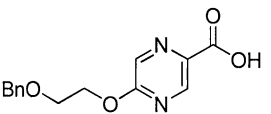
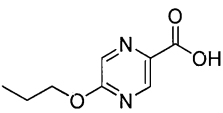
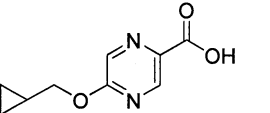
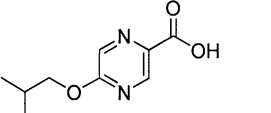
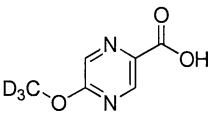


Bước 1: Thêm kali cacbonat (300 mg, 2,18 mmol) vào bột nhão chứa metyl 5-clopyrazin-2-cacboxylat (250 mg, 1,45 mmol) trong EtOH (5 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Phần còn lại được phân chia thành nước và CH₂Cl₂. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc để tạo ra etyl 5-etoxypyrazin-2-cacboxylat (110 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Thêm dung dịch LiOH (2M trong nước, 0,90 mL, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa nguyên liệu từ bước 1 (110 mg, 0,60 mmol) trong THF (3 mL). Khuấy dung dịch ở RT trong 1 giờ. Điều chỉnh dung dịch đến độ pH = 1 sử dụng HCl 1M (chứa

nước). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc tạo ra axit (75 mg, 74%).

Bảng IVb: Các axit pyrazin carboxylic dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11c sử dụng rượu thích hợp ở bước 1. Các sửa đổi của các ví dụ cụ thể được liệt kê trong bảng dưới đây.

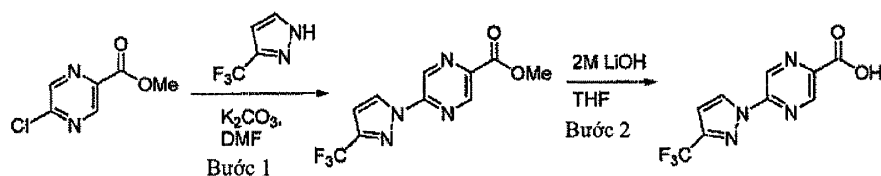
Mục					
1		2 ^a		3 ^b	
4 ^a		5 ^b		6 ^c	
7					

^a Sửa đổi bước 1: ete được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 gradien rửa giải 100:0 đến 70:30 hexan:EtOAc).

^b Sửa đổi bước 1: ete được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (C_{18} gradien rửa giải 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN: axit formic).

^c Sửa đổi bước 2: pyrazin axit được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (C_{18} gradien rửa giải 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN: axit formic).

Sơ đồ 11d

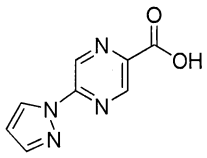
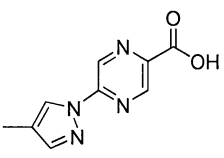


Bước 1: Thêm kali cacbonat (591 mg, 4,35 mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-clopyrazin-2-cacboxylat (500 mg, 2,90 mmol) và 3-(triflometyl)-1H-pyrazol (591 mg, 4,35 mmol) trong DMF (7 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong

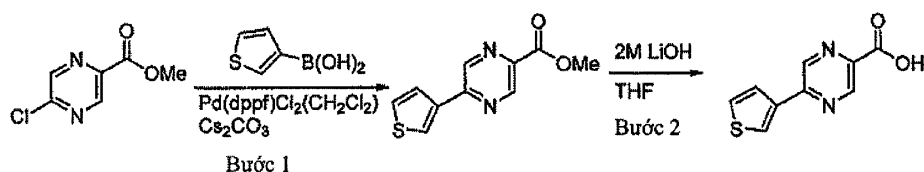
phòng qua đêm. Hỗn hợp được phân chia thành nước và EtOAc và được tách. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc tạo ra biaryl este (560 mg, 71%).

Bước 2: Axit được tạo thành sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11c bước 2.

Bảng IVc: axit pyrazin carboxylic dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11d sử dụng pyrazol thích hợp.

Mục	
 1	 2

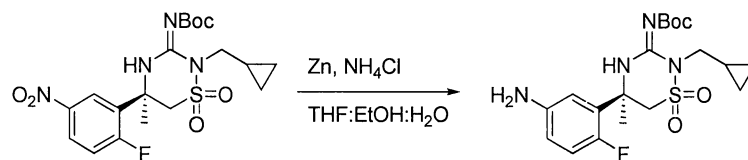
Sơ đồ 11e



Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp khử khí chứa 5-clopyrazin-2-cacboxylat (500 mg, 2,90 mmol), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (237 mg, 0,29 mmol) và axit thiophen-3-ylboronic (445 mg, 3,5 mmol) trong dioxan (10 mL) đến hồi lưu trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Phần còn lại được phân chia thành nước và CH_2Cl_2 và được lọc qua xelit. Chiết lớp nước của dịch lọc bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 gradien rửa giải 100:0 đến 10:90 hexan:EtOAc) tạo thành biaryl este (560 mg, 88%).

Bước 2: Axit được tạo thành bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11c bước 2.

Sơ đồ 11f

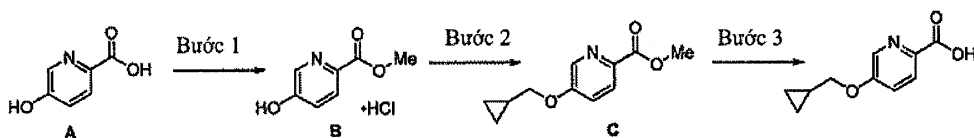


Khử khí dung dịch chứa hợp chất nitro (Bảng IIe, mục 1, 1,70 gram, 3,7 mmol) trong THF:EtOH:H₂O (30 mL, 3:1:0,3) bằng cách sục N₂ qua dung dịch trong 3 phút. Thêm Zn (2,4 g, 37 mmol) và NH₄Cl (996 mg, 18 mmol) vào dung dịch. Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ hồi lưu ở môi trường N₂ trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C₁₈, gradien rửa giải 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 H₂O:MeCN: axit formic). Muối format thu được được phân chia thành EtOAc và NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc tạo ra anilin (847 mg, 54%).

Bảng IVd: Hợp chất sau được điều chế theo các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11f trừ việc chúng được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh SiO₂:

Mục				
1	2	3	4	5

Sơ đồ 11g



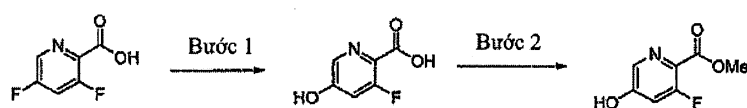
Bước 1: Thêm từng giọt thionyl clorua (6,9 mL, 95 mmol) vào axit 5-hydroxypyridin-2-carboxylic (4,40 g, 32 mmol) được tạo huyền phù trong metanol (77 mL). Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 22 giờ. Sau khi làm

nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra methyl este (5,71 g, 95%).

Bước 2: Thêm kali cacbonat (0,88 g, 6,3 mmol) và xyclopropylmetyl bromua (0,41 mL, 4,2 mmol) vào methyl este (0,40 g, 2,1 mmol) được tạo thành ở bước 1 trong DMF (3 mL). Làm ấm phản ứng đến 65°C và khuấy trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền với EtOAc và được lọc rửa bằng EtOAc. Cô đặc phần lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-50% EtOAc/hex trên 30 phút) tạo ra xyclopropylmetyl ete (0,27 g, 61%).

Bước 3: Thêm LiOH 2N (chứa nước) (1,9 mL, 3,9 mmol) vào sản phẩm của bước 2 (0,27 g, 1,3 mmol) trong THF (2 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. pH được điều chỉnh về pH = 4 sử dụng axit xitric chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra axit carboxylic (0,23 g, 94%).

Sơ đồ 11h

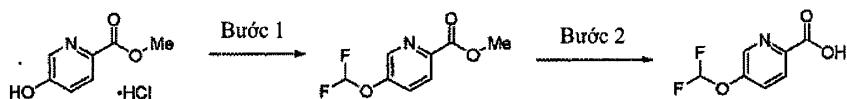


Bước 1: Thêm vào LiOH 2N (chứa nước) vào axit 3,5-diflopyridin-2-carboxylic (3,0 g, 19 mmol) trong THF (30 mL) trong bình phản ứng ống thủy tinh. Phản ứng hỗn hợp được đẩy lại và được làm ấm đến 100°C. Khuấy phản ứng trong 18 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm TFA (5 mL) vào và cô đặc phản ứng trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký pha đảo [C18 (360g) 0,1% axit formic /nước trong 20 phút sau đó là 0-100% 0,1% axit formic/axetonitril//0,1% axit formic /nước] để tạo ra hydroxy pyridin (2,1 g) dưới dạng hỗn hợp của nguyên liệu ban đầu và sản phẩm có tỷ lệ ~ 1:1. Hỗn hợp được dùng trực tiếp.

Bước 2: Thêm thionyl clorua (2,2 mL, 31 mmol) vào hydroxy pyridin được điều chế ở bước trước đó (2,1 g) trong metanol (20 mL). Làm ấm phản ứng đến 70°C và được khuấy trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký pha đảo [C18 (205 g), 0-100% trong

20 phút 0,1% axit formic /axetonitril//0,1% formic axit/nước] tạo ra metyl este (1,0 g, 31% trong 2 bước).

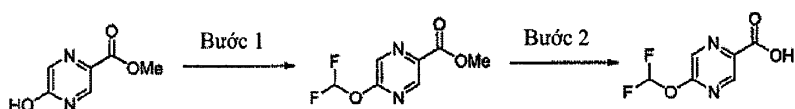
Sơ đồ 11i



Bước 1: Thêm nước (4 mL), kali cacbonat (5,5 g, 40 mmol) và 2-clo-2,2-difloaxetophenon (1,0 g, 5,5 mmol) vào metyl 5-hydroxypicolinat hydroclorua được điều chế ở bước 1 của Sơ đồ 11g (0,21 g, 1,1 mmol) trong thiết bị phản ứng ống thủy tinh trong axetonitril (4 mL). Bình phản ứng được đun lại và được làm ấm đến 80°C. Khuấy phản ứng ở 80°C trong 3 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc rửa hỗn hợp bằng ete. Rửa phần lọc bằng ete. Gom ete đã rửa và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra dầu màu nâu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-40% EtOAc/hex trong 30 phút) để tạo ra ete (0,13 g, 60%).

Bước 2: Sử dụng phương pháp được mô tả trong bước 3 của Sơ đồ 11g, sản phẩm của bước 1 được chuyển hóa thành axit carboxylic.

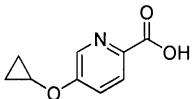
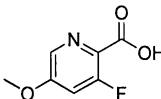
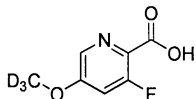
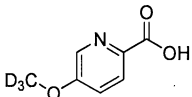
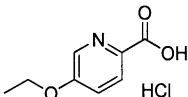
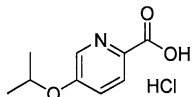
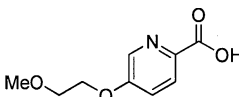
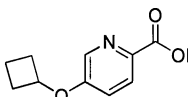
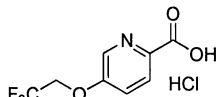
Sơ đồ 11j



Bước 1: Thêm kali cacbonat (5,3 g, 39 mmol) và natri 2-clo-2,2-difluroaxetat (4,0 g, 26 mmol) vào metyl este của axit 5-hydroxypyrazin-2-carboxylic (2,0 g, 13 mmol) trong bình phản ứng ống thủy tinh trong DMF (26 mL). Bình phản ứng được đun lại và được làm nóng đến 100°C. Khuấy phản ứng trong 30 phút và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc rửa phản ứng bằng EtOAc. Cô đặc phần lọc trong chân không. Phần còn lại được cho vào EtOAc và rửa bằng nước muối. Lọc hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-40% EtOAc/hex) thu được metyl-5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxylat (0,09 g, 0,46 mmol) (0,40 g, 20%).

Bước 2: Thêm HCl 3N (chứa nước) vào sản phẩm của bước 1 (0,09 g, 0,46 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong lọ vi sóng được bịt kín đến 100°C trong 2 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không để tạo ra axit carboxylic (0,88 g, 100%).

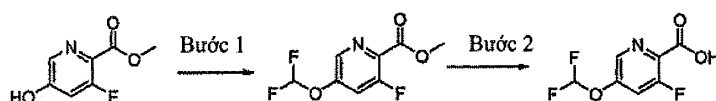
Bảng IVf: Các axit pyridin carboxylic dưới đây được điều chế từ sản phẩm trung gian B, Sơ đồ 11g hoặc hydroxypyridin từ Sơ đồ 11h sử dụng điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 11g bước 2 và 3. Các thay đổi về điều kiện thử nghiệm được lưu ý bên dưới bảng.

Mục		Mục		Mục	
1 ^a		2 ^b		3 ^b	
4 ^b		5 ^{c, g}		6 ^{c, g}	
7 ^f		8 ^d		9 ^e	

Điều kiện alkyl hóa: a: Cs₂CO₃, NaI, 150°C, 7 giờ; b: rt; c: 45°C; d: 100°C; e: 130°C, vi sóng, 1 giờ; f: 70°C.

Điều kiện thủy phân: g: xem Sơ đồ 11j, bước 2.

Sơ đồ 11k

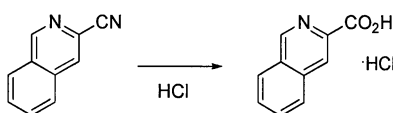


Bước 1: Thêm kali cacbonat (5,5 g, 40 mmol) và 2-clo-2,2-difloaxetophenon vào hydroxypyridin được điều chế trong Sơ đồ 11h (0,19 g, 1,1 mmol) trong axetonitril (4 mL) và nước (4 mL). Ống phản ứng thủy tính được bịt kín và được làm ấm đến 80°C. Sau 3,5 giờ, làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc rửa bằng EtOAc. Chiết phần lọc bằng ete. Rửa lớp ete gom lại bằng nước và nước muối, làm khô

(MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex trong 30 phút) để tạo ra sản phẩm (0,15 g, 60%).

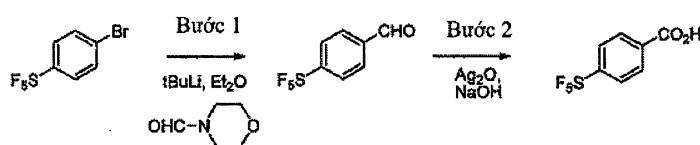
Bước 2: Sản phẩm của bước 1 được chuyển hóa thành axit carboxylic sử dụng điều kiện được tìm thấy ở bước 3 của Sơ đồ 11g.

Sơ đồ 11l



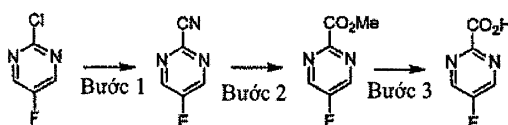
3-Xyanoisoquinolin (1,047 g, 6,79 mmol) được tạo huyền phù trong HCl 6M (chứa nước) (50 mL) và được cho hồi lưu ở 95°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng xuống RT, và chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để tạo ra axit carboxylic (2,07 g) được sử dụng luôn.

Sơ đồ 11m



Thu được axit 4-pentafluorophenyl benzoic trong hai bước từ 4-bromophenyl sulfurpentafluorua theo phương pháp nêu trong tài liệu của Zarantonello et al., *J. Fluor. Chem.* 2007, 128, 1449-1453.

Sơ đồ 11n



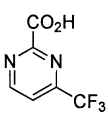
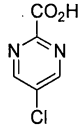
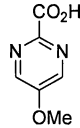
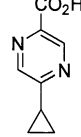
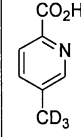
Bước 1: Thêm DMA (8 mL), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,544 g, 0,6 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (0,67 g, 1,2 mmol), kẽm xyanua (1,15 g, 9,8 mmol), và bụi kẽm (0,237 g, 3,62 mmol) vào 2-clo-5-flopyrimidin (2 g, 15 mmol) trong bình thót cổ đáy tròn 250-mL. Bình thót cổ được đầy lại, được xối nitơ, và được khuấy trong 2,5 giờ ở 100°C. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và rửa bằng DCM. Phần lọc được rót vào nước và chiết bằng DCM.

Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nitril (0,58 g, 31%).

Bước 2: Thêm 5 mL HCl đậm đặc vào hợp chất nitril được điều chế ở bước 1 (0,51 g, 4,14 mmol) khuấy trong 5 mL MeOH. Phản ứng được điều chỉnh cho vừa với bộ phận ngưng tụ hồi lưu và được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit hóa hỗn hợp đến pH = 4 sử dụng HCl 1N (chứa nước) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra metyl este (0,256 g, 40%).

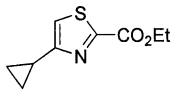
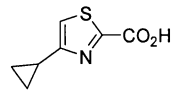
Bước 3: Thêm vào LiOH hydrat (0,272 g, 4,04 mmol) vào hợp chất metyl este được điều chế ở bước 2 (0,256 g, 1,64 mmol) trong 6 mL THF: H_2O : MeOH tỷ lệ 1:1:1, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit hóa phản ứng đến độ pH = 4 sử dụng HCl 1N (chứa nước) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra axit carboxylic (0,136 g, 58%).

Bảng IVg: Axit dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11n sử dụng aryl clorua thích hợp (mục 1-3) hoặc bromua (mục 4 và 5):

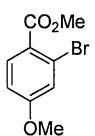
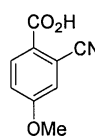
Mục									
1		2		3		4		5	

Bảng IVh: Axit dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11n, Bước 3:

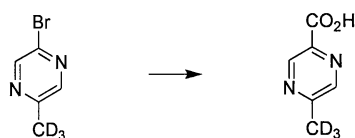
Mục	Nguyên liệu ban đầu	Axit
-----	---------------------	------

1		
---	---	---

Bảng IVi: Axit dưới đây được tạo ra theo các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11n, sử dụng Bước 1 và sau đó Bước 3, bỏ qua Bước 2:

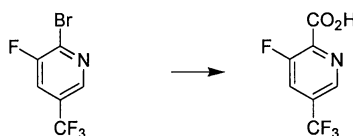
Mục	Nguyên liệu ban đầu	Axit
1		

Sơ đồ 11o

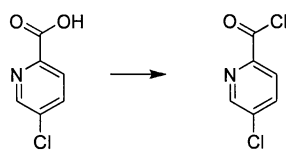


Thêm từ từ *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,14 mL, 2,85 mmol) vào 2-bromo-5-(methyl-D₃)-pyrazin (400 mg, 2,27 mmol) khuấy trong 8 mL THF khan ở -78°C trong môi trường N₂. Khuấy phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ này, sau đó cacbon dioxit được sục qua dung dịch trong 15 phút qua kim thông. Loại bỏ bể làm lạnh và để phản ứng về nhiệt độ trong phòng từ từ trong 1 giờ. Sau đó thêm nước vào và chiết phản ứng bằng etyl axetat. Chất hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄), và cô đặc trong chân không để tạo ra dầu (120 mg, 38%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Axit 3-flu-5-(triflometyl)picolinic được điều chế từ 2-bromo-3-flu-5-(triflometyl)pyridin sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên trong Sơ đồ 11o.



Sơ đồ 11p

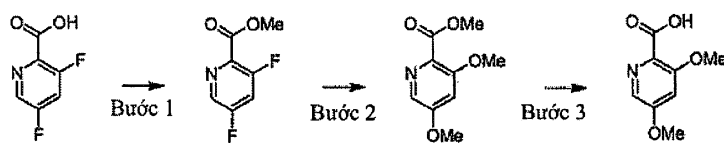


Thêm từ từ từng giọt oxalyl clorua (0,48 mL, 5,7 mmol) vào axit 5-clopicolinic (0,3 g, 1,9 mmol) khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 mL THF và 1 giọt DMF. Quan sát thấy khí thoát ra mãnh liệt. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó cô đến khô trong chân không và sản phẩm được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bảng IVj: Axit clorua dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11p từ axit carboxylic thích hợp.

Mục	
1	2

Sơ đồ 11q

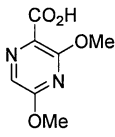
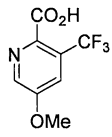


Bước 1: Thêm từ từ từng giọt trimethylsilyldiazometan (2,0M trong hexan, 15,1 mmol, 7,5 mL) vào axit 3,5-diflopyridin-2-carboxylic (2 g, 12,6 mmol) khuấy trong 20 mL toluen:MeOH có tỷ lệ 4:1 ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong 30 phút, và sau đó cô đến khô trong chân không và sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

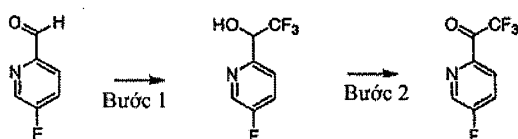
Bước 2: Thêm 25% khối lượng natri metoxit trong metanol (3,4 g natri metoxit, 13,6 g dung dịch, 63 mmol) vào metyl este được điều chế ở bước 1 (1,09 g, 6,3 mmol) khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 mL MeOH trong bình 350-mL được đậy kín. Phản ứng được sục nitơ, đậy kín, và khuấy 16 giờ trong bể dầu ở 100°C. Ngày tiếp theo, làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và axit hóa đến độ pH = 4 sử dụng HCl 1N. Chiết dung dịch bằng EtOAc:THF tỷ lệ 1:1 (250 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-60% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra hợp chất bis-metoxymong muốn (0,53 g, 43%).

Bước 3: Metyl este được chuyển hóa thành axit carboxylic sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11n, Bước 3.

Bảng IVk: Axit dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11q sử dụng aryl clorua thích hợp:

Mục	
 1	 2

Sơ đồ 11r

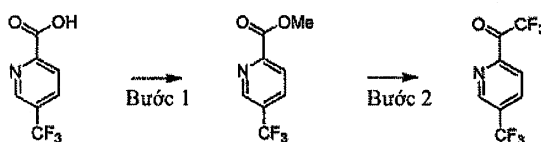


Bước 1: Thêm từ từ (triflometyl)-trimetylsilan (2,67 g, 18,78 mmol) vào 2-flu-5-formylpyridin (1,57 g, 12,55 mmol) khuấy trong THF khan (20 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 15 phút, và sau đó thêm từ từ từng giọt tetrabutylamoni florua (1,0M trong THF, 31,38 mL, 31,38 mmol) vào, khi đó loại bỏ bể đá, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (tổng thời gian phản ứng là 16 giờ). Sau đó, rót phản ứng vào nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp

được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triflometyl (2,01 g, 82%).

Bước 2: Thêm Dess-Martin periodinan (2,63 g, 6,14 mmol) vào rượu triflometylic được điều chế ở bước 1 (1 g, 5,12 mmol) khuấy trong DCM khan (20 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (tổng thời gian phản ứng 16 giờ). Thêm hexan vào khi kết tủa được tạo ra. Lọc chất rắn và rửa bằng DCM. Lấy phần lọc và rót vào natri bicacbonat chứa nước bão hòa và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra sản phẩm triflometyl keton (0,453 g, 46%).

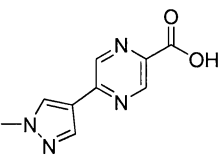
Sơ đồ 11s



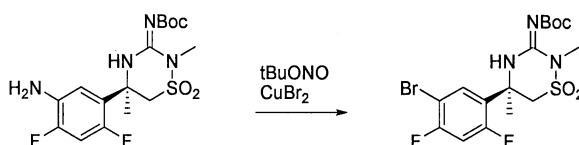
Bước 1: Chuyển hóa axit carboxylic (1,5 g, 7,84 mmol) thành methyl este sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11q, bước 1. Làm bay hơi phản ứng thô đến khô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hexan trong 20 phút, 30-40% EtOAc/hexan từ 20-30 phút) tạo ra sản phẩm methyl este dưới dạng chất rắn (1,02 g, 63%).

Bước 2: Thêm từ từ tetrabutylamoni florua (1,0M trong THF, 25 μL , 0,024 mmol) vào hỗn hợp chứa methyl 5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat được điều chế ở trên (0,2 g, 0,97 mmol) và (triflometyl)trimetylsilan (0,173 g, 1,22 mmol) khuấy ở -78°C trong pentant (3 mL) trong môi trường nitơ. Phản ứng được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm (tổng thời gian phản ứng là 16 giờ). Sau đó, thêm HCl 2N vào, và khuấy mạnh hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chiết dung dịch bằng DCM. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hexan trong 20 phút) tạo ra sản phẩm triflometyl keton (0,084 g, 35%).

Bảng IVI: Axit pyrazin carboxylic dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11e.

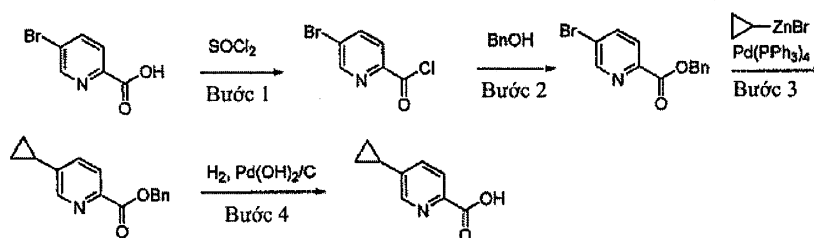
Mục	
1	

Sơ đồ 11t



Ống vi sóng lớn lần lượt được nạp MeCN (9 mL), tert-butyl nitrit (0,15 mL, 1,2 mmol), và đồng (II) bromua (0,331 g, 1,48 mmol). Ống được bịt kín bằng cách ép thành nếp và được nhúng trong bể dầu ở 60°C. Thêm dung dịch chứa 1,1-dimethylethyl [5(R)-(5-amino-2,4-difluorophenyl)dihydro-2,5-dimethyl-1,1-dioxido-2H-1,2,4-thiadiazin-3(4H)-ylidene]cyclohexanecarboxylate (Bảng IV, Mục 2, 500 mg, 1,24 mmol) trong MeCN (3 mL) vào hỗn hợp màu xanh đen thu được qua ống tiêm trong ~ 2 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy phản ứng ở 60°C trong 20 phút. Sau đó, làm nguội phản ứng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua xelit. Pha loãng phần lọc bằng nước và EtOAc. Tách các pha và chiết lớp nước 2 lần bằng EtOAc. Phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô. Mẫu thô được đưa qua sắc ký cột (80 g silic oxit, 60 mL/phút, 0% đến 50% EtOAc/hexan) thu được sản phẩm 1,1-dimethylethyl [5(R)-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)dihydro-2,5-dimethyl-1,1-dioxido-2H-1,2,4-thiadiazin-3(4H)-ylidene]cyclohexanecarboxylate (0,30 g, 52%).

Sơ đồ 11u



Bước 1: Thêm thionyl clorua (11 mL, 150 mmol) vào huyền phù chứa axit 5-bromopicolinic (20,2 g, 100 mmol) trong 200 mL toluen. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó gia nhiệt hồi lưu trong 30 phút. Làm nguội dung dịch thu được xuống nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Sản phẩm thô 5-bromopicolinoyl clorua được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

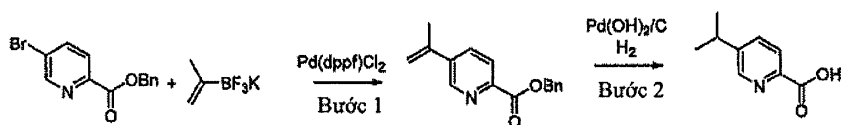
Bước 2: Sau khi bổ sung THF (200 mL) và Et₃N (42 mL) vào phần còn lại ở trên, hỗn hợp được làm nguội trên bể đá-nước. Rượu benzylic (31,1 mL, 300 mmol) được thêm vào từ từ. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm.

Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete, rửa bằng NaHCO₃(chứa nước) bão hòa, H₂O, nước muối và sau đó làm khô (MgSO₄). Sau khi cô đặc và kết tinh thu được sản phẩm benzyl 5-bromopicolinat (20,6 g) mong muốn.

Bước 3: Thêm Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) trong N₂ vào dung dịch chứa benzyl 5-bromopicolinat (876 mg, 3,0 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi bổ sung dung dịch xyclopropyl kẽm bromua trong THF (0,5M, 10 mL), hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng NH₄Cl (chứa nước) bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃(chứa nước) bão hòa, nước muối, và làm khô (MgSO₄). Thu được sản phẩm benzyl 5-xyclopropylpicolinat (510 mg) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-15% EtOAc/Hex, sau đó bằng 15% EtOAc/Hex).

Bước 4: Thêm 20% Pd(OH)₂/C (100 mg) vào dung dịch benzyl 5-xyclopropylpicolinat trong MeOH (15 mL). Tiến hành phản ứng thủy phân với H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong quả cầu H₂. Thu được sản phẩm axit 5-xyclopropylpicolinic (305 mg) sau khi lọc và cô đặc.

Sơ đồ 11v

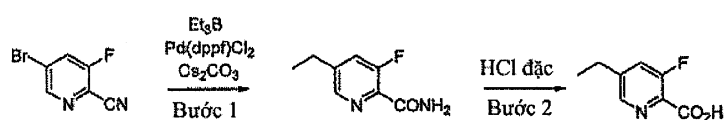


Bước 1: Khử khí hỗn hợp chứa benzyl 5-bromopicolinat (2,92 g, 10 mmol), kali isopropenyl trifloborat (3,05 g, 21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (445 mg, 0,54 mmol), và Et₃N

(1,4 mL) trong rượu isopropylic (20 mL) bằng N_2 và gia nhiệt ở $80^\circ C$ trong 7 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O , 5% axit xitric, $NaHCO_3$ (chứa nước) bão hòa và nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và cô. Thu được sản phẩm benzyl 5-isopropenylpicolinat (1,27 g) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-16% EtOAc/Hex).

Bước 2: Dung dịch benzyl 5-isopropenylpicolinat (1,27 g, 5 mmol) trong MeOH (25 mL) được đưa vào hydro hóa với 20% $Pd(OH)_2/C$ (200 mg) với quả cầu H_2 trong 2 giờ. Thu được sản phẩm axit 5-isopropenylpicolinic (780 mg) bằng cách lọc và cô đặc.

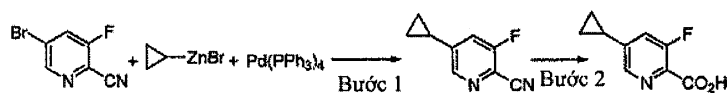
Sơ đồ 11w



Bước 1: Khử khí hỗn hợp chứa 5-bromo-3-flopicolinonitril (1,0 g, 5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0,1 mmol) và xesi cacbonat (3,26, 10 mmol) trong THF (20 mL) bằng N_2 . Sau khi bổ sung dung dịch trietylboran (1,0M THF, 10 mL), gia nhiệt hỗn hợp ở $65^\circ C$ trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm lạnh tiếp trong bể đá. Thêm dung dịch NaOH (1,2 g) trong 20 mL H_2O , sau đó là H_2O_2 (30% nước 7 mL) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở $0^\circ C$ trong 30 phút và chiết bằng ete (4 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô ($MgSO_4$), và cô. Thu được sản phẩm 5-etyl-3-flopicolinamit (370 mg) từ sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-40% EtOAc/Hex).

Bước 2: Gia nhiệt hỗn hợp chứa amit (475 mg, 2,8 mmol) trong 10 mL HCl đặc ở hồi lưu trong 5 giờ. Cô hỗn hợp và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm axit 5-etyl-3-flopicolinic.

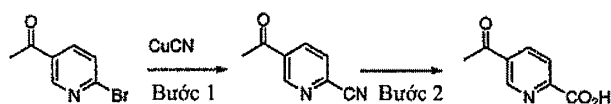
Sơ đồ 11x



Bước 1: Thêm xyclopropyl kẽm bromua (0,5M, 10 mL) trong môi trường N₂ vào dung dịch chứa 5-bromo-3-flopicolinonitril (603 mg, 3,0 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) trong 10 mL THF. Sau khi được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ, làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và dùng bằng NH₄Cl (chứa nước) bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 lần) và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa và nước muối, làm khô (MgSO₄), và cô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-8% EtOAc/Hex) để tạo thành 5-xyclopropyl-3-flopicolinonitril (406 mg).

Bước 2: Gia nhiệt sản phẩm của bước 1 ở hồi lưu trong 10 mL HCl đặc qua đêm. Sau khi hàm lượng, rửa sản phẩm axit 5-xyclopropyl-3-flopicolinic rắn (400 mg) bằng nước lạnh và làm khô trong chân không.

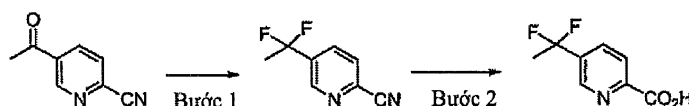
Sơ đồ 11y



Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp chứa 1-(6-bromopyridin-3-yl)etanon (200 mg, 1,0 mmol) và CuCN (179 mg, 2,0 mmol) trong DMF khan (5 mL) ở 110°C trong 18 giờ trong môi trường N₂. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Sau khi bổ sung EtOAc và lọc, chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa, nước muối, và sau đó làm khô (MgSO₄) và cô. Thu được sản phẩm 5-axetylpicolinonitril (120 mg) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-20% EtOAc/Hex).

Bước 2: Gia nhiệt 5-axetylpicolinonitril (146 mg, 1,0 mmol) trong 5 mL HCl đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô axit 5-axetylpicolinic được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

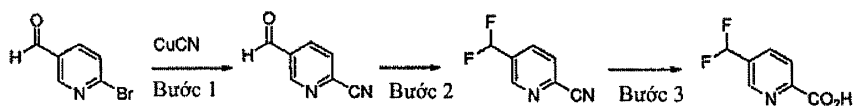
Sơ đồ 11z



Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-axetylpicolinonitril (146 mg, 1,0 mmol) và Deoxo-Fluor™ (1,0 mL, 50% trong toluen) ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường N₂. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa, và nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-15% EtOAc/Hex) tạo ra 5-(1,1-difloetyl)picolinonitril (120 mg).

Bước 2: Gia nhiệt 5-(1,1-difloetyl)picolinonitril (120 mg, 0,71 mmol) trong 9 mL HCl đặc ở 110°C trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Thêm diisopropyletylamin (2 mL) vào phần cạn thu được và cô hỗn hợp. Phần còn lại được làm khô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Sơ đồ 11aa

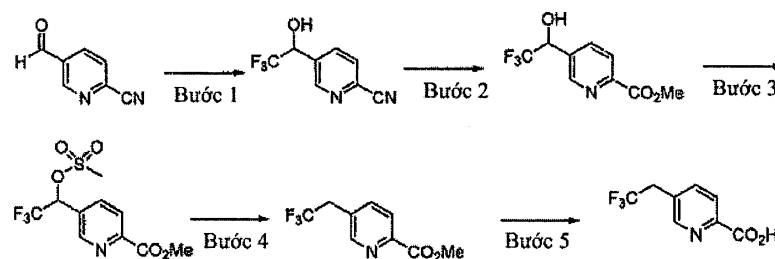


Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp chứa 6-bromonicotinaldehyt (11,2 g, 60 mmol) và CuCN (8,06 g, 90 mmol) trong DMF (100 mL) ở 120°C trong 3 giờ trong N₂. Làm nguội hỗn hợp xuống rt và pha loãng bằng EtOAc và lọc qua tấm xelit. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối và sau đó làm khô (MgSO₄) và cô. Thu được sản phẩm 5-formylpicolinonitril (4,55 g) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-20% EtOAc/Hex).

Bước 2: Khuấy hỗn hợp chứa 5-formylpicolinonitril (132 mg, 1,0 mmol) và Deoxo-Fluor® (1,0 mL, 50% trong toluen) ở nhiệt độ trong phòng 16 giờ. Sau khi pha loãng bằng DCM, rửa dung dịch bằng NaHCO₃ bão hòa, nước muối, sau đó làm khô (MgSO₄) và cô. Thu được sản phẩm 5-(difluorometyl)picolinonitril (118 mg) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-10% EtOAc/Hex).

Bước 3: Gia nhiệt 5-(difluorometyl)picolinonitril (118 mg, 0,75 mmol) trong 9 mL HCl đặc ở 110°C trong 2,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp, cô và xử lý bằng diisopropyletylamin (2 mL). Hỗn hợp được cô đặc lại và làm khô trong chân không để thu được axit 5-(difluorometyl)picolinic và được sử dụng không cần tinh chế.

Sơ đồ 11ab



Bước 1: Thêm dung dịch trimetyl(triflometyl)silan (1,62 g, 114 mmol) vào dung dịch -78°C chứa 5-formylpicolinonitril (1,0 g, 7,58 mmol) và tetrabutylamoni triphenyldiflosilicat (4,9 g, 9,10 mmol) trong 60 mL THF. Khuấy hỗn hợp trong 20 phút ở -78°C . Sau đó, bể làm nguội được thay bằng bể nước đá. Sau khi khuấy trong 30 phút nữa, dừng phản ứng bằng NH_4Cl (chứa nước) bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, nước muối, sau đó làm khô (MgSO_4) và cô. Thu được sản phẩm 5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)picolinonitril (600 mg) bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-40% EtOAc/Hex).

Bước 2: Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)picolinonitril (202 mg, 1,0 mmol), HCl đặc (0,5 mL) và H_2SO_4 đặc (0,25 mL) trong 10 mL MeOH khan ở nhiệt độ hồi lưu trong 19 giờ. Cô dung dịch và trung hòa bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa. Chiết bằng EtOAc sau đó cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-45% EtOAc/Hex) tạo ra metyl 5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)picolinat (76 mg).

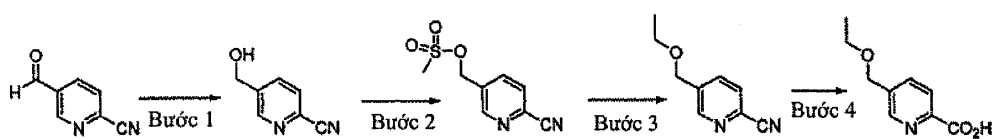
Bước 3: Thêm trietylamin (0,22 mL), sau đó là dung dịch metansulfonyl clorua (45 mg, 0,39 mmol) trong 1 mL DCM vào dung dịch metyl 5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)picolinat (76 mg, 0,32 mmol) trong 3 mL DCM. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và sau đó pha loãng bằng DCM. Rửa dung dịch bằng 5% axit xitric và NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, làm khô (MgSO_4), và cô. Sản phẩm metyl 5-(2,2,2-triflo-1-(metylsulfonyloxy)etyl)picolinat (95 mg) được tinh chế bằng sắc ký.

Bước 4: Thêm 10% Pd/C (45 mg) vào dung dịch metyl 5-(2,2,2-triflo-1-(metylsulfonyloxy)etyl)picolinat (95 mg, 0,3 mmol) trong 5 mL MeOH. Tiến hành hydro hóa với 1 atm H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, dịch lọc được cô. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và được rửa bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, và nước muối. Dung dịch được làm khô

(MgSO₄) và được cô để thu được metyl 5-(2,2,2-trifloetyl)picolinat mà được dùng không cần tinh chế.

Bước 5: Khuấy hỗn hợp chứa metyl 5-(2,2,2-trifloetyl)picolinat (57 mg, 0,26 mmol) và LiOH (12,5 mg, 0,52 mmol) trong 6 mL MeOH/nước (5:1) ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng 5% axit xitric, và sau đó cô. Phần còn lại được chiết bằng DCM (4 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Sau khi cô đặc, sản phẩm axit 5-(2,2,2-trifloetyl)picolinic được làm khô trong chân không và được dùng không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 11ac



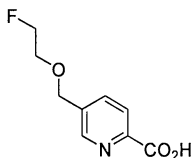
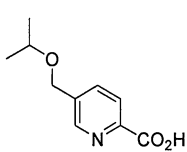
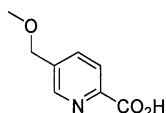
Bước 1: Thêm NaBH₄ (140 mg, 3,71 mmol) vào dung dịch 0°C chứa 5-formylpicolinonitril (490 mg, 3,71 mmol) trong 15 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và dừng phản ứng bằng 5% axit xitric. Sau khi loại bỏ phần lớn MeOH bằng cách cô đặc, phần còn lại được phân chia thành DCM và NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (10 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Thu được sản phẩm 5-(hydroxymetyl)picolinonitril (431 mg) bằng cách cô đặc trong chân không.

Bước 2: Thêm diisopropyletylamin (3,2 mL), sau đó là dung dịch metansulfonyl clorua (1,49g, 13,0 mmol) trong 20 mL DCM ở 0°C vào dung dịch 5-(hydroxymetyl)picolinonitril (1,59 g, 11,9 mmol) trong 80 mL DCM. Khuấy dung dịch ở 0°C trong 40 phút và rửa bằng 5% axit xitric, NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa và nước muối. Sau khi cô đặc, tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-30% EtOAc/Hex) tạo thành (6-xyanopyridin-3-yl)metyl metansulfonat (2,33 g).

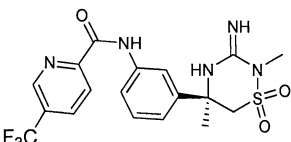
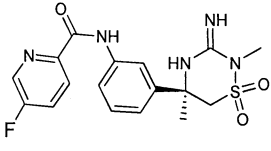
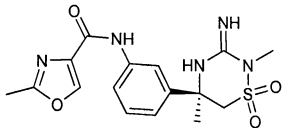
Bước 3: Gia nhiệt (6-xyanopyridin-3-yl)metyl metansulfonat (199 mg, 0,94 mmol) trong 2 mL EtOH khan ở 85°C trong ống bịt kín trong 3,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-25% EtOAc/Hex) tạo thành 5-(etoxymetyl)picolinonitril (104 mg).

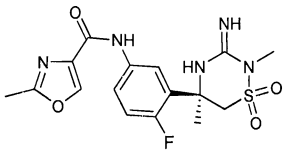
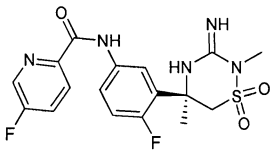
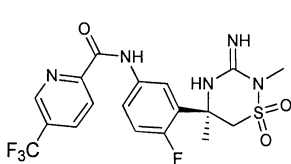
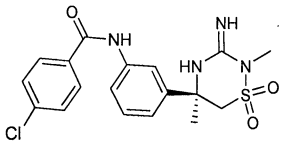
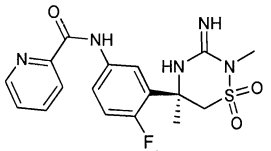
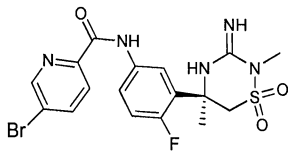
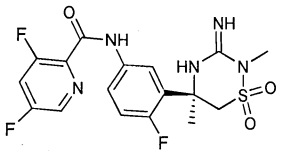
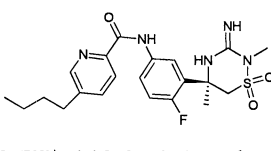
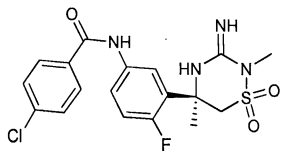
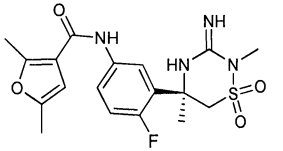
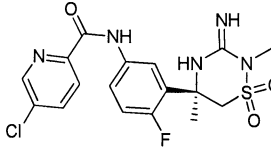
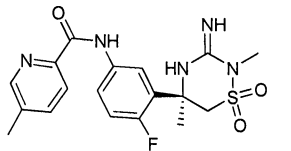
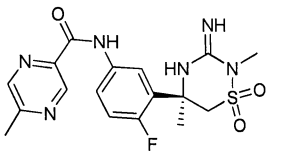
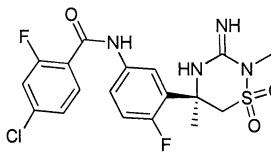
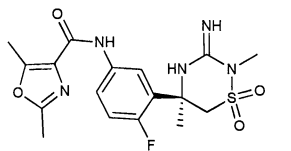
Bước 4: Gia nhiệt dung dịch 5-(etoxymetyl)picolinonitril (104 mg) trong 10 mL HCl đặc đến nhiệt độ hồi lưu trong 3,5 giờ. Sau khi cô đặc, thêm diisopropyletylamin (3mL) vào phần còn lại. Cô đặc hỗn hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm axit 5-(etoxymetyl)picolinic được dùng không cần tinh chế thêm.

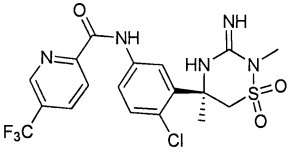
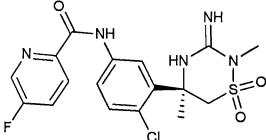
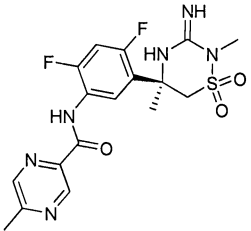
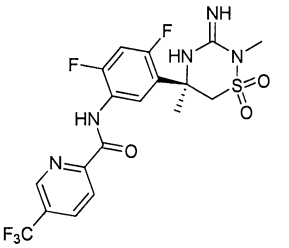
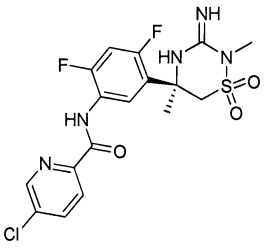
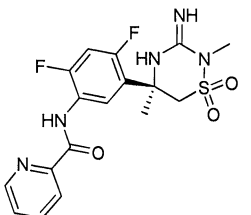
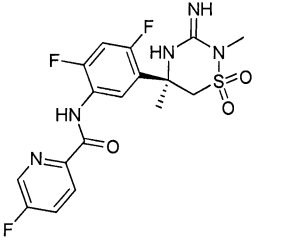
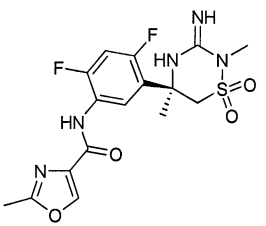
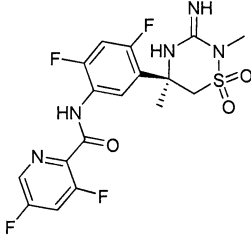
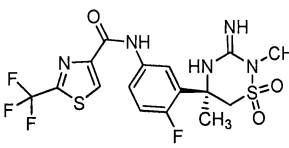
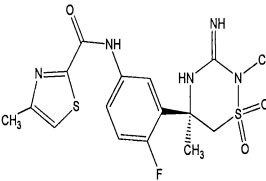
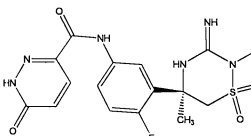
Bảng IVm: Các axit dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự được bộc lộ trong Sơ đồ 11ac, thay thế rượu thích hợp ở bước 3.

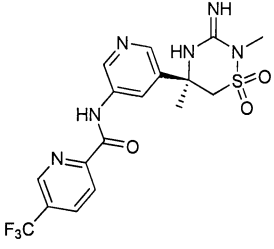
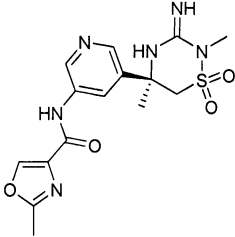
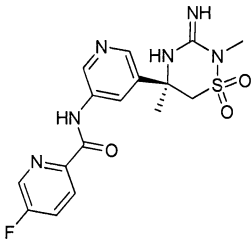
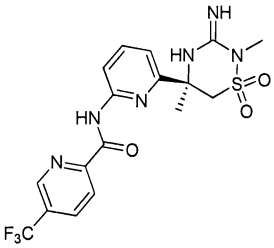
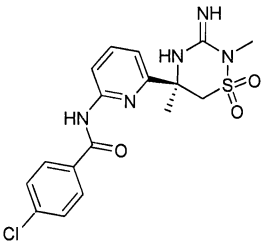
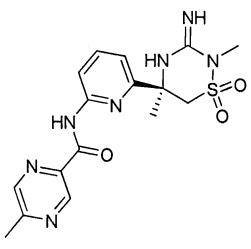
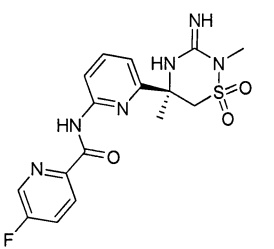
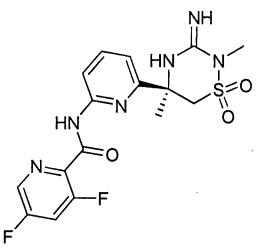
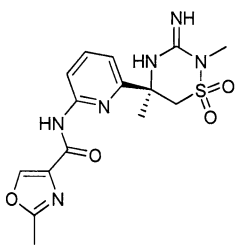
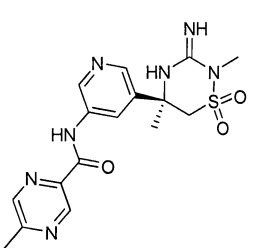
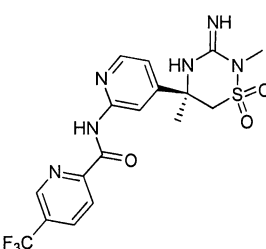
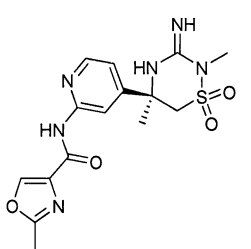
Mục		
		
1	2	3

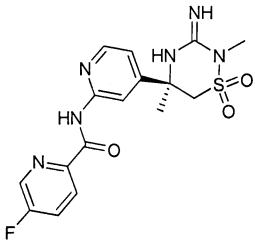
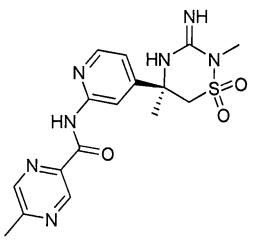
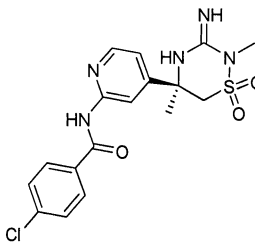
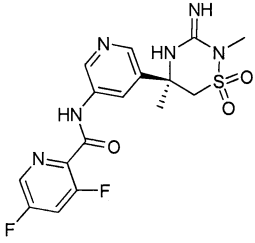
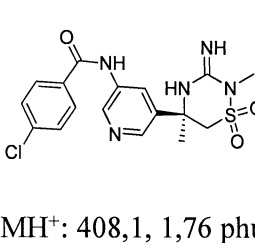
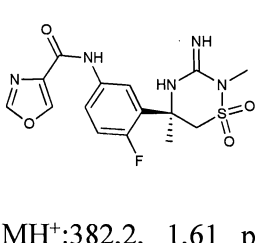
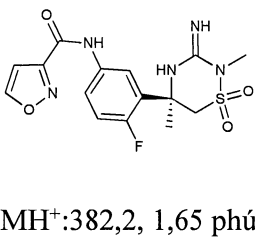
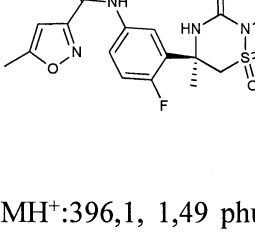
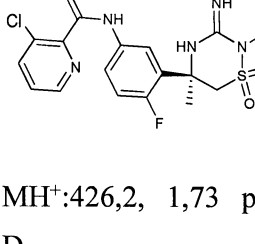
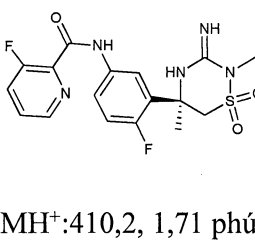
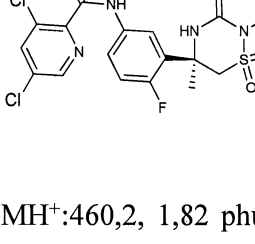
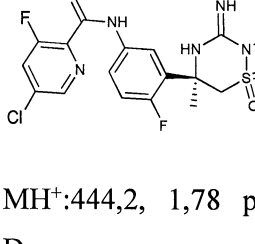
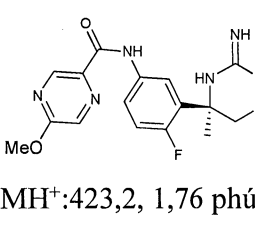
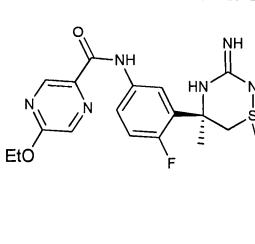
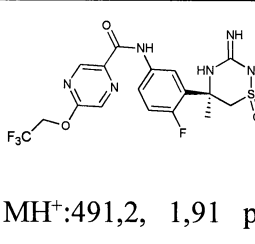
Bảng V: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b sử dụng aryl amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ					
(Dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH ⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)					
21		22		23	
	MH ⁺ : 442, 1,89 phút, D		MH ⁺ : 392, 1,76 phút, D		MH ⁺ : 378, 1,64 phút, D

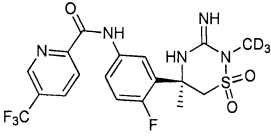
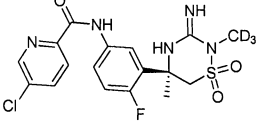
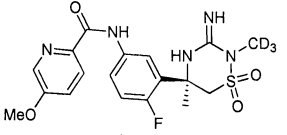
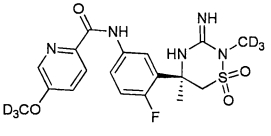
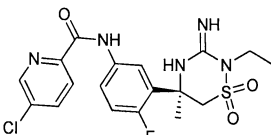
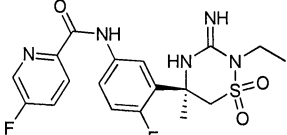
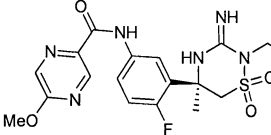
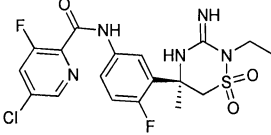
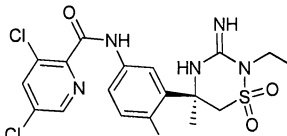
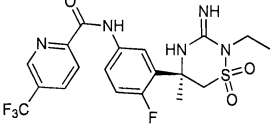
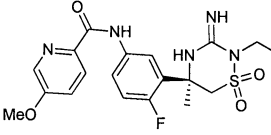
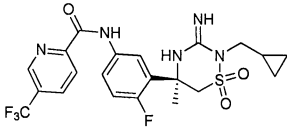
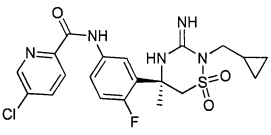
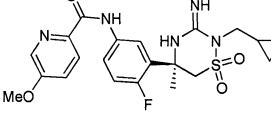
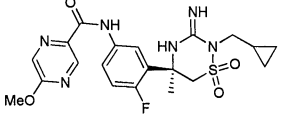
24		25		26	
	MH ⁺ : 396,0, 1,69 phút, D		MH ⁺ : 410,0, 1,79 phút, D		MH ⁺ : 460,0, 1,90 phút, D
27		28		29	
	MH ⁺ : 407, 1,86 phút, D		MH ⁺ : 392, 1,76 phút, D		MH ⁺ : 470,0, 1,87 phút, D
30		31		32	
	MH ⁺ : 428, 1,76 phút, D		MH ⁺ : 448,2, 2,02 phút, D		MH ⁺ : 426, 1,88 phút, D
33		34		35	
	MH ⁺ : 409,2, 1,68 phút, D		MH ⁺ : 426,2, 3,25 phút, A		MH ⁺ : 406,2, 1,8 phút, D
36		37		38	
	MH ⁺ : 407,2, 1,71 phút, D		MH ⁺ : 444, 1,86 phút, D		MH ⁺ : 410,2, 1,78 phút, D

39	 MH⁺: 476,0, 1,91 phút, D	40	 MH⁺: 426,0, 1,83 phút, D	40a	 MH⁺: 425,1, 1,91 phút, B
40b	 MH⁺: 478, 2,25 phút, B	40c	 MH⁺: 443,9, 2,18 phút, B	40d	 MH⁺: 410,2, 2,02 phút, B
40e	 MH⁺: 428, 2,06 phút, B	40f	 MH⁺: 414,1, 1,86 phút, B	40g	 MH⁺: 446,0, 2,01 phút, B
40h	 MH⁺: 466,2, 1,84 phút, D	40i	 MH⁺: 412,2, 1,77 phút, D	40j	 MH⁺: 409,3, 1,55 phút, D

40k		40l		40m	
	MH ⁺ : 443,1, 1,94 phút, B		MH ⁺ : 379,1, 1,49 phút, B		MH ⁺ : 393, 1,73 phút, B
40n		40o		40p	
	MH ⁺ : 443,1, 2,07 phút, B		MH ⁺ : 408,1, 2,03 phút, B		MH ⁺ : 390,2, 1,66 phút, B
40q		40r		40s	
	MH ⁺ : 393,1, 1,86 phút, B		MH ⁺ : 411,1, 1,79 phút, B		MH ⁺ : 379,2, 1,64 phút, B
40t		40u		40v	
	MH ⁺ : 390,1, 1,46 phút, B		MH ⁺ : 443,0, 1,94 phút, B		MH ⁺ : 379,1, 1,55 phút, B

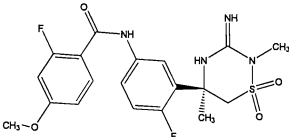
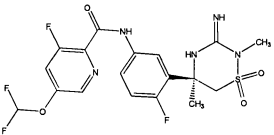
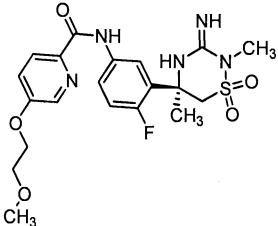
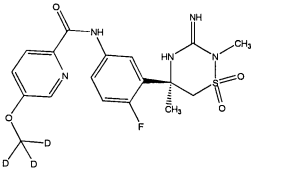
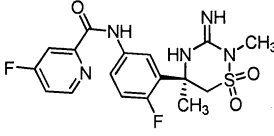
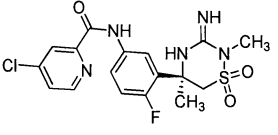
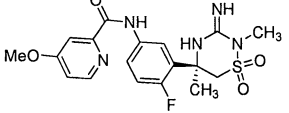
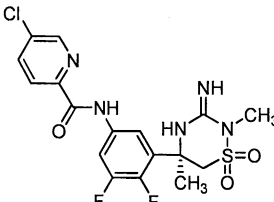
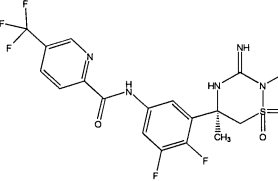
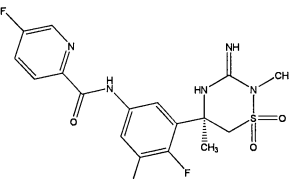
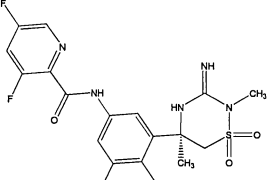
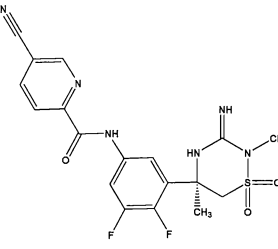
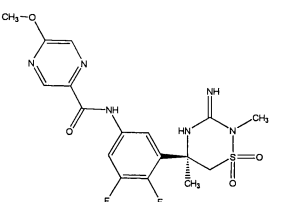
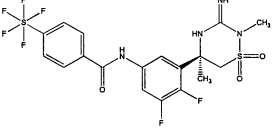
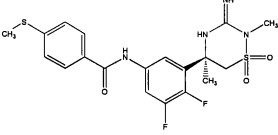
40w		40x		40y	
	MH ⁺ : 393,1, 1,77 phút, D		MH ⁺ : 390,2, 1,53 phút, B		MH ⁺ : 408,0, 1,85 phút, B
40z		40aa		40ab	
	MH ⁺ : 411,0, 1,69 phút, B		MH ⁺ : 408,1, 1,76 phút, B		MH ⁺ :382,2, 1,61 phút, D
40ac		40ad		40ae	
	MH ⁺ :382,2, 1,65 phút, D		MH ⁺ :396,1, 1,49 phút, F		MH ⁺ :426,2, 1,73 phút, D
40af		40ag		40ah	
	MH ⁺ :410,2, 1,71 phút, D		MH ⁺ :460,2, 1,82 phút, D		MH ⁺ :444,2, 1,78 phút, D
40ai		40aj		40ak	
	MH ⁺ :423,2, 1,76 phút, D				MH ⁺ :491,2, 1,91 phút,

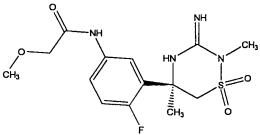
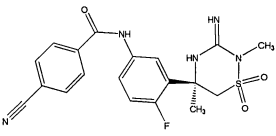
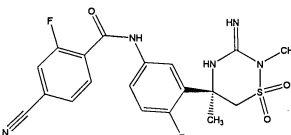
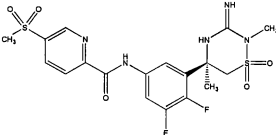
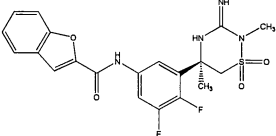
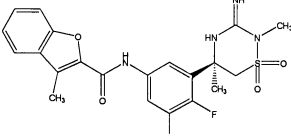
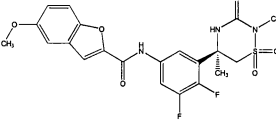
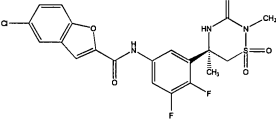
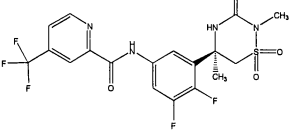
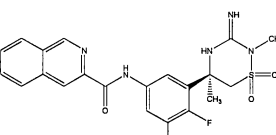
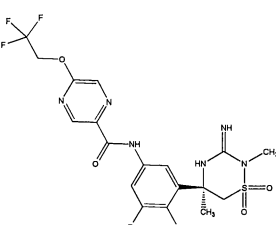
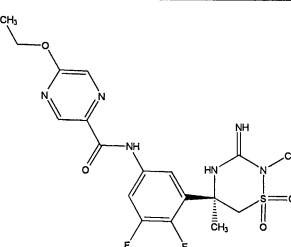
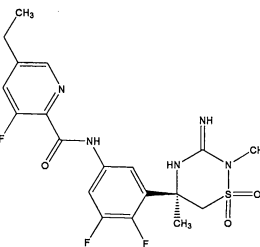
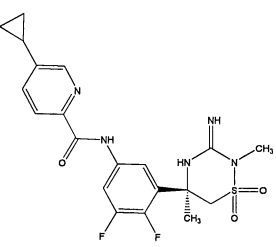
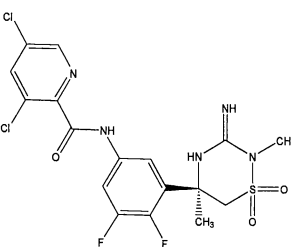
			MH ⁺ :437,2, 1,85 phút, D		D
40al		40am		40an	
	MH ⁺ :451,3, 1,93 phút, D		MH ⁺ :467,2, 1,79 phút, D		MH ⁺ :543,1, 2,01 phút, D
40ao		40ap		40aq	
	MH ⁺ :395,2, 1,81 phút, D		MH ⁺ :465,2, 1,99 phút, D		MH ⁺ :426,0, 1,75 phút, D
40ar		40as		40at	
	MH ⁺ :459,0, 1,86 phút, D		MH ⁺ :527,0, 2,01 phút, D		MH ⁺ :473,0, 1,93 phút, D
40au		40av		40aw	
	MH ⁺ :475,0, 1,93 phút, D		MH ⁺ :473,0, 1,78 phút, D		MH ⁺ :431,2, 1,75 phút, D
40ax		40ay		40az	
	MH ⁺ :413,0, 1,81 phút, D		MH ⁺ :429,0, 1,78 phút, D		MH ⁺ :426,0, 1,78 phút, D

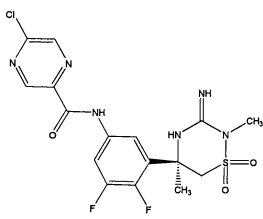
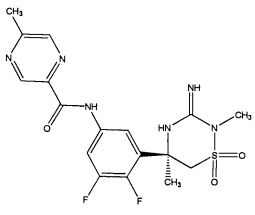
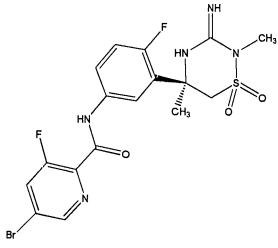
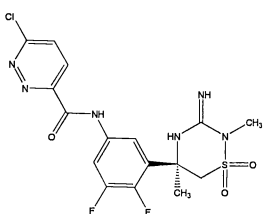
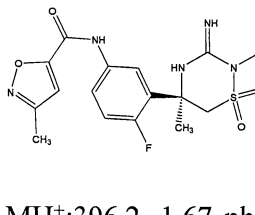
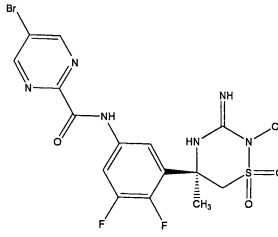
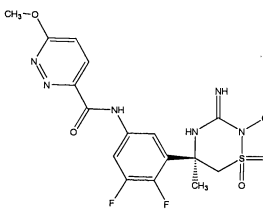
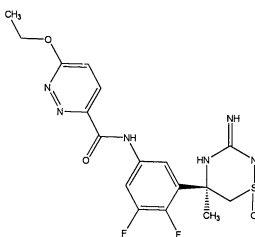
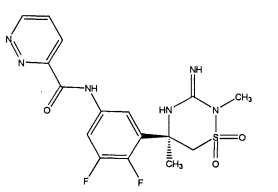
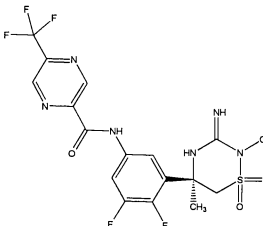
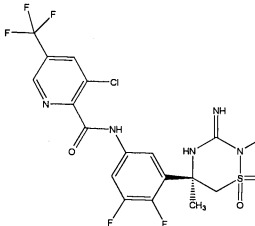
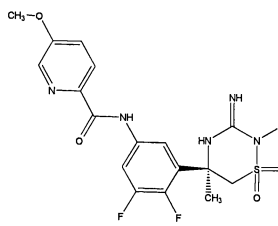
40ba		40bb		40bc	
	MH ⁺ :463,2, 1,91 phút, D		MH ⁺ :429,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :425,2, 1,84 phút, D
40bd		40be		40bf	
	MH ⁺ :428,2, 1,78 phút, D		MH ⁺ :440,0, 1,88 phút, D		MH ⁺ :424,0, 1,82 phút, D
40bg		40bh		40bi	
	MH ⁺ :437,0, 1,82 phút, D		MH ⁺ :458,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :474,0, 1,87 phút, D
40bj		40bk		40bl	
	MH ⁺ : 474,2, 1,95 phút, D		MH ⁺ :436,0, 1,85 phút, D		MH ⁺ :500,0, 1,98 phút, D
40bm		40bn		40bo	
	MH ⁺ :466,0, 1,95 phút, D		MH ⁺ :462,0, 1,92 phút, D		MH ⁺ :463,0, 1,90 phút, D

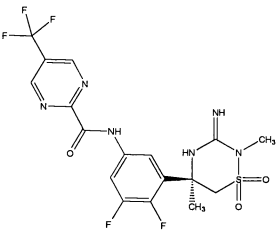
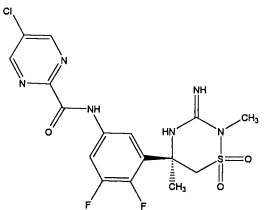
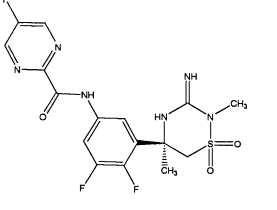
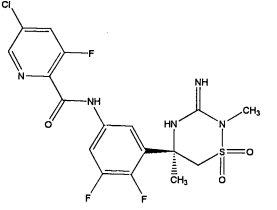
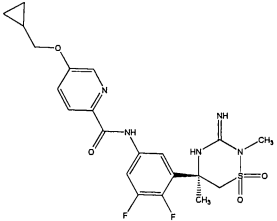
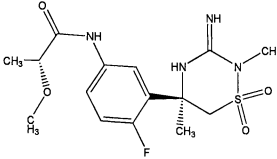
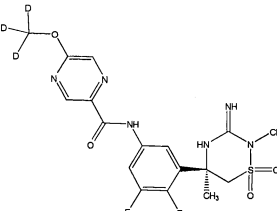
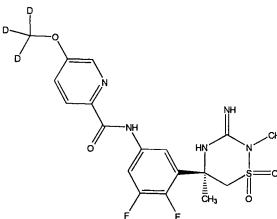
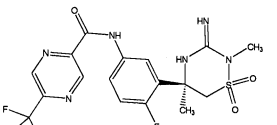
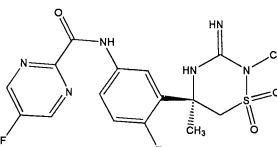
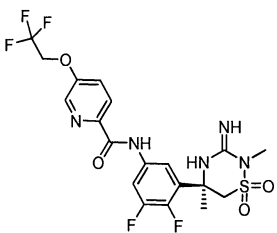
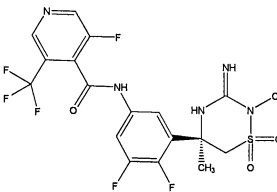
40bp		40bq		40br	
	MH ⁺ :450,0, 1,91 phút, D		MH ⁺ :460,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :444,0, 1,81 phút, D
40bs		40bt		40bu	
	MH ⁺ :438,0, 1,86 phút, D		MH ⁺ :439,0, 1,83 phút, D		MH ⁺ :453,0, 1,92 phút, D
40bv		40bw		40bx	
	MH ⁺ :427,0, 1,79 phút, D		MH ⁺ :478,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :494,2, 1,81 phút, D
40by		40bz		40ca	
	MH ⁺ :461,2, 1,73 phút, D		MH ⁺ :442,0, 1,86 phút, D		MH ⁺ :473,0, 1,71 phút, D
40cb		40cc		40cd	
	MH ⁺ :460,2, 1,78 phút, D		MH ⁺ :460,2, 1,87 phút, D		MH ⁺ :422,2, 1,79 phút, D
40ce		40cf		40cg	

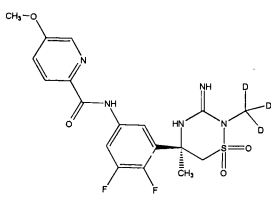
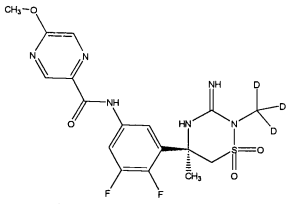
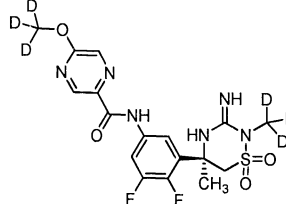
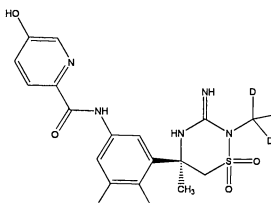
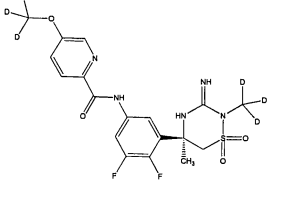
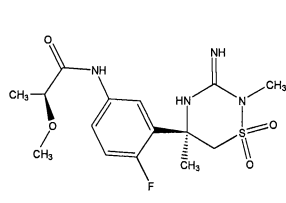
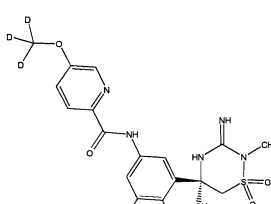
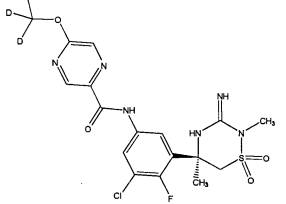
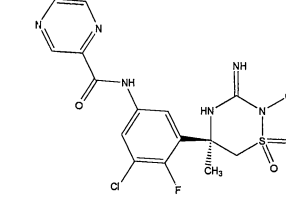
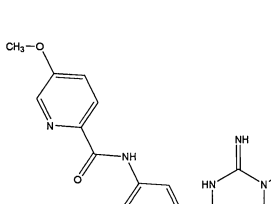
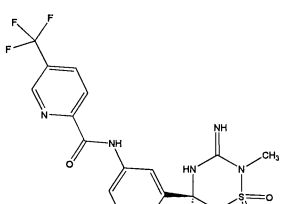
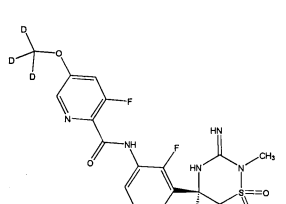
	MH ⁺ :484,2, 1,90 phút, D		MH ⁺ :448,0, 1,88 phút, D		MH ⁺ :458,0, 1,59 phút, F
40ch		40ci		40cj	
	MH ⁺ :480,0, 1,92 phút, D		MH ⁺ :459,2, 1,73 phút, D		MH ⁺ :443,0, 1,79 phút, D
40ck		40cl		40cm	
	MH ⁺ :408,2, 1,69 phút, D		MH ⁺ :431,0, 1,85 phút, D		MH ⁺ :450,2, 1,88 phút, D
40cn		40co		40cp	
	MH ⁺ :427,0, 1,67 phút, D		MH ⁺ :407,0, 1,72 phút, D		MH ⁺ :461,0, 1,75 phút, D
40cq		40cr		40cs	
	MH ⁺ :436,2, 1,84 phút, D		MH ⁺ :461,4, 1,83 phút, D		MH ⁺ :462,0, 1,92 phút, D
40ct		40cu		40cv	
	MH ⁺ :476,2, 1,97 phút, D		MH ⁺ :490,0, 1,92 phút, D		MH ⁺ :440,0, 1,76 phút, D

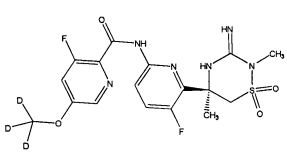
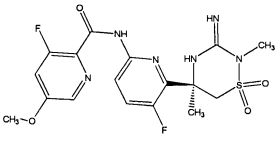
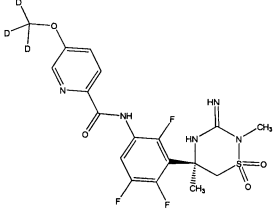
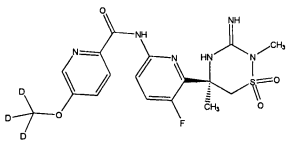
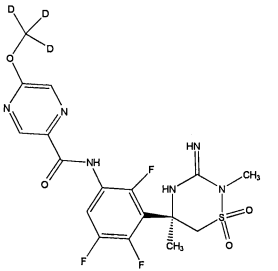
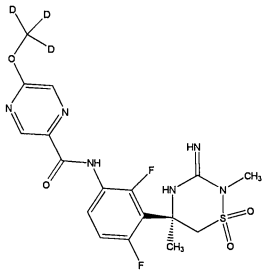
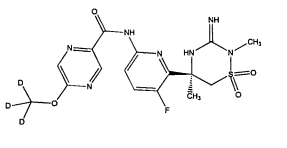
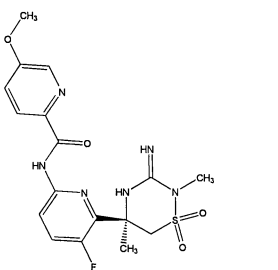
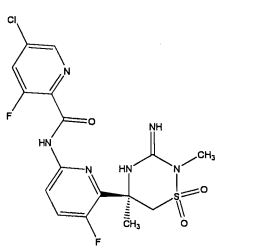
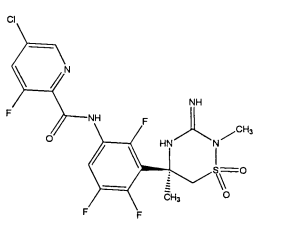
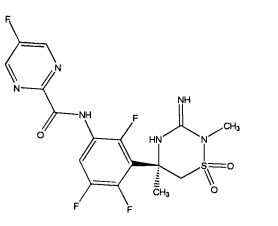
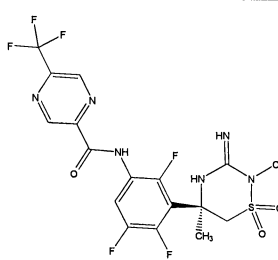
40cw	 MH ⁺ :439,0, 1,79 phút, D	40cx	 MH ⁺ :476,0, 1,72 phút, D	40cy	 MH ⁺ :466,0, 1,82 phút, D
40cz	 MH ⁺ :425,0, 1,80 phút, D	40da	 MH ⁺ :410, 1,79 phút, D	40db	 MH ⁺ :426,0, 1,83 phút, D
40dc	 MH ⁺ :422,0, 1,71 phút, D	40dd	 MH ⁺ :444,0, 1,94 phút, D	40de	 MH ⁺ :478,0, 2,04 phút, D
40df	 MH ⁺ :428,0, 1,89 phút, D	40dg	 MH ⁺ :446,0, 1,85 phút, D	40dh	 MH ⁺ :435,0, 1,87 phút, D
40di	 MH ⁺ :441,0, 1,85 phút, D	40dj	 MH ⁺ :534,8, 2,04 phút, D	40dk	 MH ⁺ :455,0, 1,95 phút, D

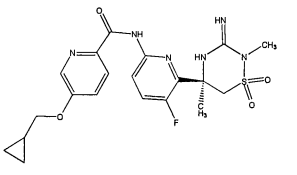
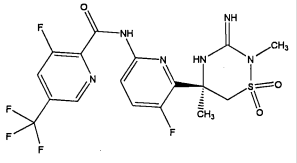
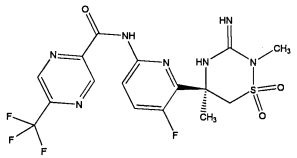
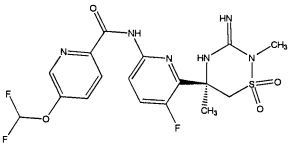
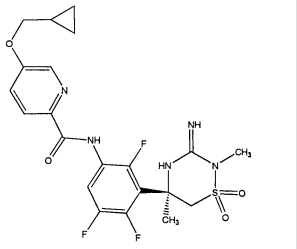
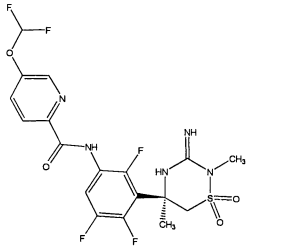
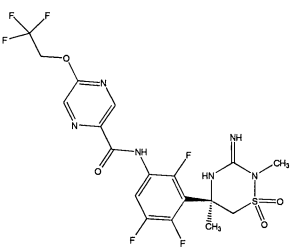
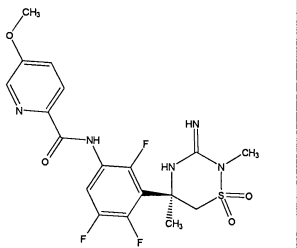
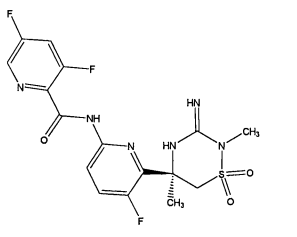
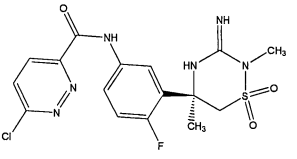
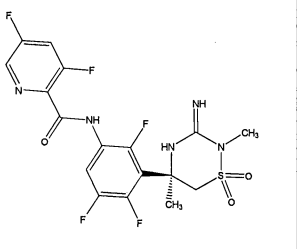
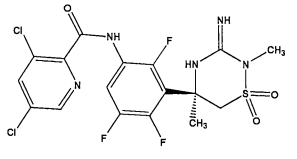
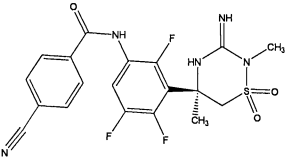
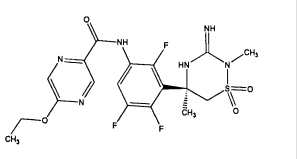
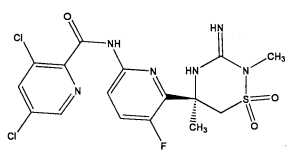
40dl		40dm		40dn	
	MH ⁺ :359,0, 1,58 phút, D		MH ⁺ :416,0, 1,75 phút, D		MH ⁺ :434,0, 1,75 phút, D
40do		40dp		40dq	
	MH ⁺ :488,0, 1,81 phút, D		MH ⁺ :449,0, 1,93 phút, D		MH ⁺ :463,0, 2,02 phút, D
40dr		40ds		40dt	
	MH ⁺ :479,0, 1,94 phút, D		MH ⁺ :483,0, 2,01 phút, D		MH ⁺ :478,0, 1,97 phút, D
40du		40dv		40dw	
	MH ⁺ :460, 1,96 phút, D		MH ⁺ :509,0, 2,11 phút, D		MH ⁺ :455,2, 1,90 phút, D
40dx		40dy		40dz	
	MH ⁺ :456,2, 1,92 phút, D		MH ⁺ :450,2, 1,95 phút, D		MH ⁺ :478,0, 1,92 phút, D

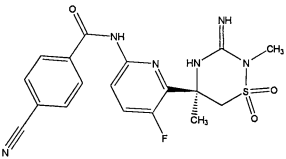
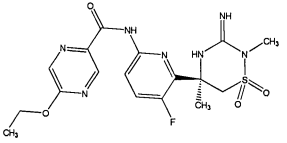
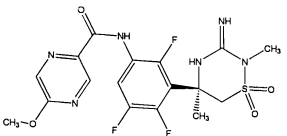
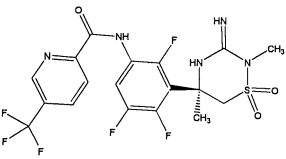
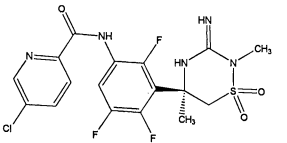
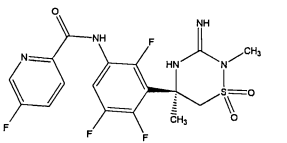
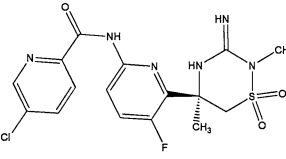
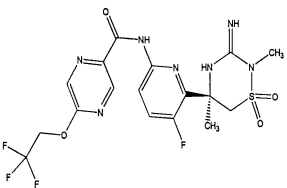
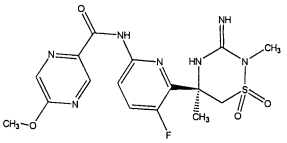
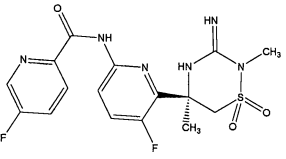
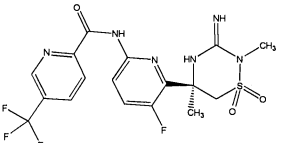
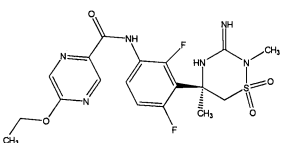
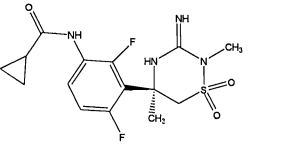
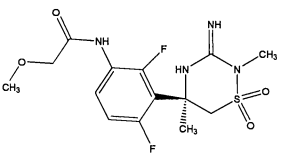
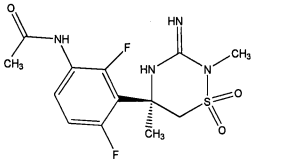
40ea		40eb		40ec	
	MH ⁺ :445,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :425,0, 1,81 phút, D		MH ⁺ :490,0 1,90 phút, D
40ed		40ee		40ef	
	MH ⁺ :445,0, 1,84 phút, D		MH ⁺ :396,2, 1,67 phút, D		MH ⁺ :488,8, 1,80 phút, D
40eg		40eh		40ei	
	MH ⁺ :441,0 1,84 phút, D		MH ⁺ :455,0, 1,91 phút, D		MH ⁺ :411,0, 1,76 phút, D
40ej		40ek		40el	
	MH ⁺ :479,0, 1,95 phút, D		MH ⁺ :422,0, 1,71 phút, D		MH ⁺ :440,0, 1,88 phút, D

40em		40en		40eo	
	MH ⁺ :422,0, 1,71 phút, D		MH ⁺ :445,0, 1,79 phút, D		MH ⁺ :429,0, 1,73 phút, D
40ep		40eq		40er	
	MH ⁺ :462,0, 1,90 phút, D		MH ⁺ :480,0, 1,98 phút, D		MH ⁺ :373,2, 1,64 phút, D
40es		40et		40eu	
	MH ⁺ :444,2, 1,84 phút, D		MH ⁺ :443,0, 1,88 phút, D		MH ⁺ :461,2, 1,83 phút, D
40ev		40ew		40ex	
	MH ⁺ :411,2, 1,61 phút, D		MH ⁺ :508,0, 1,99 phút, D		MH ⁺ :496,0, 1,88 phút, D

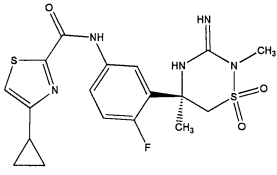
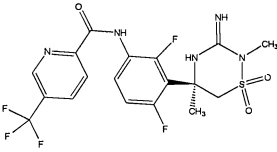
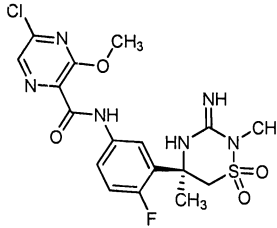
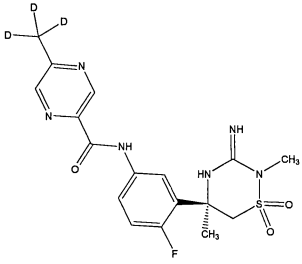
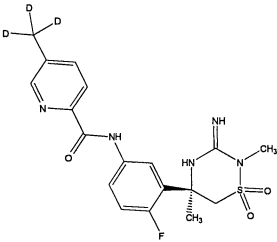
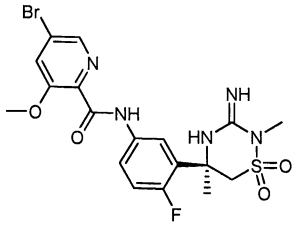
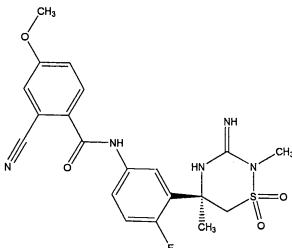
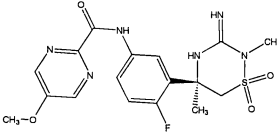
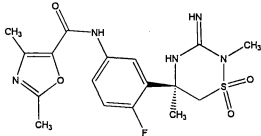
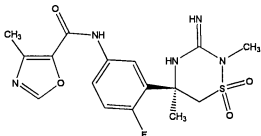
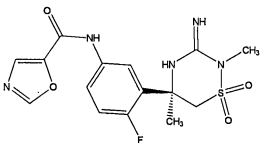
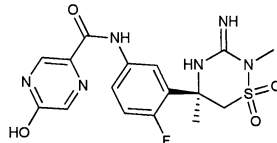
40ez	 MH ⁺ :443,0, 1,85 phút, D	40fa	 MH ⁺ :444,0, 1,84 phút, D	40fb	 MH ⁺ :447,0, 1,83 phút, D
40fc	 MH ⁺ :429,0, 1,75 phút, D	40fd	 MH ⁺ :446,0, 1,84 phút, D	40fe	 MH ⁺ :373,4, 1,66 phút, D
40ff	 MH ⁺ :459,3, 1,78 phút, A	40fg	 MH ⁺ :460,3, 2,72 phút, A	40fh	 MH ⁺ :457,3, 2,71 phút, A
40fi	 MH ⁺ :456,3, 2,76 phút, A	40fj	 MH ⁺ :494,3, 3,08 phút, A	40fk	 MH ⁺ :461,3, 2,83 phút, A

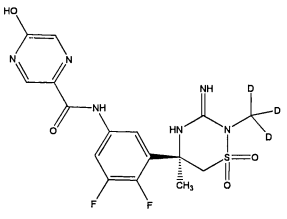
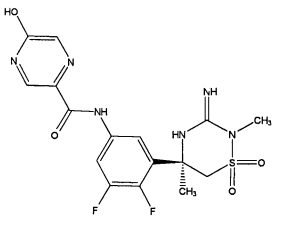
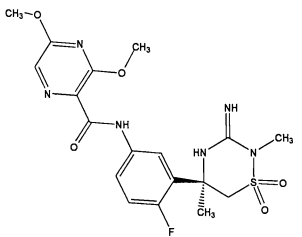
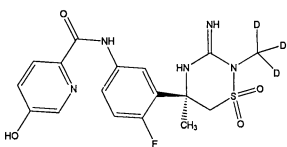
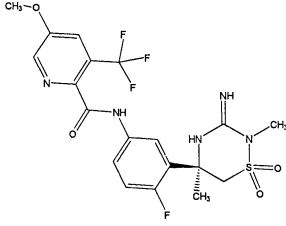
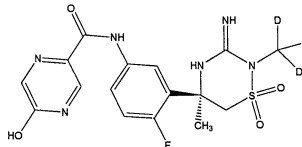
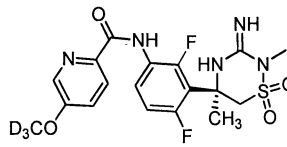
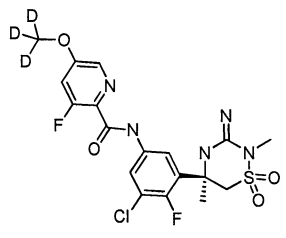
40fl		40fm		40fn	
	MH ⁺ :444,2, 2,87 phút, A		MH ⁺ :441,2, 2,80 phút, A		MH ⁺ :461,3, 2,88 phút, A
40fo		40fp		40fq	
	MH ⁺ :426,2, 2,68 phút, A		MH ⁺ :462,3, 3,09 phút, A		MH ⁺ :444,2, 2,82 phút, A
40fr		40fs		40ft	
	MH ⁺ :427,2, 2,85 phút, A		MH ⁺ :423,2, 2,46 phút, A		MH ⁺ :445,2, 3,04 phút, A
40fu		40fv		40fw	
	MH ⁺ :480,3, 2,68 phút, A		MH ⁺ :447,2, 2,04 phút, A		MH ⁺ :497,3, 2,84 phút, A

40fx		40fy		40fz	
	MH ⁺ :464,3, 2,90 phút, A		MH ⁺ :479,3, 2,70 phút, A		MH ⁺ :462,3, 2,68 phút, A
40ga		40gb		40gc	
	MH ⁺ :459,3, 2,67 phút, A		MH ⁺ :498,3, 3,83 phút, A		MH ⁺ :494,3, 3,46 phút, A
40gd		40ge		40gf	
	MH ⁺ :527,3, 3,75 phút, A		MH ⁺ :458,3, 3,23 phút, A		MH ⁺ :429,2, 2,51 phút, A
40gg		40gh		40gi	
	MH ⁺ :427,3, 1,71 phút, D		MH ⁺ :464,3, 2,68 phút, A		MH ⁺ :496,3, 3,04 phút, A
40gj		40gk		40gl	

	MH ⁺ :452,2, 2,99 phút, A		MH ⁺ :473,3, 3,42 phút, A		MH ⁺ :461,3, 3,21 phút, A
40gm	 MH ⁺ :417,2, 2,48 phút, A	40gn	 MH ⁺ :438,2, 2,64 phút, A	40go	 MH ⁺ :459,3, 2,58 phút, A
40gp	 MH ⁺ : 496,3, 2,96 phút, A	40gq	 MH ⁺ :462,3, 2,79 phút, A	40gr	 MH ⁺ :446,2, 2,60 phút, A
40gs	 MH ⁺ :427,2, 2,74 phút, A	40gt	 MH ⁺ :492,3, 2,99 phút, A	40gu	 MH ⁺ :424,2, 2,92 phút, A
40gv	 MH ⁺ :411,2 2,89 phút, A	40gw	 MH ⁺ :461,3, 3,40 phút, A	40gx	 MH ⁺ :455,3, 2,61 phút, A
40gy	 MH ⁺ :373,2, 2,24 phút, A	40gz	 MH ⁺ :377,2, 1,96 phút,	40ha	 MH ⁺ :347,2, 1,76 phút,

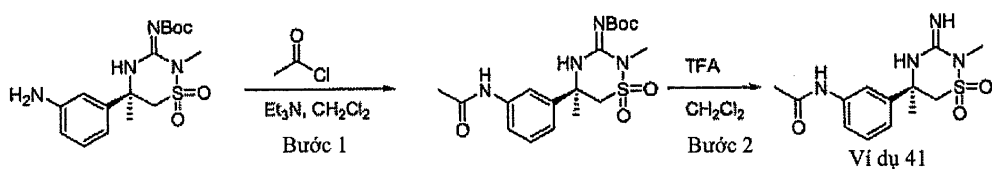
			A		A
40hb		40hc		40hd	
	MH ⁺ :342,2, 1,19 phút, A		MH ⁺ :338,2, 2,02 phút, A		MH ⁺ :509,3, 2,86 phút, A
40he		40hf		40hg	
	MH ⁺ :365,0, 1,62 phút, D		MH ⁺ :397,0, 1,71 phút, D		MH ⁺ :369,0, 1,71 phút, D
40hh		40hi		40hj	
	MH ⁺ :342,2, 1,62 phút, A		MH ⁺ :441,2, 2,88 phút, A		MH ⁺ :440, 2,07 phút, D
40hk		40hl		40h m	
	MH ⁺ :478,3, 2,72 phút, A		MH ⁺ :446,2, 2,33 phút, A		MH ⁺ :435,2, 2,39 phút, A
40hn		40ho		40hp	
	MH ⁺ :476,0, 1,92 phút, D		MH ⁺ :417,2, 1,73 phút, D		MH ⁺ :478,3, 2,68 phút, A

40hq		40hr		40hs	
	MH ⁺ :438,0, 1,89 phút, D		MH ⁺ :478,3, 1,99 phút, A		MH ⁺ :457,0, 1,79 phút, D
40ht		40hu		40hv	
	MH ⁺ :410,0, 1,71 phút, D		MH ⁺ :409,2, 1,79 phút, D		MH ⁺ :500,0, 1,81 phút, D
40hw		40hx		40hy	
	MH ⁺ :446,0, 1,79 phút, D		MH ⁺ :423,0, 1,68 phút, D		MH ⁺ :410,2, 1,69 phút, D
40hz		40ia		40ib ^a	
	MH ⁺ :396,2, 1,65 phút, D		MH ⁺ :382,2, 1,58 phút, D		MH ⁺ :409,0, 1,58 phút, D

40ic ^a		40id ^a		40ie	
MH ⁺ :430,0, 1,66 phút, D		MH ⁺ :427,0, 1,68 phút, D		MH ⁺ :453,2, 1,60 phút, D	
40if		40ig		40ih ^a	
MH ⁺ :411,0, 1,83 phút, D		MH ⁺ :490,0, 1,96 phút, D		MH ⁺ :412,0, 1,72 phút, D	
40ii		40ij			
MH ⁺ :443,2, 2,57 phút, A		MH ⁺ :477,3, 2,95 phút, A			

^a Hydroxypyrazin amit được tạo thành sử dụng axit xyclopropylmetylete pyrazin (Mục 5, Bảng IVb) thay cho axit 1,3-oxazol-4-carboxylic ở bước 1 của Sơ đồ 11b.

Sơ đồ 12

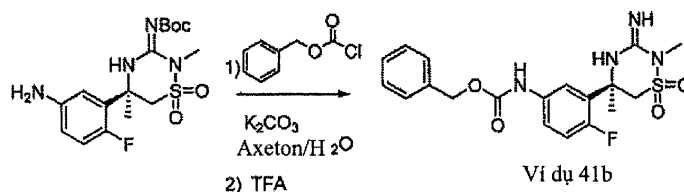


Bước 1: Thêm axetyl clorua (1,2 đương lượng) vào dung dịch anilin từ Bảng IV mục 1 (80 mg) và Et₃N (50 μ L) trong CH₂Cl₂ (2 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 2 giờ. Thêm nước vào và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂, làm khô trên Na₂SO₄,

lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: 0 đến 60% EtoAc trong hex).

Bước 2: Ví dụ 41 được điều chế ở dạng muối TFA từ sản phẩm của bước 1 sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 0,91$ phút, $m/e = 311$ (M+H).

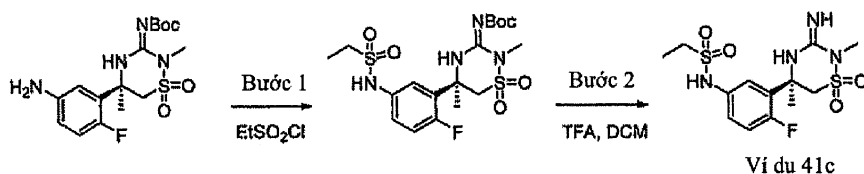
Sơ đồ 12b



Thêm benzyl cloroformat (0,028 mL, 0,19 mmol) vào hỗn hợp chứa anilin từ Sơ đồ 10 (50 mg, 0,13 mmol) và kali cacbonat (18 mg, 0,13 mmol) trong axeton:nước tỷ lệ 1:1 (4 mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 30 phút. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 70:30 hexan:EtOAc) để tạo thành cacbamat.

Ví dụ 41b được điều chế ở dạng muối TFA của nó từ cacbamat ở trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,88$ phút, $m/e = 421,0$ (M+H).

Sơ đồ 12c



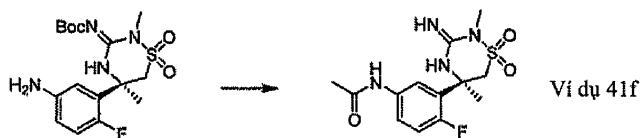
Bước 1: Thêm từng giọt etylsulfonyl clorua (0,074 mL, 0,775 mmol) vào hỗn hợp chứa anilin (200 mg, 0,517 mmol, Sơ đồ 10) và DIEA (0,36 mL, 2,07 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở RT. Sau 18 giờ, dừng phản ứng bằng HCl 1M và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên MgSO₄ và cô dưới áp suất giảm.

Bước 2: Điều chế Ví dụ 41c từ nguyên liệu nêu trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Sau khi khử bảo vệ, tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) tạo ra hợp chất trong Ví dụ 41c ở dạng muối TFA của nó. LCMS (điều kiện D): $t_R = 1,64$ phút, $m/e = 379,0$ ($M+H$).

Bảng Va: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 12c.

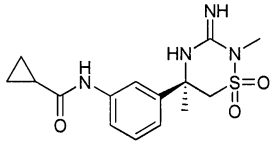
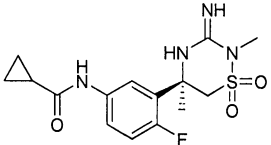
Ví dụ			
(dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
41d		41e	
	MH^+ :460,8, 1,86 phút, D		MH^+ :427,0, 1,78 phút, D

Sơ đồ 12d

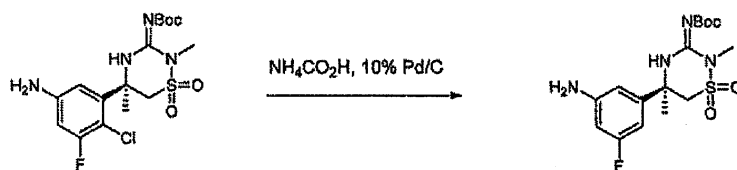


Thêm axetic anhydrit (19 μ L, 0,2 mmol) và trietylamin (29 μ L, 0,2 mmol) vào anilin (Sơ đồ 10, 70 mg, 0,18 mmol) trong 2 mL DCM. Khuấy phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó rót vào nước. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân còn lại bằng sắc ký silica gel (0-50% EtOAc/hexan trong 30 phút) để tạo ra sản phẩm methyl amit. Khuấy nguyên liệu này trong 2 mL 20% TFA/DCM trong 1 giờ và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 41f dưới dạng muối trifloaxetat (0,041g, 69%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp A): $t_R = 2,96$ phút, $m/e = 379,2$ ($M+H$).

Bảng VI: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 12 sử dụng axit clorua và aryl amin thích hợp.

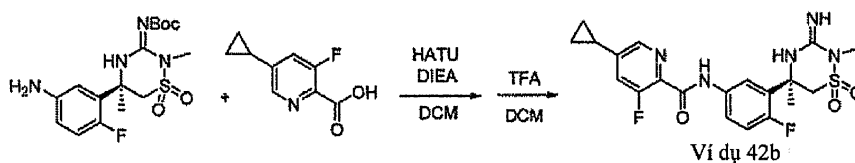
Ví dụ			
(Dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH ⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
42	 MH ⁺ :337, 1,57 phút, D	42a	 MH ⁺ :335,0, 1,66 phút, D

Sơ đồ 12e



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-clo-3-flo anilin (252 mg, 0,60 mmol), amoni format (5,0 g, 79 mmol) trong 25 mL isopropanol ở 70°C qua đêm. Sau khi lọc và cô đặc, tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-30% EtOAc/Hex) tạo thành sản phẩm 3-flo anilin (150 mg).

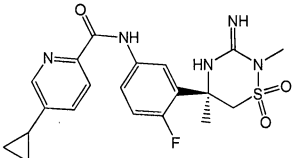
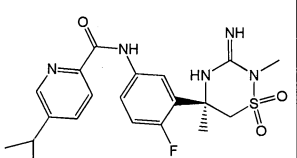
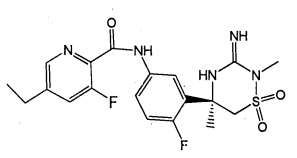
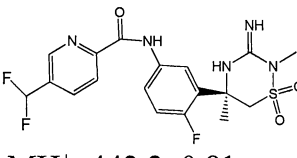
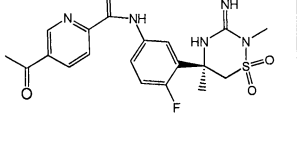
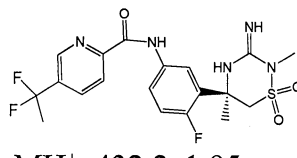
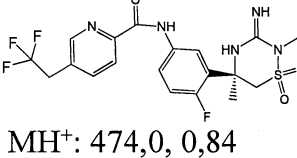
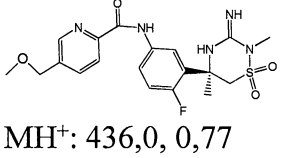
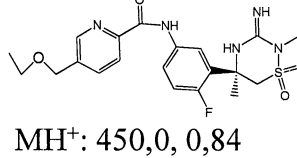
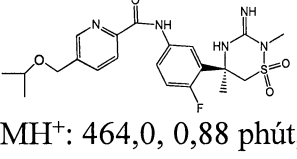
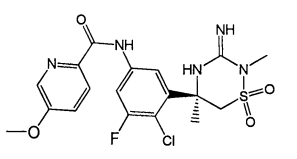
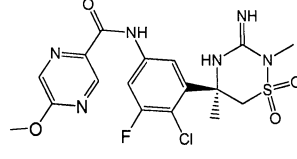
Sơ đồ 12f

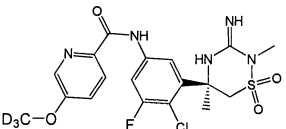
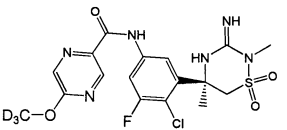
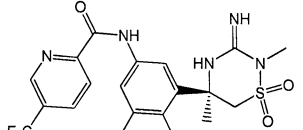
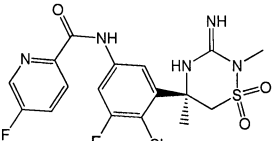
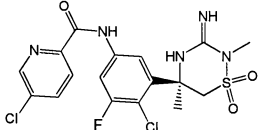
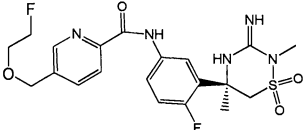
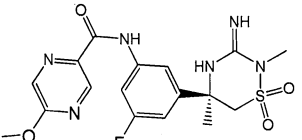
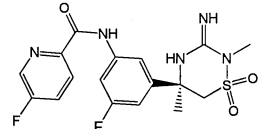


Khuấy hỗn hợp chứa anilin (96 mg, 0,25 mmol, Sơ đồ 10), axit (Sơ đồ 11x, 81 mg, 0,45 mmol), HATU (230 mg, 0,60 mmol), và DIEA (0,36 mL, 2,0 mmol) trong 5 mL DCM ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM,

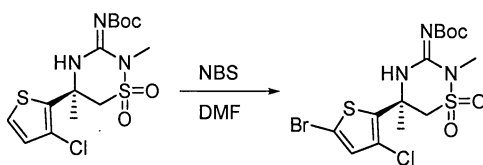
rửa bằng 5% axit xitric, NaHCO_3 bão hòa, và nước muối. Sau khi làm khô (MgSO_4) và cô đặc, phần còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-25% EtOAc/Hex). Hòa tan sản phẩm thu được trong 6 mL TFA/DCM 25% và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất trong Ví dụ 42b (143 mg) ở dạng muối TFA. LCMS (điều kiện D): $t_R = 1,91$ phút, $m/e = 450,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Bảng VIb: Các ví dụ dưới đây được điều chế từ anilin và axit carboxylic tương ứng sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 12f.

Ví dụ					
(Dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)					
42c		42d		42e	
MH^+ : 432,2, 1,95 phút, D		MH^+ : 434,2, 1,99 phút, D		MH^+ : 438,2, 1,91 phút, D	
42f		42g		42h	
MH^+ : 442,2, 0,81 phút, E		MH^+ : 434,2, 0,76 phút, E		MH^+ : 432,2, 1,95 phút, D	
42i		42j		42k	
MH^+ : 474,0, 0,84 phút, E		MH^+ : 436,0, 0,77 phút, E		MH^+ : 450,0, 0,84 phút, E	
42l		42m		42n	
MH^+ : 464,0, 0,88 phút,					

	E		MH ⁺ : 456,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ : 457,0, 0,84 phút, E
42o		42p		42q	
	MH ⁺ : 459,0, 0,84 phút, E		MH ⁺ : 460,0, 0,84 phút, E		MH ⁺ : 493,9, 0,88 phút, E
42r		42s		42t	
	MH ⁺ : 444,0, 0,82 phút, E		MH ⁺ : 459,9, 0,88 phút, E		MH ⁺ : 468,0, 0,79 phút, E
42u		42v			
	MH ⁺ : 432,0, 0,78 phút, E		MH ⁺ : 410,0, 0,79 phút, E		

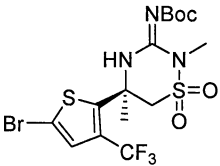
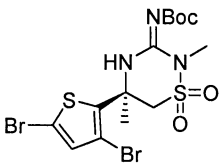
Sơ đồ 13



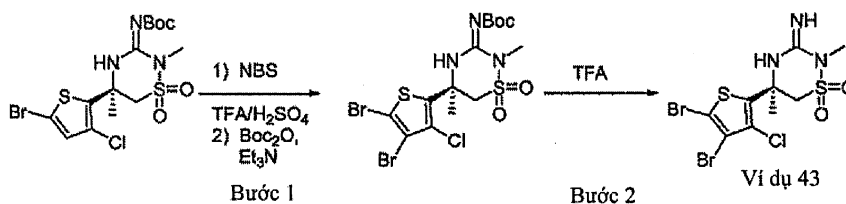
Thêm NBS (2,7 g, 15 mmol) vào dung dịch thiophen từ Bảng IIb Mục 3 (2,2 g, 5,6 mmol) trong DMF trong bình thót cổ đáy tròn được bọc lá nhôm trong môi trường N₂. Gia nhiệt dung dịch thu được đến 50°C kèm khuấy trong 8 giờ. Làm nguội dung dịch xuống RT. Thêm dung dịch nước của NaHCO₃ và Na₂S₂O₅ vào dung dịch. Chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa (2 lần). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký

cột nhanh (SiO₂: gradien rửa giải 100:0 đến 83:17 hexan:EtOAc) tạo thành bromothiophen (1,7 g, hiệu suất 63%).

Bảng VII: Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 13 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

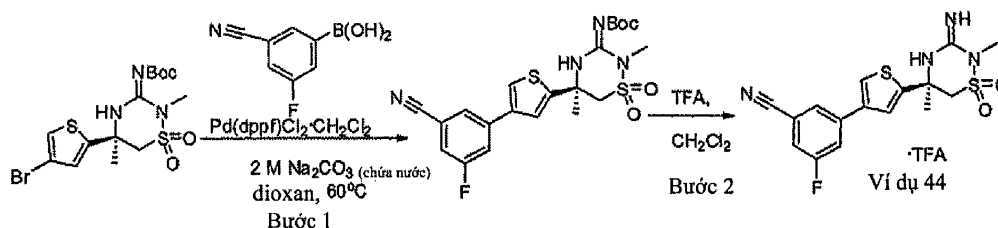
Mục	2-bromothiophen	Mục	2-bromothiophen
1		2	

Sơ đồ 14



Bước 1: Thêm NBS (94 mg, 0,53 mmol) và H₂SO₄ (4 giọt) vào dung dịch thiophen từ Sơ đồ 13 (100 mg, 0,21 mmol) trong TFA (khoảng 2 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau thời gian này, bổ sung thêm NBS (80 mg) và khuấy dung dịch thêm 30 phút nữa. Sau đó, dùng hỗn hợp bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa và Na₂S₂O₅ (s). Chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa (2 lần), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được làm sệt trong CH₂Cl₂. Thêm di-tert-butylidicacbonat (96 mg, 0,21 mmol) và Et₃N (25 mg, 0,23 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó cô đặc dung dịch và tinh chế phần cặn thô qua TLC điều chế (SiO₂: 3:1 hexan:EtOAc) tạo thành dibromothiophen (49 mg).

Bước 2: Ví dụ 43 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. LCMS (điều kiện A): t_R = 3,07 phút, m/e = 452,2 (M+H).



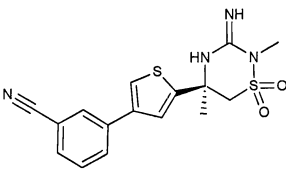
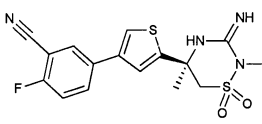
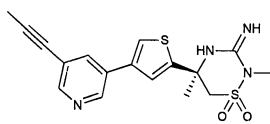
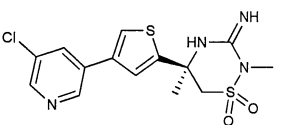
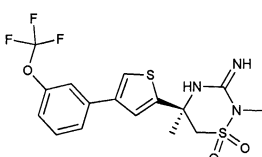
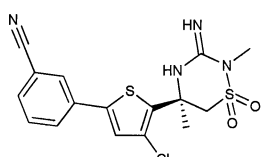
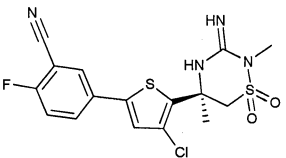
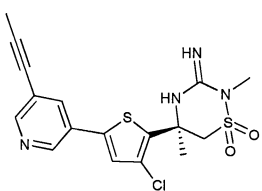
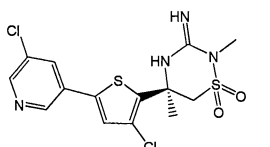
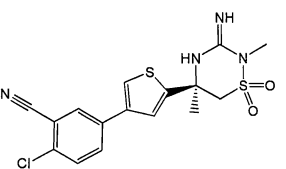
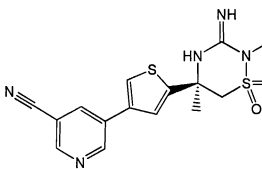
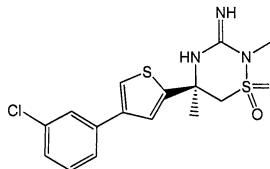
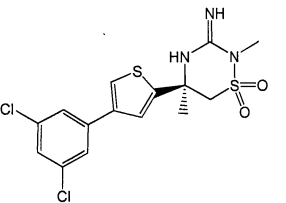
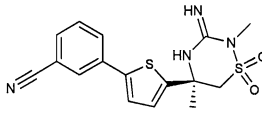
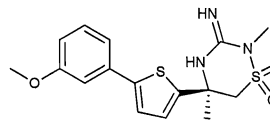
Bước 1: Thêm axit 3-xyano-5-flophenyl boronic (146 mg, 0,88 mmol), Na_2CO_3 2M (chứa nước) (0,31 mL) và dioxan (2,5 mL) vào lọ vi sóng có chứa thiophen bromua (Sơ đồ 3) (149 mg, 0,34 mmol). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục N_2 qua hỗn hợp trong 5 phút. Thêm phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với CH_2Cl_2 (60mg, 0,074 mmol) vào hỗn hợp này. Lọ được đẩy lại và không khí được thanh lọc bằng N. Gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C kèm khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống RT và pha loãng bằng EtOAc. Sau đó, lọc hỗn hợp qua xelit. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Chiết ngược lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế qua TLC điều chế (SiO_2 : 3:1 hexan:EtOAc) tạo thành hợp chất biaryl (105 mg).

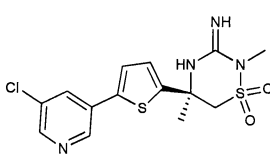
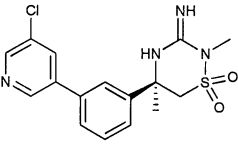
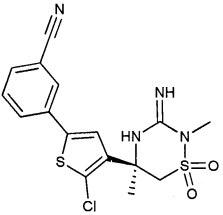
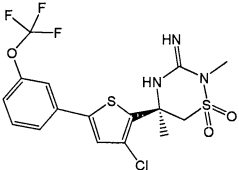
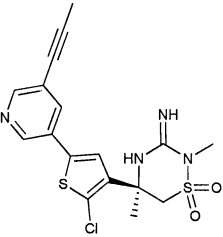
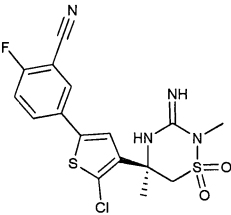
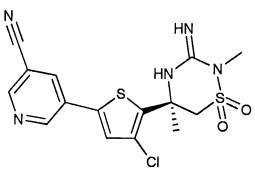
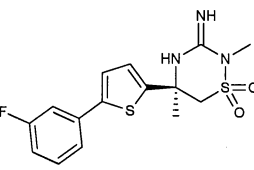
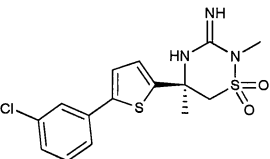
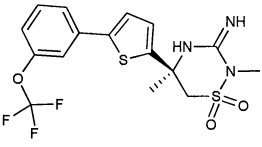
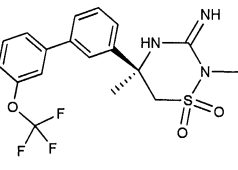
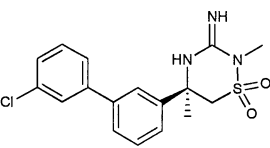
Bước 2: Thêm TFA (1,0 mL) vào dung dịch chứa hợp chất biaryl từ bước 1 trong CH_2Cl_2 (1,0 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 1,5 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không để thu được hợp chất ở Ví dụ 44 dưới dạng trifloaxetat muối. Dữ liệu LCMS: (phương pháp A): $t_R = 2,96$ phút, $m/e = 379,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

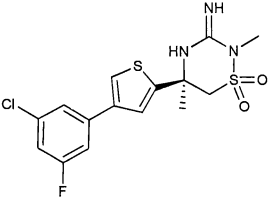
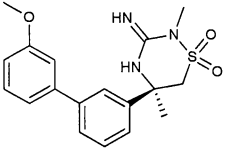
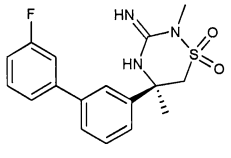
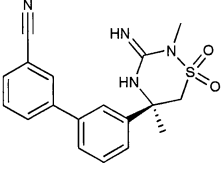
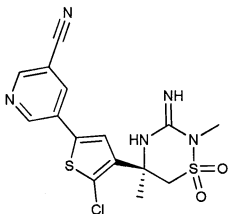
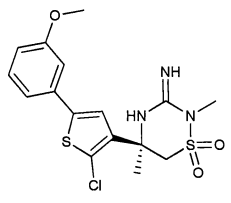
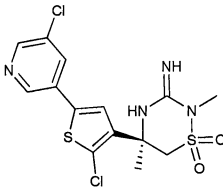
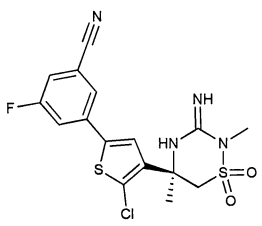
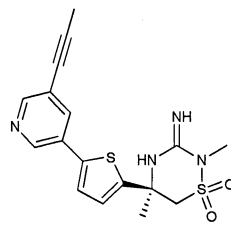
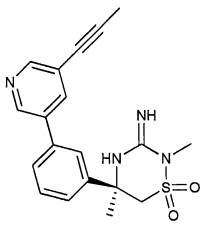
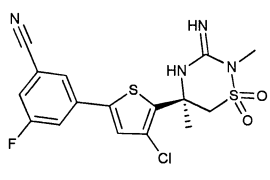
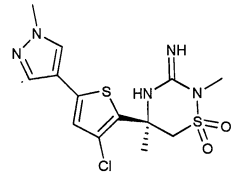
Bảng VIII: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 15 sử dụng aryl bromua và axit/este boronic thích hợp.

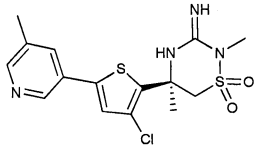
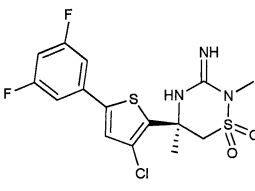
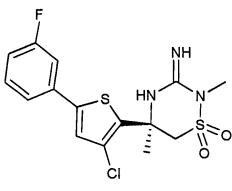
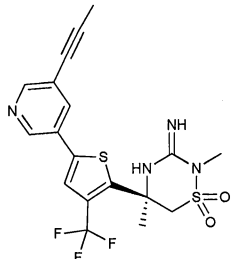
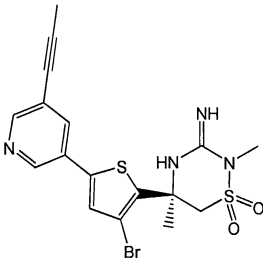
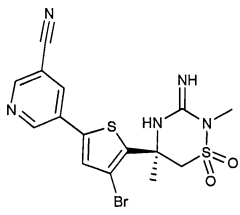
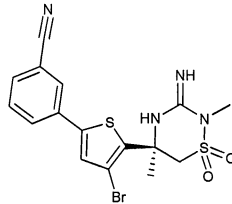
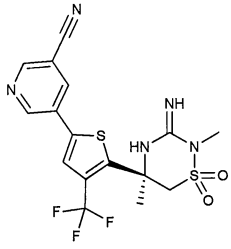
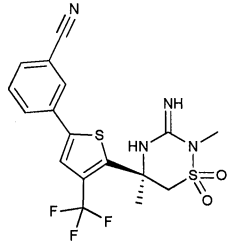
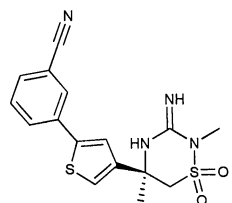
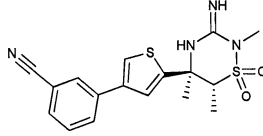
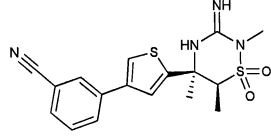
Ví dụ

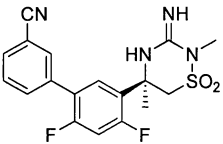
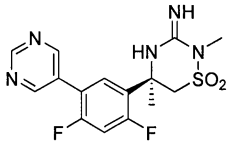
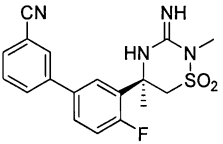
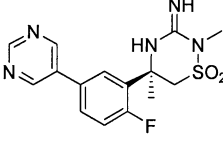
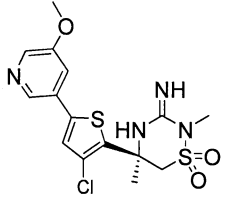
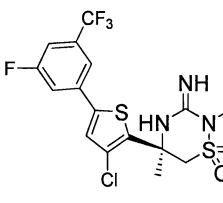
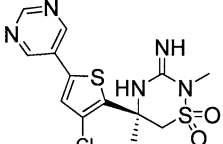
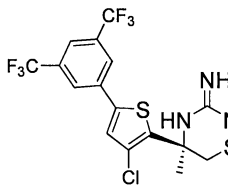
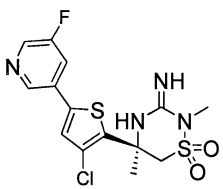
(dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

45		46		47	
	MH ⁺ :361,2, 2,66 phút, A		MH ⁺ :379,2, 3,43 phút, A		MH ⁺ :375,2, 2,90 phút, A
48		49		50	
	MH ⁺ :371,2, 3,11 phút, A		MH ⁺ :420,2, 3,33 phút, A		MH ⁺ :395,2, 2,99 phút, A
51		52		53	
	MH ⁺ :413,2, 3,11 phút, A		MH ⁺ :409,2, 2,83 phút, A		MH ⁺ :405,2, 2,80 phút, A
54		55		56	
	MH ⁺ :395,2, 3,00 phút, A		MH ⁺ :362,2, 2,37 phút, A		MH ⁺ :370,2, 3,15 phút, A
57		58		59	
	MH ⁺ :404,2, 3,27 phút, A		MH ⁺ :360,8, 2,09 phút, B		MH ⁺ :365,9, 2,19 phút, B

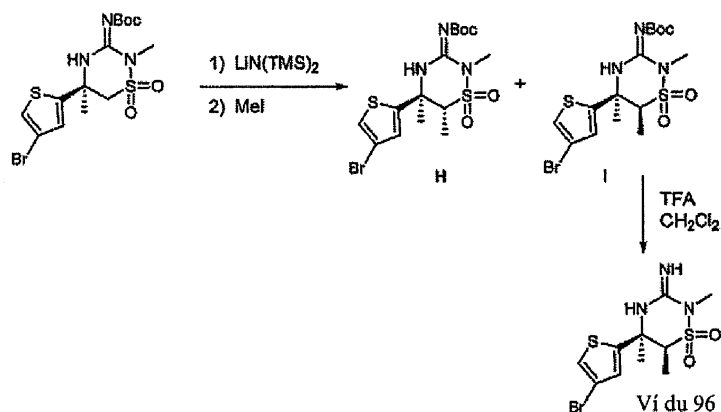
60		61		62	
	MH ⁺ :370,9, 1,95 phút, B		MH ⁺ :364,9, 1,98 phút, B		MH ⁺ :361,2, 2,66 phút, A
63		64		65	
	MH ⁺ :454,2, 3,36 phút, A		MH ⁺ :409,2, 2,87 phút, A		MH ⁺ :413,2, 3,16 phút, A
66		67		68	
	MH ⁺ :396,2, 2,49 phút, A		MH ⁺ :353,9, 2,20 phút, B		MH ⁺ :369,9, 2,27 phút, B
69		70		71	
	MH ⁺ :419,9, 2,36 phút, B		MH ⁺ :413,9, 2,42 phút, B		MH ⁺ :363,9, 2,28 phút, B

72		73		74	
	MH ⁺ :386,2, 3,09 phút, A		MH ⁺ :359,2, 2,17 phút, B		MH ⁺ :348,0, 2,38 phút, B
75		76		77	
	MH ⁺ :355,0, 2,30 phút, B		MH ⁺ :396,2, 2,56 phút, A		MH ⁺ :400,2, 3,10 phút, A
78		79		80	
	MH ⁺ :406,2, 2,88 phút, A		MH ⁺ :413,2, 3,17 phút, A		MH ⁺ :375,0, 1,94 phút, B
81		82		83	
	MH ⁺ :369,0, 1,95 phút, B		MH ⁺ :413,2, 2,96 phút, A		MH ⁺ :374,2, 2,59 phút, A

84		85		86	
	MH ⁺ :385,2, 1,92 phút, A		MH ⁺ :406,2, 3,22 phút, A		MH ⁺ :388,2, 3,15 phút, A
87		88		89	
	MH ⁺ :442,9, 2,06 phút, B		MH ⁺ :455,3, 2,99 phút, A		MH ⁺ :440,2, 2,77 phút, A
90		91		92	
	MH ⁺ :441,2, 3,10 phút, A		MH ⁺ :361,2, 2,66 phút, B		MH ⁺ :428,9, 2,34 phút, B
93		94		95	
	MH ⁺ :361,2, 2,80 phút, A		MH ⁺ :375,2, 2,84 phút, A		MH ⁺ :375,2, 2,94 phút, A

95a		95b		95c	
	MH ⁺ :391,0, 3,09 phút, C		MH ⁺ :368,0, 2,32 phút, C		MH ⁺ :373,0, 2,98 phút, C
95d		95e		95f	
	MH ⁺ :350,0, 2,15 phút, C		MH ⁺ :401,0, 1,78 phút, D		MH ⁺ :456,0, 2,16 phút, D
95g		95h		95i	
	MH ⁺ :372,0, 1,77 phút, D		MH ⁺ :506,0, 2,23 phút, D		MH ⁺ :389,0, 1,90 phút, D

Sơ đồ 16

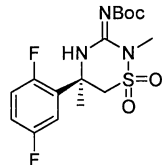
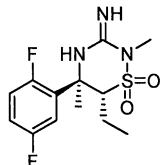
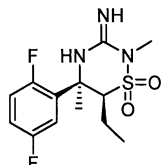


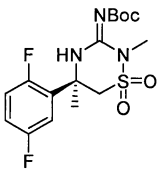
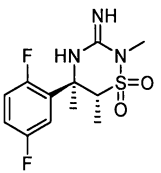
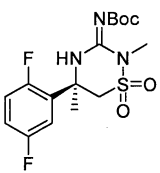
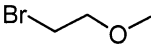
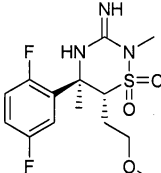
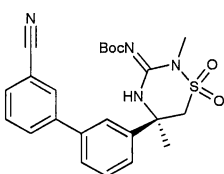
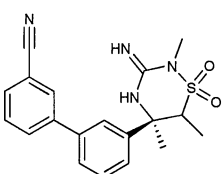
Bước 1: Thêm dung dịch LHMDS (1,0M trong THF, 1,63 mL) vào dung dịch thiophen (Sơ đồ 3) (238 mg, 0,54 mmol) trong THF khan (2,5 mL) ở -78°C. Khuấy

dung dịch thu được ở -78°C trong 1 giờ. Thêm methyl iodua (0,086 mL, 1,36 mmol) vào dung dịch này. Khuấy dung dịch thu được ở -78°C trong 1,25 giờ nữa. Sau thời gian này, thêm nước vào và làm ấm hỗn hợp đến RT. Sau đó, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 80:20 hexan:EtOAc) tạo thành chất đồng phân *trans* H rửa giải nhanh hơn (20 mg, 8,1%) và chất đồng phân *cis* I rửa giải chậm hơn (168 mg, 68%).

Bước 2: Thêm TFA (1 mL) vào dung dịch I (16 mg, 0,035 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Khuấy dung dịch thu được ở RT trong 1,5 giờ. Cô dung dịch này tạo ra hợp chất trong Ví dụ 96 (15 mg) dưới dạng muối trifloaxetat. Dữ liệu LCMS: (phương pháp A): $t_R = 2,79$ phút, $m/e = 354,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Bảng IX: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 16 trừ khi NaHMDS được sử dụng thay cho LHMDS ở bước 1.

Nhân	Alkyl halogenua	Ví dụ		MH ⁺ quan sát được LCMS	Thời gian lưu LCMS (phút)	Phương pháp LCMS
		97		318,1	2,02	B
		98		318,0	2,44	B

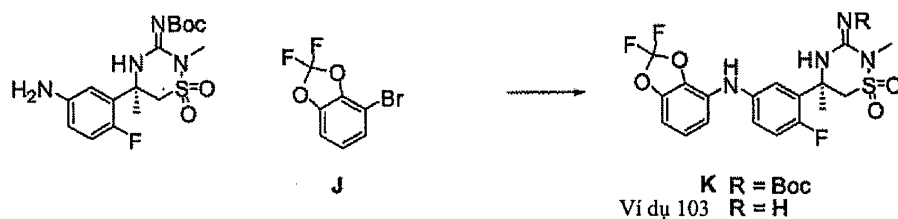
	MeI	99		304,0	1,77	B
		100		348,1	2,12	B
	MeI	101		369,0	2,16	B

Sơ đồ 17



Khử khí lọ vi sóng đầy kín chứa chất sệt thiophen từ Sơ đồ 13 (74 mg, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol), kẽm (8,2 mg, 0,12 mmol), kẽm xyanua (11 mg, 0,094 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (2,0 mL) bằng cách sục khí N₂ qua hỗn hợp trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến 85°C kèm khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống RT và pha loãng bằng Et₂O. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 lần), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế (SiO₂: 95:5 CH₂Cl₂:MeOH) tạo thành hợp chất trong Ví dụ 102 (15 mg). Dữ liệu LCMS: (phương pháp A): t_R = 2,22 phút, m/e = 319,2 (M+H).

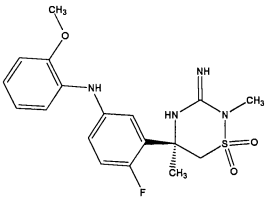
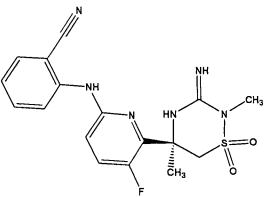
Sơ đồ 18



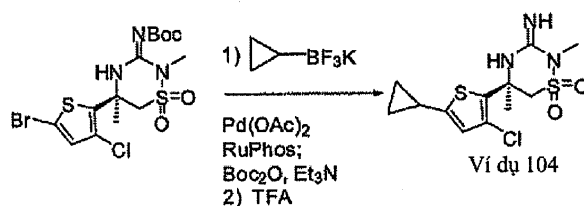
Bình vi sóng 20 mL được làm khô bằng ngọn lửa và được làm nguội trong chân không, sau đó được nạp đầy N_2 , sau đó là hai chu kỳ nạp đầy bằng chân không/ N_2 . Tạo huyền phù anilin (Sơ đồ 10) (55 mg, 142 μ mol), $Pd_2dba_3-CHCl_3$ (17 mg, 19 μ mol), di-tert-butylphosphinyl-2-biphenyl (15 mg, 50 μ mol), natri tert-butoxit (31 mg, 322 μ mol) và 4-bromo-2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol **J** (48 mg, 202 μ mol) trong toluen khan (2 mL), lọ vi sóng được đậy kín và được đặt trong bể dầu được gia nhiệt trước ở 65°C. Sau khi khuấy trong 18 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1 lần), làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, được đưa qua sắc ký silica-gel sử dụng 0→20% EtOAc/hexan làm chất rửa giải thu được sản phẩm trung gian **K** dưới dạng màng (39 mg). Khử bảo vệ sản phẩm trung gian bằng TFA (2 mL) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở RT, sau đó pha loãng bằng toluen (5 mL), cô dưới áp suất giảm, và đưa qua RP-HPLC (C18, 30 ml/phút, 10%-100% MeCN/ H_2O) với 0,1% TFA) thu được hợp chất trong Ví dụ 103 ở hiệu suất 32% (24,9 mg, muối TFA). LCMS (điều kiện C): t_R = 3,44 phút, m/e = 443,2 (M+H).

Bảng IXa: Các ví dụ dưới đây được thực hiện sử dụng các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 18, với thay đổi sau: phản ứng ghép được thực hiện ở 80°C:

Ví dụ
(dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

103a		103b	
	MH ⁺ :393, 2,01 phút, D		MH ⁺ :389, 1,88 phút, D

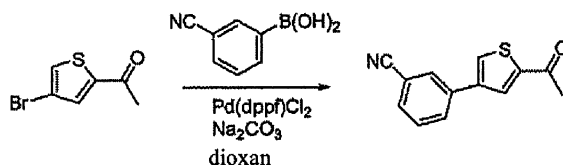
Sơ đồ 19



Bước 1: Thêm bromothiophen từ Sơ đồ 13 (50 mg, 0,11 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (21 mg, 0,04 mmol), kali xyclopropyl trifloborat (17 mg, 0,12 mmol) và Cs₂CO₃ (108 mg, 0,33 mmol) vào lọ vi sóng có chứa 3 mL toluen/nước (3:1). Lọ này được đậy kín và được thanh lọc bằng N₂. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 70°C trong 12 giờ. Bổ sung thêm Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (21 mg, 0,04 mmol), kali xyclopropyl trifloborat (17 mg, 0,12 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp ở môi trường N₂ đến 70°C trong 12 giờ nữa. Làm nguội hỗn hợp xuống RT, lọc qua xelit và chiết bằng CH₂Cl₂. Làm khô lớp nước trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Hỗn hợp thô sau đó được hòa tan trong CH₂Cl₂. Thêm Boc₂O (24 mg, 0,11 mmol) và Et₃N (13 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch này. Khuấy dung dịch thu được qua đêm ở RT. Cô dung dịch và tinh chế sản phẩm thô qua TLC điều chế (SiO₂; 70:30 hexan:EtOAc).

Bước 2: Ví dụ 104 được điều chế từ nguyên liệu ở trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Dữ liệu LCMS: (phương pháp A): t_R = 2,85 phút, m/e = 334,2 (M+H).

Sơ đồ 20



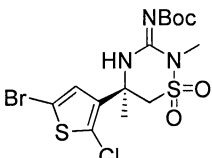
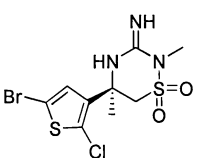
Biaryl keton được tạo thành sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 15 bước 1.

Bảng X: Các ví dụ dưới đây được tạo thành sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 1a bắt đầu từ keton trong Sơ đồ 20 đến sulfonamid thích hợp từ Bảng I.

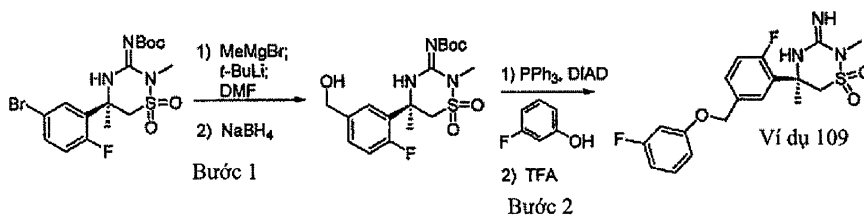
Ví dụ (dữ liệu LCMS: MH ⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
105		106	
	MH ⁺ :374,9, 2,13 phút, B		MH ⁺ :388,9, 2,22 phút, B

Bảng XI: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2.

Cacbammat	Ví dụ		LCMS MH ⁺ quan sát được	LCMS Thời gian lưu (phút)	Phương pháp LCMS
	107		374,2	2,81	A

	108		374,2	2,69	A
---	-----	---	-------	------	---

Sơ đồ 21



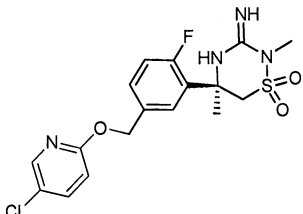
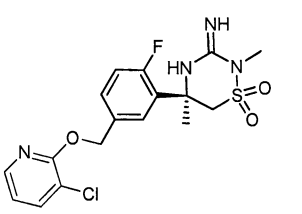
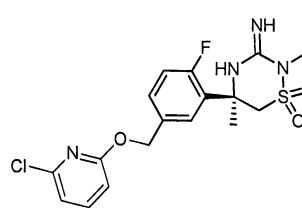
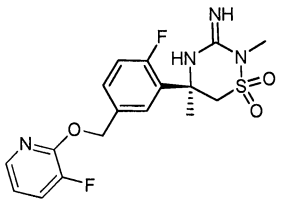
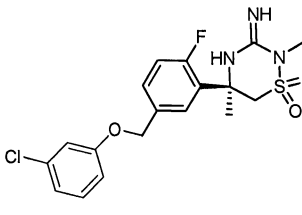
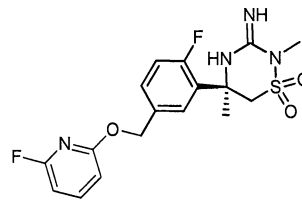
Bước 1: Thêm dung dịch MeMgBr (3M trong Et₂O, 0,48 mL, 1,4 mmol) vào dung dịch bromua (Bảng IIb, mục 14) (500 mg, 1,11 mmol) trong THF (7 mL) ở -20°C. Khuấy dung dịch trong 30 phút ở -20°C. Sau đó, làm nguội dung dịch xuống -78°C. Thêm *t*-BuLi (1,7M trong pentan, 1,6 mL, 2,8 mmol) vào dung dịch này. Khuấy dung dịch trong 2 giờ ở -78°C. Thêm DMF (0,13 mL, 1,7 mmol) vào dung dịch. Để dung dịch ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, thêm NH₄Cl bão hòa (chứa nước) (20 mL) vào dung dịch và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: 3:1 heptan:EtOAc) để tạo thành aldehyt (237 mg, 54%).

Thêm từng phần NaBH₄ (197 mg, 5,21 mmol) vào dung dịch aldehyt (1,04 g, 2,60 mmol) trong MeOH (10 mL) ở 0°C trong 3 phút. Khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút. Sau đó, thêm NH₄Cl (chứa nước) bão hòa (30 mL) vào dung dịch và chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: 1:1 heptan:EtOAc) tạo thành rượu (949 mg, 91%).

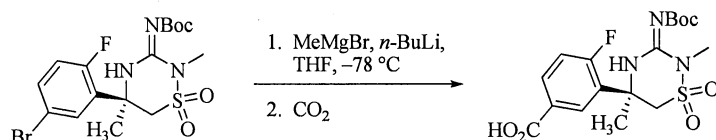
Bước 2: Thêm 3-fluorophenol (0,030 mL, 0,33 mmol) vào dung dịch rượu từ bước 1 (105 mg, 0,26 mmol) và triphenylphosphin (102 mg, 0,39 mmol) trong THF (3 mL). Thêm từng giọt DIAD (0,075 mL, 0,39 mmol) vào dung dịch này và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được tải lên cột nhanh SiO₂ và được tinh chế (gradient rửa giải 100:0 đến 0:100 heptan:EtOAc) để tạo thành ete (73 mg, 56%).

Hợp chất trong Ví dụ 109 được điều chế từ nguyên liệu ở trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. LCMS (điều kiện B): $t_R = 2,10$ phút, $m/e = 396,0$ ($M+H$).

Bảng XII: Các ví dụ dưới đây được điều chế từ rượu benzylic được bộc lộ trong Sơ đồ 21 bước 1 sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 21 bước 2 sử dụng rượu aryl thích hợp.

Ví dụ (dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)					
110		111		112	
	$MH^+ : 412,0$, 2,17 phút, B		$MH^+ : 413,0$, 2,02 phút, B		$MH^+ : 397,0$, 1,99 phút, B
113		114		115	
	$MH^+ : 396,0$, 2,06 phút, B		$MH^+ : 397,1$, 1,96 phút, B		$MH^+ : 412,9$, 2,08 phút, B

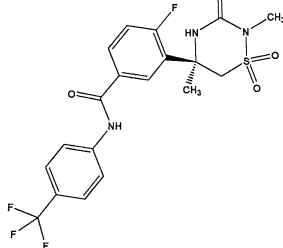
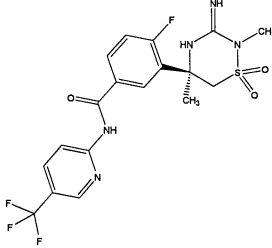
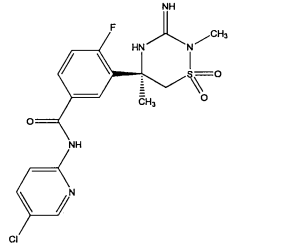
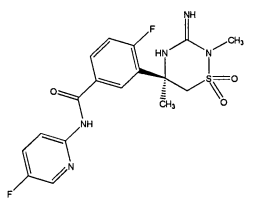
Sơ đồ 22



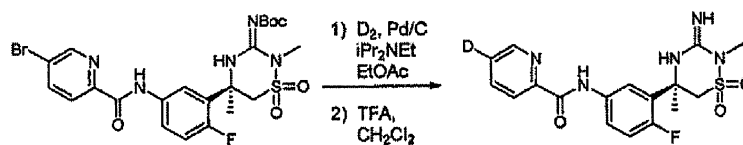
Thêm dung dịch MeMgBr (3M trong Et₂O, 2,4 mL, 7,20 mmol) vào dung dịch khuấy chứa bromua (Bảng IIb, mục 14, 2,55 g, 5,66 mmol) trong THF khan (45 mL) ở -78°C trong nitơ. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút.

Sau thời gian này, thêm từng giọt dung dịch chứa *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 5,1 mL, 12,8 mmol) trong 5 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 50 phút ở -78°C và loại bỏ bể làm mát. Sục khí CO_2 vào trong hỗn hợp phản ứng trong 50 phút. Sau thời gian này, dừng phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (50 mL) và axit clohydric 1N (chứa nước) (100 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (3 x 100 mL). Rửa chất chiết gom được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (silic oxit, 10% metanol/metylen clorua) tạo thành axit carboxylic (1,49 g, 53%).

Bảng XIII: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b sử dụng axit từ Sơ đồ 22 và aryl amin thích hợp. Tỷ lệ mol dùng cho axit, amin và BOPCl lần lượt là 1:1,3:1,5.

Ví dụ (dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
116	 MH^+ : 459,0, 2,35 phút, B	117	 MH^+ : 460,1, 2,02 phút, B
118	 MH^+ : 426,1, 1,86 phút, B	119	 MH^+ : 410,1, 1,74 phút, B

Sơ đồ 23

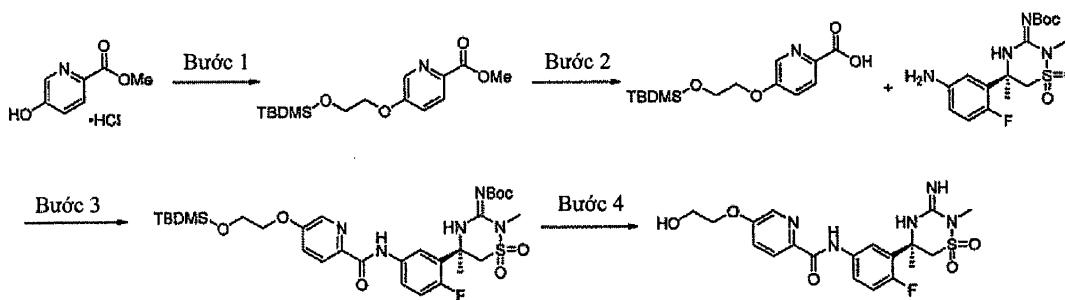


Ví dụ 120

Thêm $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (22 μL , 0,13 mmol) và 10% Pd/C, loại Degussa (9,0 mg, 0,0042 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn được đầy kín có chứa dung dịch bromua (Bảng V: sản phẩm trung gian Boc trong ví dụ 29) (48 mg, 0,084 mmol) trong EtOAc (4 mL) ở môi trường N_2 . Bình thót cổ được hút khí và được nạp đầy D_2 (3 lần). Khuấy hỗn hợp ở môi trường D_2 trong 4,5 giờ. Hỗn hợp được thanh lọc bằng N_2 , lọc và cô đặc. Phần còn lại được phân chia thành EtOAc và 1/2 NaHCO_3 bão hòa (chứa nước). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc tạo thành chất đơteri hóa (38 mg, 92%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 120 được điều chế dưới dạng muối TFA của nó từ nguyên liệu ở trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,76$ phút, $m/e = 393,0$ (M+H).

Sơ đồ 24



Ví dụ 121

Bước 1: Thêm kali cacbonat (0,88 g, 6,3 mmol) và (2-bromoetoxy)-tert-butylidimetylsilan (0,68 mL, 3,2 mmol) vào methyl 5-hydroxypicolinat hydroclorua được điều chế trong Sơ đồ 11h (0,40 g, 2,1 mmol) trong DMF (1 mL). Làm ấm phản ứng đến 70°C và khuấy trong 18 giờ. Thêm chất tương đương khác của (2-bromoetoxy)-tert-butylidimetylsilan vào và khuấy phản ứng trong 1,5 giờ ở 90°C .

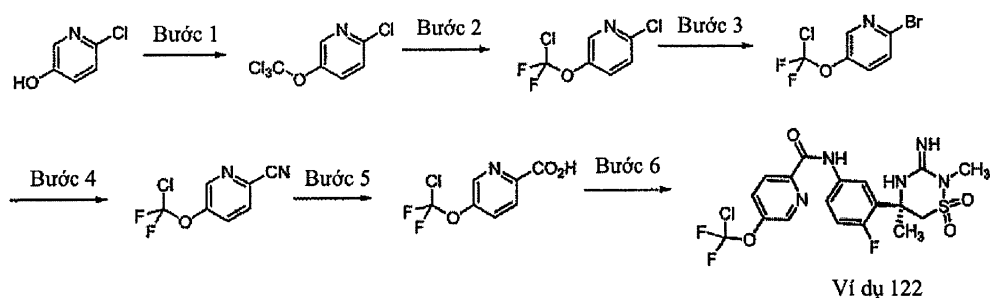
Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và thêm nước vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex) trong 30 phút tạo ra sản phẩm (0,31 g, 47%).

Bước 2: Thêm LiOH 2N (1,5 mL, 3 mmol) vào hợp chất được điều chế ở bước 1 (0,31g, 1,0 mmol) trong THF (1,5 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Điều chỉnh độ pH của phản ứng được về pH~4 sử dụng axit xitric chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra axit carboxylic (0,18 g, 60%).

Bước 3: Thêm axit carboxylic được điều chế ở bước 2 (0,17 g, 0,58 mmol), sau đó là BOP Cl (0,23 g, 0,89 mmol) vào anilin được điều chế trong Sơ đồ 10 (0,15 g, 0,39 mmol) trong pyridin (1,5 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Sau đó cô phản ứng trong chân không và phần còn lại được cho vào EtOAc và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra sản phẩm amit (0,14 g, 54%).

Bước 4: Thêm TBAF (1,0M trong THF, 0,33 mL, 0,33 mmol) vào sản phẩm từ bước 3 (0,20 g, 0,30 mmol) trong THF (1 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Thêm EtOAc vào hỗn hợp phản ứng và rửa hỗn hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-70% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo thành rượu (0,14 g, 85%).

Thêm TFA (2 mL) vào sản phẩm này (0,14 g, 0,25 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô đặc trong chân không. Sau đó khuấy phản ứng trong 1 giờ với metanol (1 mL) và NH_3/MeOH 7N (0,5 mL). Sau đó cô phản ứng trong chân không và cho vào EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra Ví dụ 121 (0,10 g, 88%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,68$ phút, $m/e = 452,0$ ($M+H$).



Bước 1: Thêm từng giọt thiophosgen (6,0 mL, 79 mmol) trong cloroform (46 mL) vào 2-clo-5-hydroxypyridin (10 g, 80 mmol) trong NaOH_(chứa nước) 1,5M (67 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy phản ứng trong 2 giờ. Sau đó chiết hỗn hợp bằng CHCl₃. Rửa lớp CHCl₃ kết hợp bằng HCl 1N (chứa nước) và nước, làm khô (MgSO₄), và lọc. Dung dịch được sục khí Cl₂ cho đến khi phản ứng ấm lên (khoảng 1 phút). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó khí Cl₂ được sục qua hỗn hợp lần nữa. Sau đó khuấy phản ứng trong 18 giờ. Khí nitơ sau đó được sục qua hỗn hợp phản ứng để loại khí Cl₂ còn lại. Sau đó cô phản ứng trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký pha đảo [C18 (800g) 5% (2 thể tích cột (CV), 5-100% (10 CV), 100 (2 CV); 0,1% axit formic/nước//0,1% axit formic/axetonitril] tạo ra triclometyl ete (4,0 g, 21%).

Bước 2: Thêm triclometylete được điều chế ở bước 1 (2,8 g, 11,3 mmol) vào antimon triflorua (4,1 g, 22,7 mmol) và antimon pentaclorua (0,22 mL, 1,7 mmol) ở 120°C. Làm ấm hỗn hợp đến 150°C, khuấy trong 1 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm DCM và NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa vào và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa pha kết hợp bằng 20% KF_(chứa nước), nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không ạo ra sản phẩm (2,0 g, 83%).

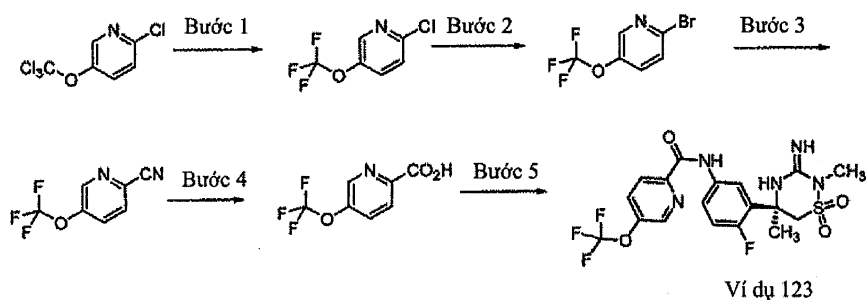
Bước 3: Thêm bromotrimetylsilan (2,8 mL, 21 mmol) vào clodiflometylete được điều chế ở bước 2 (2,0 g, 9,3 mmol) trong propannitril (11 mL). Làm ấm phản ứng đến 100°C và được khuấy trong 6,5 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và thêm NaHCO₃ bão hòa vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra sản phẩm (2,1 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Bromopyridin được điều chế ở bước 3 (0,33 g, 1,3 mmol) trong DMF (2,7 mL) trong lọ phản ứng vi sóng được sục khí N₂ trong 5 phút. Thêm Zn(CN)₂ (0,22 g, 1,9 mmol) vào và nitor được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Thêm Pd(PPh₃)₄ (0,078 g, 0,07 mmol) vào và N được sục qua phản ứng trong 5 phút. Bình phản ứng được đậy lại và được làm ấm đến 100°C, sau đó khuấy trong 2,5 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm nước và EtOAc vào và lọc sau đó hỗn hợp qua đệm xelit rửa bằng EtOAc. Sau đó chiết phần lọc bằng EtOAc. Lốp hữu cơ sau đó được kết hợp và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không, sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-8% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra sản phẩm (0,21 g, 81%).

Bước 5: Thêm LiOH 2N (chứa nước) (2,7 mL) vào nitril được điều chế ở bước 4 (0,21 g, 1,0 mmol) trong etanol (2 mL). Làm ấm phản ứng đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ etanol trong chân không. Độ pH của nước được điều chỉnh về pH~4 sử dụng axit xitric chứa nước bão hòa. Thêm natri clorua rắn vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lốp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra chất rắn màu trắng (0,14 g, 62%).

Bước 6: Thêm lần lượt axit carboxylic được điều chế ở bước 5 (0,14 g, 0,63 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,27 mL, 1,6 mmol), và 50% xyclic anhydrit của axit 1-propanphosphonic trong etyl axetat (0,42 mL, 0,71 mmol) vào anilin được điều chế trong Sơ đồ 10 (0,20 g, 0,52 mmol) trong THF (0,84 mL) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0°C và sau đó thêm một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào phản ứng và khuấy mạnh hỗn hợp trong 20 phút. Sau đó, chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lốp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra amit (0,26 g, 84%). Thêm TFA (0,68 mL, 8,8 mmol) vào amit (0,26 g, 0,44 mmol) trong DCM (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong 18 giờ và sau đó cô trong chân không. Phần còn lại được cho vào DCM và được khuấy với NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa lốp DCM kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất ở Ví dụ 122. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 2,06 phút, m/e = 492 (M+H).

Sơ đồ 26



Bước 1: Thêm triclorometyl ete được điều chế ở bước 1 của Sơ đồ 25 (2,80 g, 11 mmol) vào antimon triflorua (4,05 g, 23 mmol) và antimon pentaclorua (0,22 mL, 1,7 mmol) ở 120°C. Làm ấm phản ứng đến 165°C trong môi trường nitơ và khuấy trong 14 giờ và sau đó làm ấm đến 175°C và khuấy thêm 4 giờ nữa. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Khuấy mạnh khối chất rắn thu được với NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa [thoát khí!] và EtOAc. Hỗn hợp được lọc qua đầu xelit rửa bằng EtOAc. Chiết phần lọc bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hex trong 30 phút) (0,90 g, 40%).

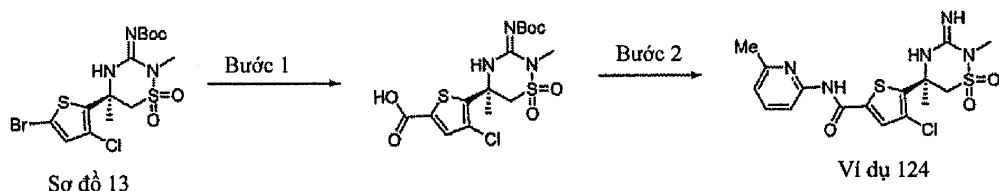
Bước 2: Chuyển triflometylete được điều chế ở bước 1 thành bromopyridin theo phương pháp trong bước 3 của Sơ đồ 25.

Bước 3: Chuyển bromopyridin được điều chế ở bước 2 thành xyanopyridin theo phương pháp trong bước 4 của Sơ đồ 25.

Bước 4: Chuyển xyanopyridin được điều chế ở bước 3 thành axit pyridylcarboxylic theo phương pháp trong bước 5 của Sơ đồ 25.

Bước 5: Chuyển axit pyridylcarboxylic được điều chế ở bước 4 thành hợp chất trong Ví dụ 123 theo phương pháp trong bước 6 của Sơ đồ 25. LCMS (điều kiện D): t_R = 2,04 phút, m/e = 476,0 (M+H).

Sơ đồ 27



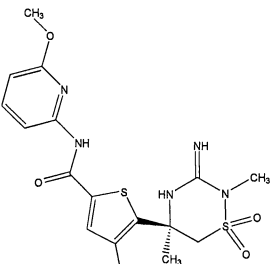
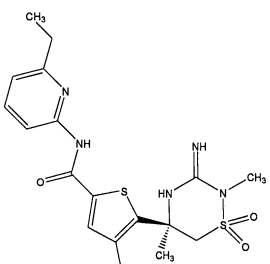
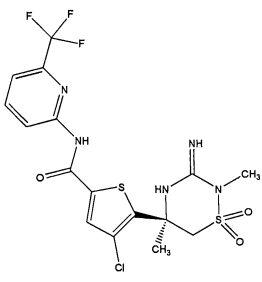
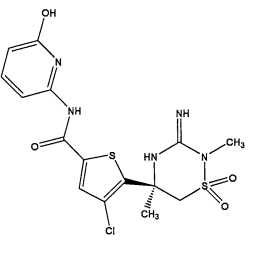
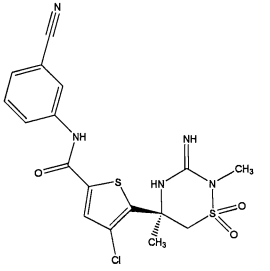
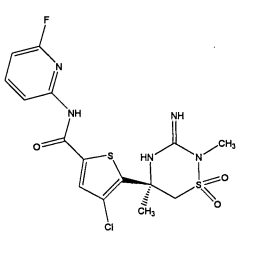
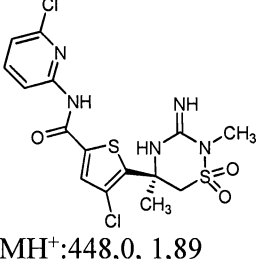
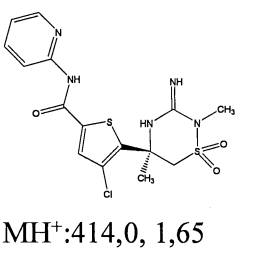
Bước 1: Thêm metylmagie clorua (3,0M trong THF, 1,18 mL, 3,54 mmol) vào bromothiophen được điều chế trong Sơ đồ 13 (1,34 g, 2,83 mmol) trong THF (9,2 mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 30 phút ở 0°C và sau đó làm nguội xuống -78°C. Thêm *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 2,55 mL, 6,38 mmol) vào trong 10 phút. Khuấy phản ứng trong 1 giờ ở -78° và sau đó sục khí CO₂ vào phản ứng. Bể làm lạnh được lấy đi và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong khi vẫn tiếp tục sục khí CO₂ qua hỗn hợp. Thêm HCl 1N (chứa nước) vào hỗn hợp và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-80% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra axit carboxylic (0,97 g, 78%).

Bước 2: Thêm 2-amino-6-metylpyridin (0,013 g, 0,12 mmol) và bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (0,024 g, 0,09 mmol) vào axit carboxylic được điều chế trong bước 1 (0,027 g, 0,06 mmol) trong pyridin (0,25 mL). Khuấy phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó ô trong chân không. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng TLC silica gel điều chế (1000 μ m SiO₂, 30% EtOAc/hexan) tạo ra sản phẩm (13 mg, 40%). Thêm TFA (0,2 mL) vào amit (0,065 g, 0,14 mmol) trong DCM (0,4 mL). Khuấy phản ứng trong 20 giờ ở RT và sau đó cô trong chân không tạo ra hợp chất trong Ví dụ 124 dưới dạng muối TFA. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,59 phút, m/e = 428,0 (M+H).

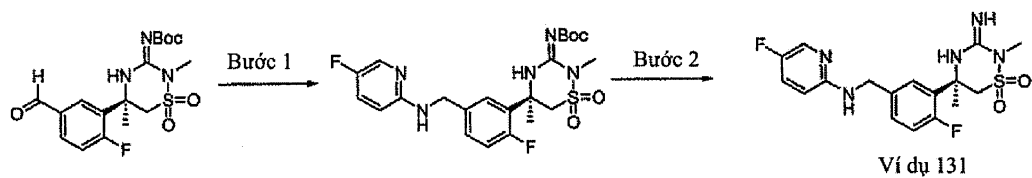
Bảng XIV: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 27 sử dụng aryl amin thích hợp.

Ví dụ

(dữ liệu LCMS: MH⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

125  MH⁺:466,0, 1,82 phút, D	126  MH⁺:482,0, 2,21 phút, D	127  MH⁺:442,0, 1,70 phút, D
128  MH⁺:430,0, 1,74 phút, D	129  MH⁺:438,0, 1,84 phút, D	130  MH⁺:432,0, 1,83 phút, D
130a  MH⁺:448,0, 1,89 phút, D	130b  MH⁺:414,0, 1,65 phút, D	

Sơ đồ 28

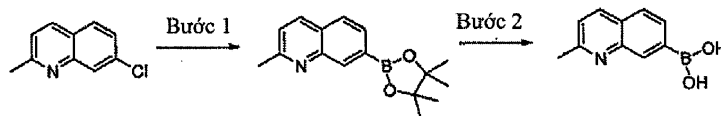


Bước 1: Thêm rây 4Å mol (100 mg), 2-amino-5-flopyridin (0,056 g, 0,5 mmol), và axit axetic (0,02 mL, 0,35 mmol) vào aldehyt (sản phẩm trung gian từ Sơ đồ 21 bước

1 trước khi xử lý bằng NaBH_4 (0,10 g, 0,2 mmol) trong metanol (1,5 mL) và pyridin (0,5 mL). Làm ấm phản ứng đến 50°C và khuấy trong 18 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, thêm natri bicacbonat bão hòa (0,5 mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó lọc hỗn hợp được và cô dịch lọc được trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-35% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra sản phẩm (0,077 g, 78%).

Bước 2: Thêm TFA (0,24 mL, 3,1 mmol) vào nguyên liệu được điều chế ở bước 1 (0,077 g, 0,16 mmol) trong DCM (0,4 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó cô trong chân không. Phần còn lại được cho vào DCM và rửa bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, nước và nước muối. Lớp DCM được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Phần còn lại sau đó được cho vào DCM và thêm lượng dư HCl 2N/ete vào. Cô hỗn hợp tạo ra hợp chất của Ví dụ 131 (57 mg) dưới dạng muối HCl. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,56$ phút, $m/e = 396,2$ (M+H).

Sơ đồ 29

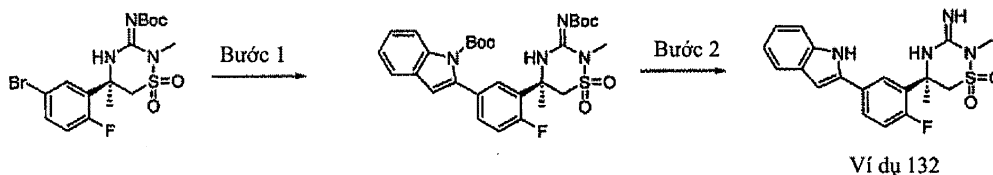


Bước 1: Thêm bis(pinacolato)diboron (1,9 g, 7,6 mmol), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden hydroclorua (0,17 g, 0,4 mmol), và kali axetat (1,6 g, 16 mmol) vào 7-cloquinaldin (1,2 g, 6,5 mmol) trong THF (80 mL). Nitor được sục qua phản ứng trong 10 phút. Thêm paladi axetat (0,044 g, 0,20 mmol) vào và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 6 giờ. Lọc phản ứng qua nút silica gel rửa bằng EtOAc. Cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần lọc bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra este boronic (0,97 g, 55%).

Bước 2: Thêm nước (24 mL) và natri metaperiodat (0,93 g, 4,4 mmol) vào este boronic được điều chế ở bước 1 (0,78 g, 2,9 mmol) trong THF (6 mL). Khuấy phản ứng trong 1 giờ và sau đó thêm HCl 3M_(chứa nước) (19 mL) vào. Khuấy hỗn hợp trong 45 phút và sau đó chiết bằng EtOAc. Sau đó bazơ hóa lớp nước bằng NaHCO_3 _{(chứa}

nước) bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra axit boronic (0,34 g, 63%).

Sơ đồ 30



Bước 1: Thêm *t*-butanol (1,5 mL), axit 1-(*t*-butoxycarbonyl)-indol-2-boronic (0,16 g, 0,60 mmol) và kali cacbonat chứa nước (2M, 0,25 mL, 0,50 mmol) vào bromua (Bảng IIb, mục 14) (0,15 g, 0,33 mmol) trong lọ phản ứng vi sóng. Nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Thêm PdCl₂(dppf) (0,054 g, 0,066 mmol) vào và sục nitơ vào phản ứng trong 5 phút. Bình phản ứng được đậy lại, được làm ấm đến 65°C, và khuấy trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra sản phẩm biaryl (0,12 g, 60%).

Bước 2: Thêm TFA (2 mL) vào sản phẩm được điều chế ở bước 1 (0,12 g, 0,20 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất của Ví dụ 132 dưới dạng muối TFA (0,078 g, 78%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): *t_R* = 1,96 phút, *m/e* = 387,0 (M+H). Phần còn lại được tinh chế tiếp khi cần bằng sắc ký pha đảo [C18 5% (2 thể tích cột (CV), 5-100% (10 CV), 100 (2 CV); 0,1% axit formic/nước//0,1% axit formic/axetonitril].

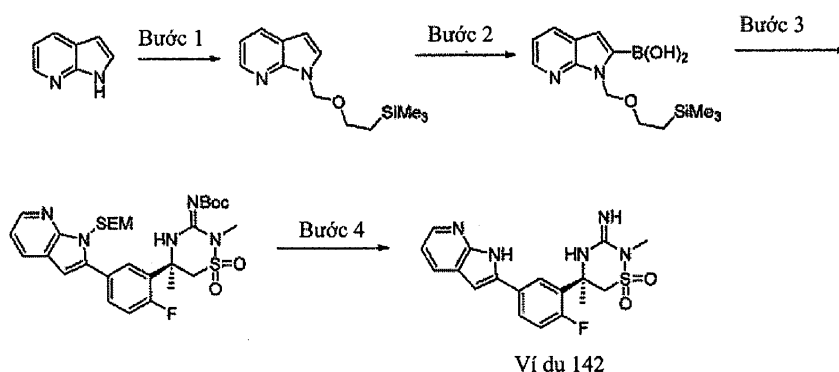
Bảng XV: Các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 30 sử dụng aryl bromua và axit boronic thích hợp.

Ví dụ

(Dữ liệu LCMS: MH⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

133		134		135	
	MH ⁺ :417,0, 1,93 phút, D		MH ⁺ :401,0, 2,01 phút, D		MH ⁺ :412,0, 1,93 phút, D
136		137		138	
	MH ⁺ :421,0, 2,03 phút, D		MH ⁺ :420,0, 2,07 phút, D		MH ⁺ :435,0, 1,68 phút, D
139		140		141	
	MH ⁺ :409,0, 1,95 phút, D		MH ⁺ :428,0, 1,99 phút, D		MH ⁺ :439,0, 1,96 phút, D
141a		**	**	**	**
	MH ⁺ :443,0, 2,13 phút, D				

Sơ đồ 31



Bước 1: Thêm NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 0,56 g, 14 mmol) vào 7-azaindol (1,5 g, 12,7 mmol) trong DMF (30 mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng sau đó làm nguội xuống -40°C (bể làm mát EtOAc/CO₂). Sau đó thêm (2-(clometoxy)etyl) trimethylsilan (2,5 mL, 14 mmol) vào và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm EtOAc vào và rửa hỗn hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra indol được bảo vệ bằng SEM (2,9 g, 91%).

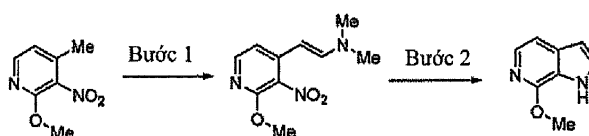
Bước 2: Thêm *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 1,9 mL, 4,8 mmol) vào indol được bảo vệ bằng SEM được điều chế ở bước 1 (0,99 g, 4,0 mmol) trong THF (10 mL) ở -40°C. khuấy hỗn hợp ở -40°C trong 1 giờ và sau đó thêm triisopropyl borat (1,2 mL, 5,2 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 18 giờ. Thêm HCl 1N (chứa nước) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, điều chỉnh hỗn hợp đến pH~5 sử dụng NaHCO₃ (chứa nước) bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng ete. Rửa dịch chiết ete kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-50% EtOAc/hex trong 30 phút) tạo ra axit indol boronic (0,20 g, 17%).

Bước 3: Thêm axit boronic được điều chế ở bước 2 (0,20 g, 0,68 mmol) và K₂CO₃ 2M (chứa nước) (0,34 mL, 0,68 mmol) vào bromua (Bảng IIb, mục 14) (0,21 g, 0,46 mmol) trong *t*-butanol (3 mL) trong lọ phản ứng vi sóng. Nitor được sục qua phản ứng trong 10 phút. Thêm PdCl₂(dppf) (0,075 g, 0,092 mmol) vào và phản ứng được đẩy

kín và được gia nhiệt đến 65°C. Sau 3 giờ, làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp bằng nước và nước muối (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hex trong 30 phút) để tạo ra sản phẩm ghép (0,21 g, 74%).

Bước 4: Thêm HCl 4M trong etanol (6 mL) vào sản phẩm ghép được điều chế ở bước 3 (0,086 g, 0,14 mmol). Làm ấm phản ứng đến 60°C và khuấy trong 20 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không và sau đó tinh chế bằng sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:axit formic) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 142 (0,030 g). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,67 phút, m/e = 388,0 (M+H).

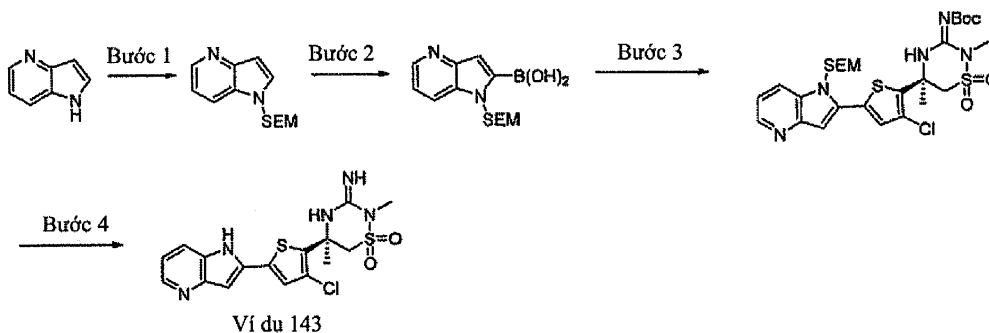
Sơ đồ 32



Bước 1: Thêm 1,1-metoxi-N,N-dimetylmetanamin (15 mL, 110 mmol) vào nitropyridin (5,1 g, 30 mmol) trong DMF (5 mL). Làm ấm phản ứng đến 130°C và được khuấy trong 16 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó rót vào cốc có mỏ chứa đá. Tách chất rắn thu được bằng cách lọc để thu được sản phẩm (5,9 g, 88%).

Bước 2: Thêm 10% paladi trên cacbon, loại Degussa (1,5 g) vào enamin được điều chế ở bước 1 (5,9 g, 26 mmol) trong etanol (275 mL). Lắc hỗn hợp phản ứng trong môi trường hydro (15 psi) trong 15 phút. Lọc phản ứng qua đệm xelit rửa bằng DCM. Cô đặc phần lọc trong chân không để tạo ra indol (4,3 g, 61%).

Sơ đồ 33



Ví dụ 143

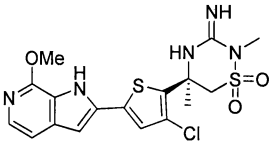
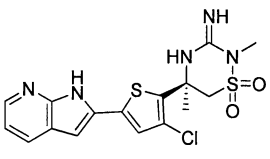
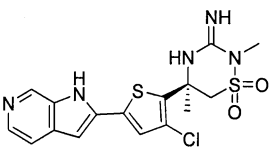
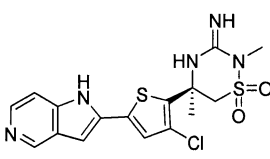
Bước 1: 4-azaindol được bảo vệ bằng nhóm SEM theo phương pháp được bộc lộ trong bước 1 của Sơ đồ 31.

Bước 2: Chuyển indol được bảo vệ bằng SEM đã điều chế ở bước 1 thành axit 2-boronic theo phương pháp được bộc lộ trong bước 2 của Sơ đồ 31.

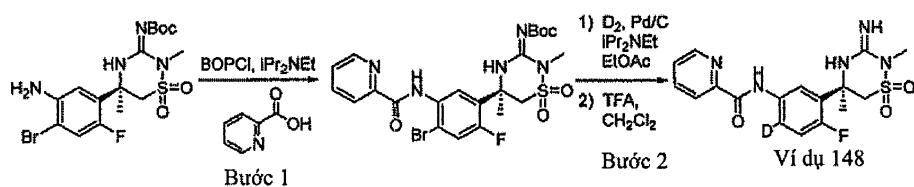
Bước 3: Thêm kali cacbonat (2M, 0,6 mL, 1,1 mmol) và bromothiophen được điều chế trong Sơ đồ 13 (0,36 g, 0,76 mmol) vào axit 2-boronic indol được bảo vệ bằng SEM được điều chế ở bước 2 (0,40 g, 1,37 mmol) trong lọ phản ứng vi sóng trong *t*-butanol (3 mL). Nitor được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút sau đó thêm PdCl₂(dppf) (0,12 g, 0,15 mmol) vào. Bình phản ứng được đậy lại và được làm ấm đến 65°C. Khuấy phản ứng trong 16 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào và rửa hỗn hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Phần còn lại được cho vào DCM (2 mL) và thêm (Boc)₂O (166 mg) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không để tạo ra sản phẩm mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-40% EtOAc/hex) tạo ra hỗn hợp chứa sản phẩm mong muốn và sản phẩm bis-boc (360 mg). Hỗn hợp được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo.

Bước 4: Gia nhiệt biaryl được điều chế ở bước 3 (0,28 g, 0,43 mmol) trong HCl 4N trong ethanol (12 mL) đến 65°C trong 12 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không để tạo ra nguyên liệu mong muốn và sản phẩm trung gian indol N-hydroxymetyl. Hỗn hợp được cho vào axeton (2 mL) và ethanol (1 mL) và thêm kali cacbonat vào (0,15 g, 1,1 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó thêm NH₄Cl_(chứa nước) bão hòa vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng TLC silica gel điều chế (10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 143 (0,10 g, 57%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,67 phút, m/e = 410,0 (M+H). (Theo cách khác, có thể tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký pha đảo [C18 5% (2 thể tích cột (CV), 5-100% (10 CV), 100 (2 CV); 0,1% axit formic/nước//0,1% axit formic/axetonitril]).

Bảng XVI: Sử dụng điều kiện được bộc lộ trong Sơ đồ 33, các ví dụ dưới đây được điều chế từ aryl bromua và axit aryl boronic thích hợp.

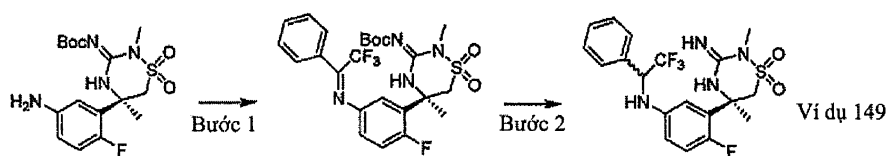
Ví dụ			
(dữ liệu LCMS: MH ⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
144	 MH⁺:440,0, 1,65 phút, D	145	 MH⁺:410,0, 1,78 phút, D
146	 MH⁺:410,0, 1,70 phút, D	147	 MH⁺:410,0, 1,67 phút, D

Sơ đồ 34



Bước 1: Thêm $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (89 μL , 0,51 mmol) vào chất sền sệt chứa anilin từ Sơ đồ 10a (95 mg, 0,20 mmol), axit picolinic (30 mg, 0,25 mmol) và BOPCl (78 mg, 0,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) ở 0°C . Làm ấm hỗn hợp thu được đến RT và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành CH_2Cl_2 và nước. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế qua TLC điều chế (SiO_2 : 1:1 hexan:EtOAc) để tạo thành amit (47 mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Ví dụ số 148 được điều chế ở dạng muối TFA của nó từ nguyên liệu ở trên sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 23. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,75 phút, m/e = 393,0 (M+H).

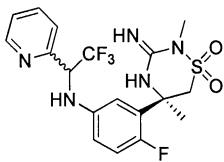
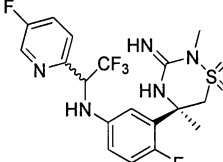
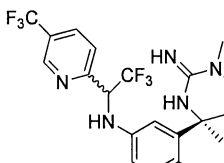
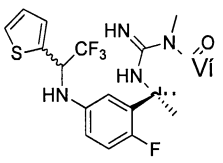


Bước 1: Thêm từ từ từng giọt titan tetraclorua (1,0M trong DCM, 0,26 mL, 0,26 mmol) vào hỗn hợp RT chứa anilin (Sơ đồ 10, 0,1 g, 0,26 mmol), 2 mL DCM, diisopropyletylamin (45 μ L, 0,26 mmol), và trifloaxetophenon (0,045 g, 0,26 mmol). Khuấy phản ứng trong 2 giờ. Sau đó rót natri bicacbonat chứa nước bão hòa vào phản ứng, tạo thành kết tủa màu trắng, mà sau đó được lọc qua xelit. Rửa xelit bằng DCM và chiết dịch lọc bằng DCM. Lốp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra hợp chất imin (0,051 g, 36%).

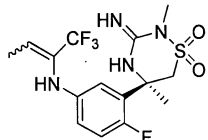
Bước 2: Thêm natri borohydrua (0,007 g, 0,18 mmol) vào imin được điều chế ở bước 1 (0,051 g, 0,09 mmol) đang khuấy trong 2 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô đến khô trong chân không. Tinh chế phản ứng bằng HPLC RP điều chế (10-100% axetonitril với 0,1% axit formic/nước với 0,1% axit formic trong 22 phút) để tạo ra sản phẩm amin. Xử lý nguyên liệu này bằng 2 mL 20% TFA/DCM trong 1 giờ, và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 149 (hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của các chất đồng phân không đối quang) dưới dạng muối trifloaxetat (39 mg, 75%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,97$ phút, $m/e = 445,0$ (M+H).

Bảng XVII: Các ví dụ dưới đây được tạo ra theo các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 35:

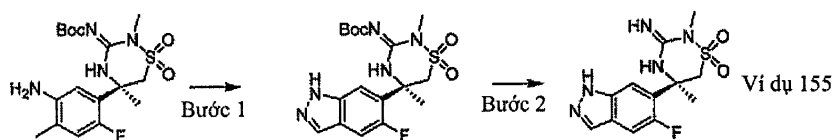
Ví dụ
(Dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

150		151	
	MH ⁺ :446,0, 1,87 phút, D		MH ⁺ :464,0, 1,93 phút, D
152		153	
	MH ⁺ :514,0, 1,99 phút, D		MH ⁺ :451,0, 1,93 phút, D

Bảng XVIII: Các ví dụ dưới đây được tạo ra dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang sử dụng trình tự sau: (1) Sơ đồ 35, bước 1, (2) Sơ đồ 11b, bước 2:

Ví dụ (dữ liệu LCMS: quan sát được MH ⁺ , thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)	
154	 MH ⁺ :395,0, 1,89 phút, D

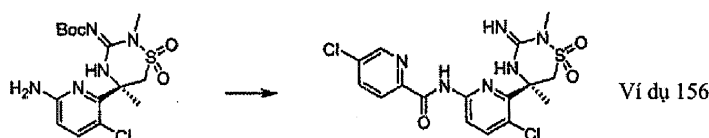
Sơ đồ 36



Bước 1: Thêm từng giọt dung dịch natri nitrit (0,035 g, 0,5 mmol) trong nước (0,25 mL) vào anilin (Bảng IV, mục 5, 0,2 g, 0,5 mmol) khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong axit axetic băng (5 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, sau đó cô đến khô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/hexan trong 30 phút) để tạo ra hợp chất indazol dưới dạng chất rắn (0,060 g, 29%).

Bước 2: Xử lý nguyên liệu từ bước 1 (0,005g, 0,012 mmol) theo Sơ đồ 11b, bước 2 để tạo thành hợp chất trong Ví dụ 155 dưới dạng muối TFA (0,005 g, 97%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,63$ phút, $m/e = 312,0$ (M+H).

Sơ đồ 37

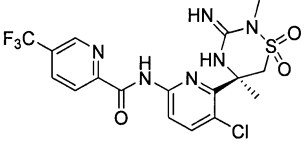
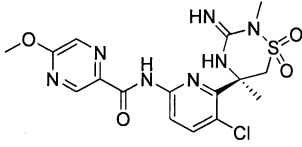


Thêm 5-clopicolinoyl clorua (Sơ đồ 11p) và 1 tinh thể DMAP vào hợp chất aminopyridin (Bảng IIIb, 0,068 g, 0,17 mmol) khuấy trong 1,68 mL DMF:diisopropyletylamin theo tỷ lệ 4:1 ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt phản ứng đến 50°C và khuấy trong 48 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-60% EtOAc/hexan trong 20 phút, sau đó là 60-100% EtOAc/hexan 20-30 phút) để tạo ra sản phẩm amit (0,014 g, 15%). Xử lý nguyên liệu này theo Sơ đồ 11b, bước 2 để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 156 (0,014 g, 97%) dưới dạng muối trifloaxetat. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,91$ phút, $m/e = 443,0$ (M+H).

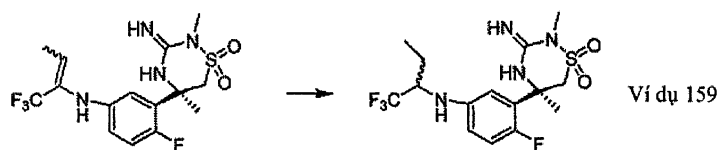
Bảng XIX: Các ví dụ dưới đây được tạo ra theo các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 37 sử dụng axit clorua từ Bảng IVj:

Ví dụ

(dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

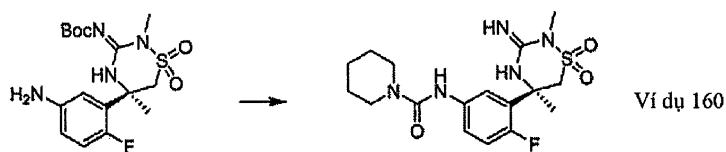
157		158	
	MH ⁺ :477,0, 1,93 phút, D		MH ⁺ :440,0, 1,84 phút, D

Sơ đồ 38



Thêm 10% paladi trên cacbon (0,010 g) vào hợp chất trong Ví dụ 154 (0,020 g, 0,04 mmol) khuấy trong 2 mL EtOH. Dung dịch này được đưa qua môi trường (quả cầu) hydro và khuấy 16 giờ. Lọc phản ứng qua xelit và rửa bằng MeOH. Cô phần lọc đến khô trong chân không và tinh chế bằng HPLC RP điều chế (10-100% axetonitril với 0,1% axit formic/nước với 0,1% axit formic trong 22 phút) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 159 dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang dưới dạng muối format (0,013 g, 65%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,92$ phút, $m/e = 397,0$ (M+H).

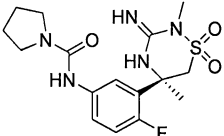
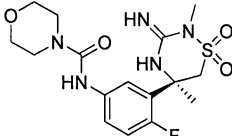
Sơ đồ 39



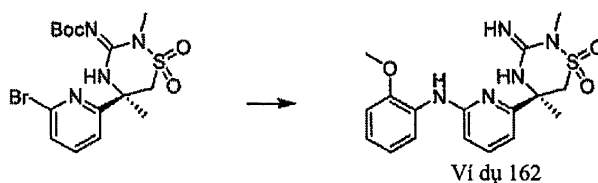
Bước 1: Thêm triethylamin (54 μ L, 0,39 mmol) và 1-piperidincacbonyl clorua (34 μ L, 0,27 mmol) vào anilin (Sơ đồ 10, 0,1 g, 0,26 mmol) khuấy trong 3 mL DCM, và khuấy hỗn hợp trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Rót phản ứng vào nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-80% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra sản phẩm ure (0,093 g, 72%). Sau đó xử lý hợp chất này theo Sơ đồ

11b, bước 2 để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 160 (0,094 g, 98%) dưới dạng muối trifloaxetat. Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,75$ phút, $m/e = 398,2$ ($M+H$).

Bảng XX: Các ví dụ dưới đây được tạo ra theo các phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 39 sử dụng cacbonyl clorua thích hợp:

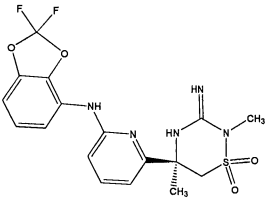
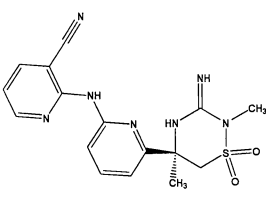
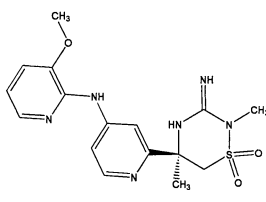
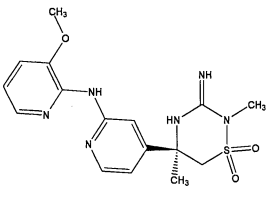
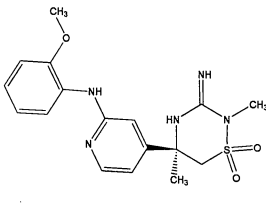
Ví dụ (dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
161		161a	
	MH^+ :384,2, 1,61 phút, D		MH^+ :400,0, 1,47 phút, D

Sơ đồ 40

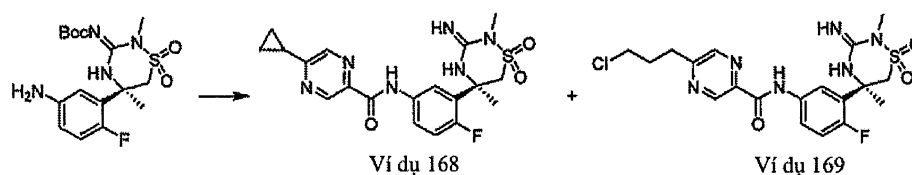


Hợp chất bromopyridin (Sơ đồ 7a, bước 6) 0,07 g, 0,16 mmol) cùng với *O*-anisidin (22 μ L, 0,19 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,003 g, 0,003 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,004 g, 0,006 mmol) dạng triet quang, và natri *t*-butoxit (0,022 g, 0,22 mmol) được khuấy trong lọ vi sóng đậy kín, được làm khô bằng ngọn lửa được sục nitơ trong 2 mL toluen khan ở 80°C trong 3,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước, và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silica gel (0-60% EtOAc/hexan trong 20 phút) để tạo ra sản phẩm biarylamin (0,007 g, 9%). Xử lý nguyên liệu này theo Sơ đồ 11b, bước 2 để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 162 dưới dạng muối trifloaxetat (0,007 g, 97%). Dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,80$ phút, $m/e = 376,2$ ($M+H$).

Bảng XXI: Các ví dụ dưới đây được tạo ra theo các phương pháp trong Sơ đồ 40:

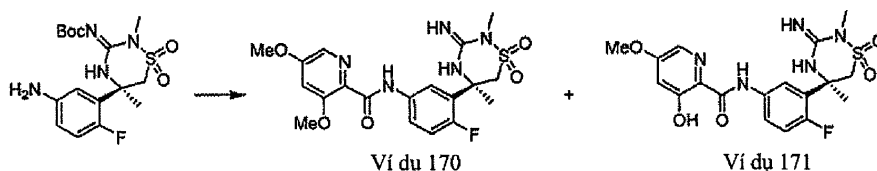
Ví dụ					
(dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)					
163		164		165	
	MH^+ :426,0, 2,05 phút, D		MH^+ :372,0, 1,83 phút, D		MH^+ :377,0, 1,65 phút, D
166		167			**
	MH^+ :377,0, 1,18 phút, D		MH^+ :376,0, 1,38 phút, D		

Sơ đồ 41



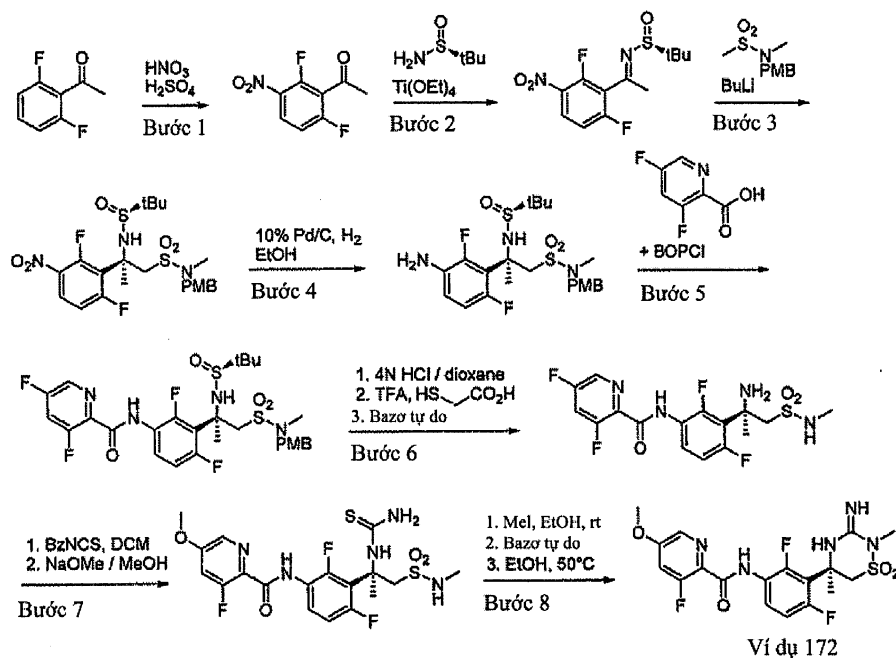
Anilin đã trình bày (Sơ đồ 10) được xử lý theo Sơ đồ 11b sử dụng axit 5-xyclopropylpyrazin-2-carboxylic (Bảng IVg, mục 4) để tạo thành, sau khi tách, cả hợp chất trong Ví dụ 169 [dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,80 phút, m/e = 433,0 ($M+H$)] và hợp chất trong Ví dụ 168 [dữ liệu LCMS: (phương pháp D): t_R = 1,83 phút, m/e = 469,0 ($M+H$)] ở dạng muối TFA.

Sơ đồ 42



Anilin đã trình bày (Sơ đồ 10) được xử lý theo Sơ đồ 11b sử dụng axit 3,5-dimethoxypyridin-2-carboxylic (Sơ đồ 11q) để tạo thành, sau khi phân tách, cả hợp chất trong Ví dụ 170 [dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,73$ phút, $m/e = 452,0$ (M+H)] và hợp chất trong Ví dụ 171 [dữ liệu LCMS: (phương pháp D): $t_R = 1,85$ phút, $m/e = 438,0$ (M+H)] ở dạng muối TFA.

Sơ đồ 43



Bước 1: Thêm từng giọt 1-(2,6-diflophenyl)etanon (20 g, 128 mmol) vào hỗn hợp -40°C chứa H₂SO₄ đặc (100 mL) và HNO₃ dễ bay hơi (100 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở -40°C trong 2 giờ sau đó rót từ từ lên đá lạnh. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM và tách các pha. Trung hòa lớp nước được bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và sau đó chiết bằng DCM. Tất cả các phần hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để thu được 1-(2,6-diflo-3-nitrophenyl)etanon (26,3 g, 131 mmol, > lý thuyết) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Xử lý nitrophenyl keton từ bước trước đó theo Sơ đồ 1a, bước 1 [thay thế (S)-2-metyl-2-propansulfinamit cho (R)-2-metyl-2-propansulfinamit] để thu được sản phẩm ketimin (17,1 g, 44% theo 1-(2,6-diflophenyl)etanon từ bước 1).

Bước 3: Xử lý ketimin từ bước 2 (17,1 g, 56,2 mmol) theo Sơ đồ 1a, Bước 3 để thu được sản phẩm cộng syn mong muốn (6 g, 20%) cũng như hỗn hợp của syn và các chất đồng phân không đối quang anti (6 g, 3:1, 20%).

Bước 4: Thêm 10% Pd/C (298 mg) vào dung dịch chứa sản phẩm cộng syn từ Bước 3 (2,71 g, 5,1 mmol) trong 25 mL etanol. Hỗn hợp được đặt trong quả cầu H₂ qua đêm. Sau khi lọc qua xelit, dịch lọc được cô. Tinh chế phần còn lại bằng cột nhanh silic oxit (60%-100% EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm anilin (1,75 g, hiệu suất 68%).

Bước 5: Khuấy hỗn hợp của anilin từ bước 4 (453 mg, 0,9 mmol), axit 3,5-diflopicolinic (215 mg, 1,4 mmol), và BOPCl (527 mg, 2,07 mmol) trong 4 mL pyridin qua đêm. Sau khi dùng bằng HCl 1N (chứa nước), chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Phần hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄ và được cô. Tinh chế phần còn lại bằng cột nhanh silic oxit (40% EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm amit (431 mg, hiệu suất 74%).

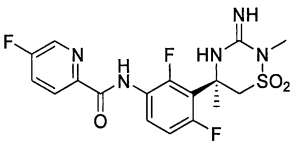
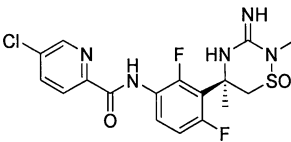
Bước 6: Thêm HCl 4N trong dioxan (1 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch chứa nguyên liệu ở trên (431 mg, 0,67 mmol) trong 3 mL DCM và 1 mL metanol. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, cô hỗn hợp. Xử lý mẫu này bằng hỗn hợp của TFA (4 mL) và axit thioglycolic (0,46 mL, 6,7 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 4 giờ, cô hỗn hợp. Phần cặn thô được trung hòa bằng cách thêm cẩn thận dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat, phần hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, và cô thành sản phẩm amin được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: Thêm benzoyl isothioxyanat (0,12 mL, 0,87 mmol) vào nguyên liệu từ bước 6 (giả sử là 0,67 mmol) trong 5 mL DCM. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở RT. Sau khi cô hỗn hợp, phần còn lại được hòa tan trong 5 mL metanol, và thêm natri metoxit (25% trong metanol, 0,37 mL) vào. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở RT. Dùng hỗn hợp bằng 2 giọt axit axetic. Sau khi cô hỗn hợp, pha loãng sản phẩm thô bằng natri cacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM. Phần hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat và

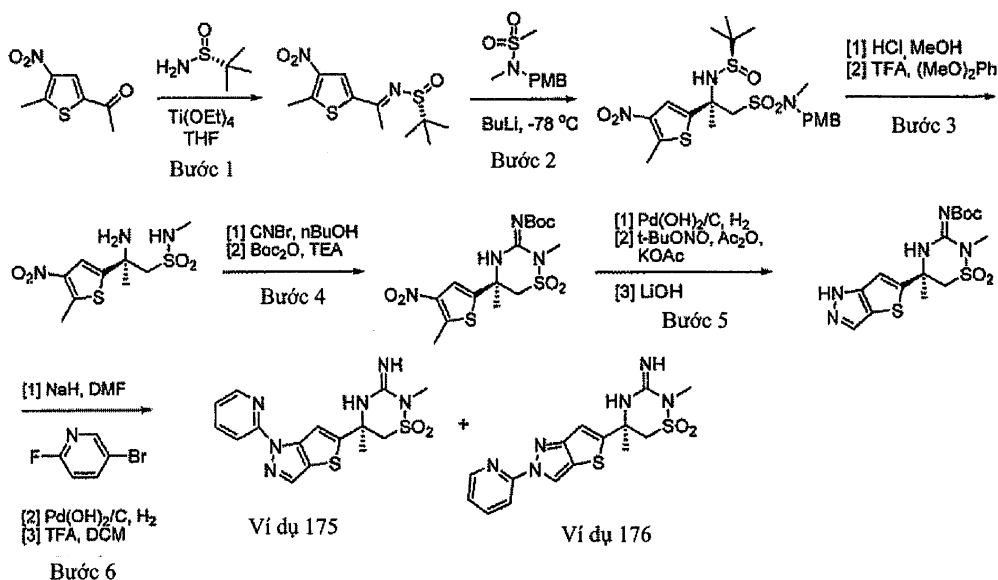
được cô để thu được sản phẩm isothioure được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 8: Thêm methyl iodua (0,05 mL, 0,8 mmol) vào dung dịch chứa nguyên liệu từ bước 7 (giả sử là 0,67 mmol) trong 5 mL etanol. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa. Sau khi chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, và cô. Hòa tan phần cặn thô trong 5 mL etanol, và gia nhiệt hỗn hợp ở 50°C trong 2 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC pha đảo (ép gốc C18, 10% đến 100% MeCN/nước với 0,1% TFA) để thu được hợp chất trong Ví dụ 172 dưới dạng muối TFA (40,3 mg, 14% từ sản phẩm của bước 5). LCMS (điều kiện A): $t_R = 2,43$ phút, $m/e = 458,3$ (M+H).

Bảng XXII: Các ví dụ dưới đây được tạo ra từ 1-(2,6-diflophenyl)etanon sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 43, thay thế axit thích hợp ở bước 5:

Ví dụ (dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
173		174	
	MH^+ :428,2, 2,46 phút, A		MH^+ :442,2, 3,17 phút, A

Sơ đồ 44

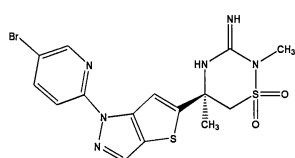


Bước 1-4: 1-(5-metyl-4-nitrothiophen-2-yl)etanon, thu được bằng cách nitrat hóa từ 1-(5-metylthiophen-2-yl)etanon theo phương pháp lý thuyết (E. Campaigne, J. L. Diedrich, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5240-5243), được chuyển thành sản phẩm của bước 4 sử dụng phương pháp tương tự theo trình tự sau: (i) Sơ đồ 1a, bước 1-4, (ii) Sơ đồ 3b.

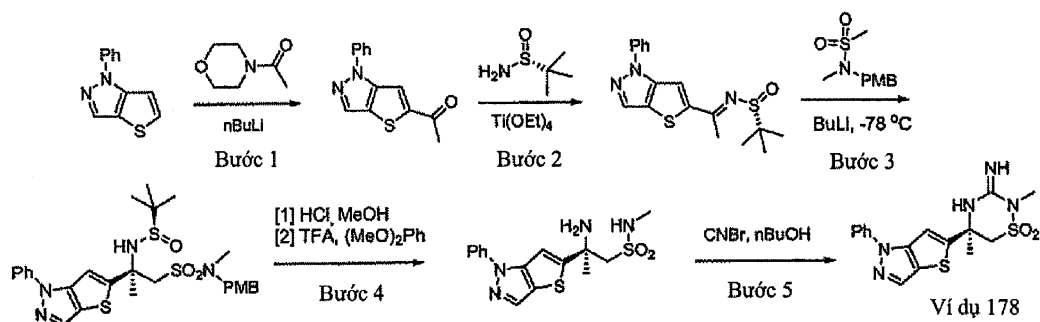
Bước 5: Thêm 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (250 mg) vào dung dịch chứa sản phẩm của bước 4 (570 mg, 1,37 mmol) trong MeOH (25 mL), và khuấy phản ứng trong máy lắc Parr ở môi trường H_2 (50 psi) trong 18 giờ. Lọc phản ứng qua tấm đệm xelit, rửa phần bã lọc bằng MeOH và cô lớp hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại (423 mg, 80%). Thêm KOAc (85 mg, 0,86 mmol), axetic anhydrua (0,205 mL, 2,16 mmol) và tert-butylnitrit (0,145 mL, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa phần còn lại này (423 mg, 1,08 mmol) trong toluen (3 mL). Khuấy phản ứng ở 90°C trong 4,5 giờ, sau đó làm nguội xuống RT và được pha loãng bằng EtOAc . Sau khi lọc qua xelit, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại mà được đưa qua sắc ký silica gel (gradien rửa giải 100:0 đến 70:30 hexan: EtOAc). Hỗn hợp thu được của nguyên liệu axetyl hóa và khử axetyl (298 mg) được hòa tan trong THF (5 mL) và được xử lý bằng LiOH 1M chứa nước (2 mL) trong 30 phút ở RT. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc , tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (1 lần). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm của bước 5 (282 mg, 65%).

Bước 6: Thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 20 mg, 0,5 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước 5 (78 mg, 0,195 mmol) trong DMF (2 mL) ở RT. Sau 5 phút, thêm 2-flo-5-bromopyridin (54 mg, 0,306 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 19 giờ ở RT, sau đó dừng phản ứng bằng nước và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO_3 (chứa nước) chứa nước bão hòa, nước muối, và sau đó làm khô trên MgSO_4 , và cô đặc trong chân không. Thêm 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (110 mg) vào dung dịch chứa phần còn lại này trong MeOH, và khuấy phản ứng trong quả cầu H_2 trong 72 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua xelit, và cô dịch lọc được dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp của các sản phẩm trung gian đồng phân vùng mà được phân tách bằng sắc ký silica gel (gradient rửa giải bằng hexan:EtOAc). Mỗi chất đồng phân vùng được khử bảo vệ theo phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b, bước 2, sau đó được đưa qua sắc ký pha đảo (C18: gradient rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 175 và Ví dụ 176 dưới dạng muối TFA của chúng. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 175 (điều kiện D): $t_R = 1,80$ phút, $m/e = 377,0$ (M+H); LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 176 ((điều kiện D): $t_R = 1,78$ phút, $m/e = 377,0$ (M+H).

Bảng XXIII: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 44 bỏ qua phần hydro hóa của bước 6.

Ví dụ	
177	 $\text{MH}^+ : 455,0$, 1,92 phút, D

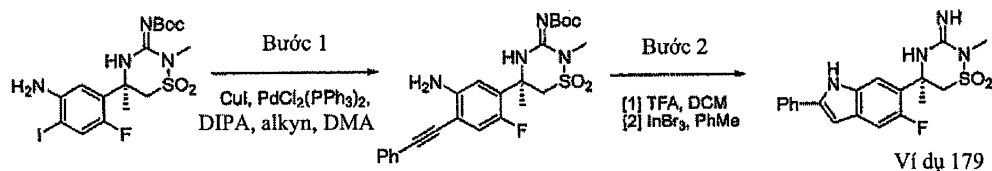
Sơ đồ 45



Bước 1: Thêm nBuLi (4,25 mL dung dịch 2,5M trong hexan, 10,65 mmol) vào dung dịch -78°C chứa 1-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol (1,94 g, 9,68 mmol), thu được từ 3-bromothiophen-2-carbaldehyt theo phương pháp lý thuyết (Lebedev et al., *J. Org. Chem.* 2005, 70, 596-602) trong 5 phút. Sau 30 phút ở -78°C, thêm N-axetylmorpholin (2,3 mL, 20 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 60 phút ở -78°C, sau đó khuấy trong 6 giờ trong khi làm ấm từ từ đến RT. Dừng phản ứng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (gradien rửa giải 100:0 đến 85:15 hexan:EtOAc) để thu được 1-(1-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)etanon (682 mg, 2,81 mmol, 29%) cùng với nguyên liệu ban đầu được thu hồi (823 mg, 4,13 mmol, 43%).

Bước 2-5: Các bước này được tiến hành sử dụng phương pháp tương tự với trình tự sau: (i) Sơ đồ 1a, bước 1-4, (ii) Sơ đồ 3b, bỏ qua bước chuyển thành *t*-butyl cacbamat. Sản phẩm trung gian cuối cùng được đưa qua sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 178 dưới dạng muối TFA của nó. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 178 (điều kiện D): $t_R = 1,82$ phút, $m/e = 376,0$ (M+H).

Sơ đồ 46

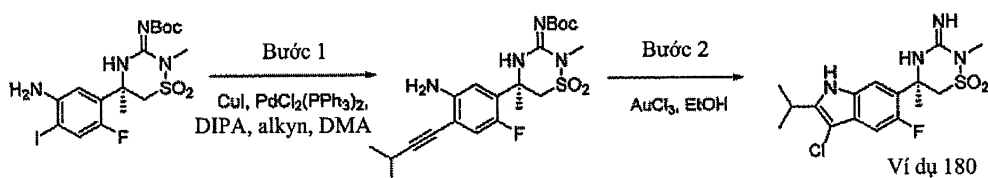


Bước 1: Thêm CuI (7,6 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch iodoanilin (200 mg, 0,39 mmol, Sơ đồ 10a), diisopropylamin (0,169 mL, 1,2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg,

0,04 mmol) và phenyl axetylen (0,132 mL, 1,2 mmol) trong dimetylaxetamit (2 mL), và khuấy phản ứng ở 40°C trong 6 giờ. Pha loãng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và EtOAc, sau đó lọc phản ứng qua xelit. Sau khi phân căn bằng EtOAc, chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để thu được phần còn lại mà sau đó được đưa qua sắc ký silica gel (10→20% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm trung gian anilino axetylen (181 mg, 95%).

Bước 2: Thêm axit trifloaxetic (0,2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước 1 (181 mg, 0,37 mmol) trong DCM (1 mL) ở RT. Sau 2 giờ, cô đặc phản ứng trong chân không. Thêm InBr_3 (46 mg, 0,13 mmol.) vào một phần của phần còn lại này (50 mg, 0,13 mmol) trong toluen (1 mL), và gia nhiệt phản ứng đến 115°C trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, phần còn lại được tạo huyền phù trong MeOH, lọc qua bộ lọc PTFE và dịch lọc được đưa qua sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 179 dưới dạng muối TFA của nó (11,7 mg, 30%). LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 179 (điều kiện D): $t_R = 1,98$ phút, $m/e = 387,2$ (M+H).

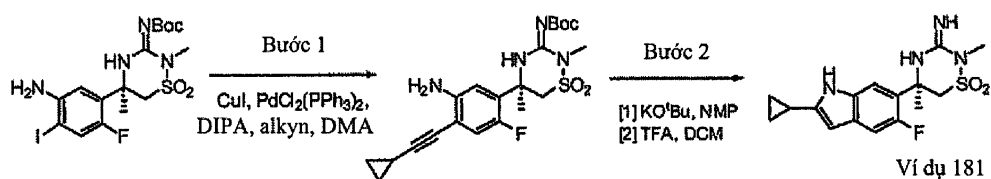
Sơ đồ 47



Bước 1: Điều chế sản phẩm trung gian anilino axetylen theo cùng cách như trong Sơ đồ 46, bước 1 loại trừ isoproylaxetylen được sử dụng thay cho phenylaxetylen.

Bước 2: Thêm AuCl_3 (133 mg, 0,44 mmol) vào sản phẩm trung gian anilino axetylen từ bước 1 (100 mg, 0,22 mmol) trong EtOH (1 mL), và gia nhiệt phản ứng đến 70°C trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, phần còn lại được tạo huyền phù trong MeOH, lọc qua bộ lọc PTFE và dịch lọc được đưa qua sắc ký pha đảo (C18: gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 180 dưới dạng muối TFA của nó (17,2 mg, 20%). LCMS cho hợp chất trong Ví dụ 180 (điều kiện D): $t_R = 2,04$ phút, $m/e = 387,0$ (M+H).

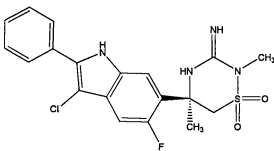
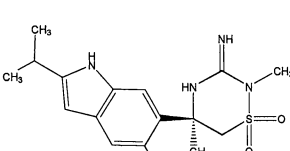
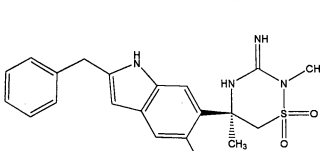
Sơ đồ 48

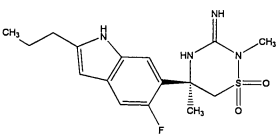
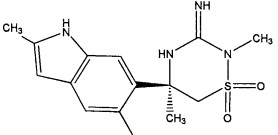
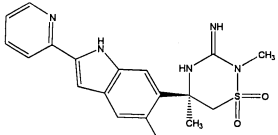
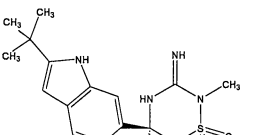
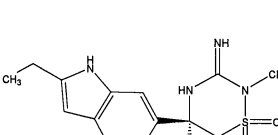


Bước 1: Điều chế sản phẩm trung gian anilino axetylen theo cùng cách như trong Sơ đồ 46, bước 1 loại trừ xycloproylaxetylen được sử dụng thay cho phenylaxetylen.

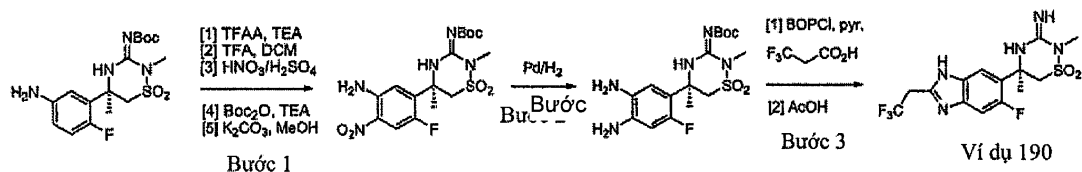
Bước 2: Thêm kali tert-butoxit (37 mg, 0,33 mmol) vào sản phẩm trung gian anilino axetylen từ bước 1 (54 mg, 0,11 mmol) trong NMP (1 mL) và khuấy phản ứng trong 18 giờ ở RT. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước và EtOAc, làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để thu được phần còn lại mà sau đó được đưa qua sắc ký silica gel (10→25% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm trung gian indol được bảo vệ Boc (35 mg, 70%). Sản phẩm trung gian này được khử bảo vệ theo phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b, bước 2, sau đó được đưa qua sắc ký pha đảo (C_{18} : gradien rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 181 dưới dạng muối TFA của nó. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 181 (điều kiện D): $t_R = 1,91$ phút, $m/e = 351,2$ (M+H).

Bảng XXIV: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong các Sơ đồ 46, 47 và 48.

Ví dụ			
(dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
182		183	
	MH^+ : 421,2, 2,07 phút, D		MH^+ : 353,2, 1,96 phút, D
		184	
			MH^+ : 401,2, 2,01 phút, D

185		186		187	
	MH ⁺ :353,0, 1,98 phút, D		MH ⁺ :325,0, 1,85 phút, D		MH ⁺ :388,0, 1,74 phút, D
188		189			
	MH ⁺ :367,0, 2,02 phút, D		MH ⁺ :339,0, 1,87 phút, D		

Sơ đồ 49



Bước 1: Thêm từng giọt trifloaxetic anhydrua (2,34 mL, 16,85 mmol) vào dung dịch anilin (5,5 g, 14,24 mmol, Sơ đồ 10) và triethylamin (2,39 mL, 17,1 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở RT trong 2 giờ, dừng phản ứng bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn (6,0 g), chất rắn này được hòa tan trong DCM (10 mL) và được khuấy với TFA (2 mL) trong 1 giờ ở RT. Cô phản ứng dưới áp suất giảm, và hòa tan phần còn lại trong H₂SO₄ đặc (9 mL). Sau khi làm nguội xuống 0°C, thêm từ từ hỗn hợp của HNO₃ để bay hơi/H₂SO₄ đặc (1,26 mL/3 mL) vào qua phễu. Sau 40 phút, dừng cẩn thận phản ứng bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 lần), và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại thu được trong DCM (100 mL), và thêm triethylamin (7,93 mL, 56,56 mmol) và di-tert-butylcacbonat (3,09 g, 28,28 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 18 giờ ở RT, dừng phản ứng bằng NH₄Cl

chứa nước bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 80:20 đến 75:25 hexan:EtOAc) để thu được hỗn hợp chứa nguyên liệu axetyl hóa và khử axetyl. Thêm dung dịch K_2CO_3 (5 g, 36 mmol) trong nước (20 mL) vào dung dịch chứa hỗn hợp này trong MeOH (100 mL) ở RT, và khuấy phản ứng trong 2 giờ ở RT. Dừng phản ứng bằng HCl 1M (chứa nước) và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (3,3 g, 54%).

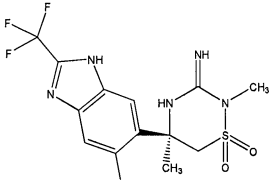
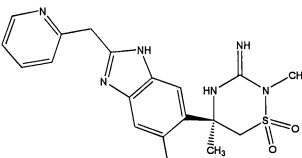
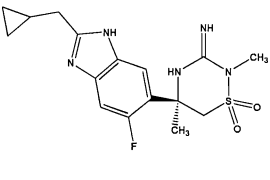
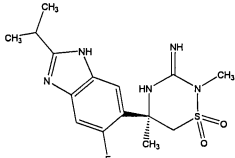
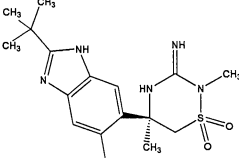
Bước 2: Thêm 5% Pd/C (300 mg) vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước 1 (600 mg, 1,39 mmol) trong EtOAc/EtOH (10 mL/10 mL) và khuấy hỗn hợp thu được trong máy lắc Parr trong 4 giờ ở khí quyển H_2 áp suất 45-psi. Lọc chất xúc tác qua xelit, rửa phần cặn bằng EtOAc, và cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. Phần cặn còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 95:5 đến 90:10 hexan:EtOAc) để thu được sản phẩm (377 mg, 68%).

Bước 3: Thêm axit 3,3,3-triflopropionic (0,032 mL, 0,37 mmol) và bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (188 mg, 0,74 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm từ bước 2 (150 mg, 0,37 mmol) trong pyridin (3 mL). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở RT, loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không, và phần còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 60:40 đến 30:70 hexan:EtOAc) để thu được hỗn hợp amit (102 mg, 54%). Hòa tan hỗn hợp này trong AcOH lạnh (2 mL) và gia nhiệt đến 130°C trong 1 giờ. Loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký pha đảo (C18: gradient rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 190 dưới dạng muối TFA của nó. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 190 (điều kiện D): $t_R = 1,29$ phút, $m/e = 394,2$ (M+H).

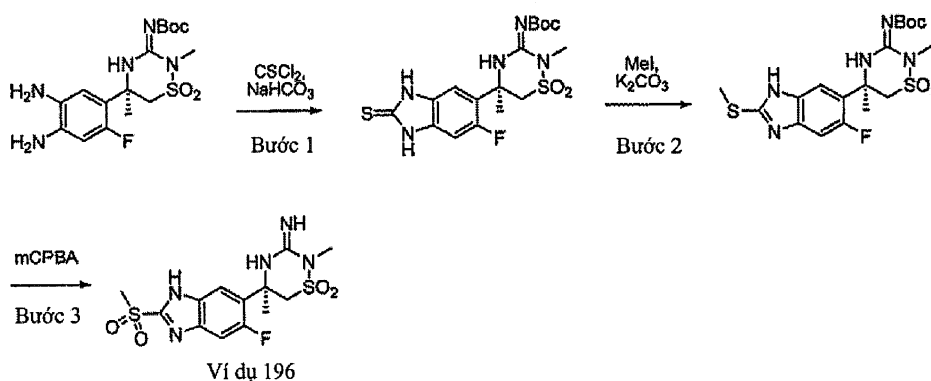
Bảng XXV: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 49.

Ví dụ

(dữ liệu LCMS: MH^+ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)

191		192		193	
	MH ⁺ :380,2, 1,10 phút, D		MH ⁺ :403,2, 1,18 phút, D		MH ⁺ :366,2, 1,18 phút, D
194		195			
	MH ⁺ :354,0, 0,97 phút, D		MH ⁺ :368,0, 1,44 phút, D		

Sơ đồ 50



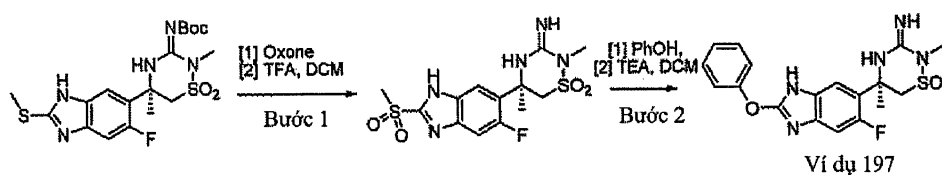
Bước 1: Thêm từ từ thiophosgen (0,320 mL, 4,21 mmol) vào hỗn hợp hai pha chứa NaHCO₃ chứa nước bão hòa và dung dịch dianilin (1,566 g, 3,90 mmol, Sơ đồ 49, bước 2) trong DCM (15 mL). Sau 1 giờ ở RT, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa, nước muối, sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được thioure (1,604 g, 93%).

Bước 2: Thêm kali cacbonat (750 mg, 5,43 mmol) vào dung dịch thioure từ bước 1 (1,604 g, 3,62 mmol) trong DMF (18 mL) ở RT. Sau 10 phút, thêm dung dịch metyl

iodua (0,23 mL, 3,68 mmol) trong DMF (2 mL) vào trong 10 phút, và khuấy phản ứng trong 90 phút. Dừng phản ứng bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa và pha loãng bằng EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô dưới áp suất giảm (1,725 g). Phần còn lại được đưa qua sắc ký silica gel (gradient rửa giải 100:0 đến 60:40 hexan:EtOAc) để thu được thiomethylure (846 mg, 51%).

Bước 3: Thêm axit meta-cloperoxybenzoic (72%, 150 mg, 0,63 mmol) ở RT vào dung dịch thiomethylurea từ bước 2 (100 mg, 0,21 mmol) trong DCM (5 mL). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa (2 lần), nước muối, và làm khô trên MgSO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại (150 mg) mà được đưa tiếp qua sắc ký pha đảo (C18: gradient rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số 196 dưới dạng muối TFA của nó. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 196 (điều kiện D): $t_R = 1,41$ phút, $m/e = 390,0$ (M+H).

Sơ đồ 51



Bước 1: Thêm dung dịch oxon (kali peroxymonosulfat, 3,2 g, 5,20 mmol) trong nước (10 mL) ở RT vào dung dịch thiomethylure từ Sơ đồ 50, bước 2 (755 mg, 1,65 mmol) trong MeOH (10 mL). Sau 1 giờ, lọc hỗn hợp qua xelit, rửa bánh lọc bằng EtOAc, và pha loãng dịch lọc bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa, làm khô trên MgSO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian (681 mg) ở hiệu suất 84%.

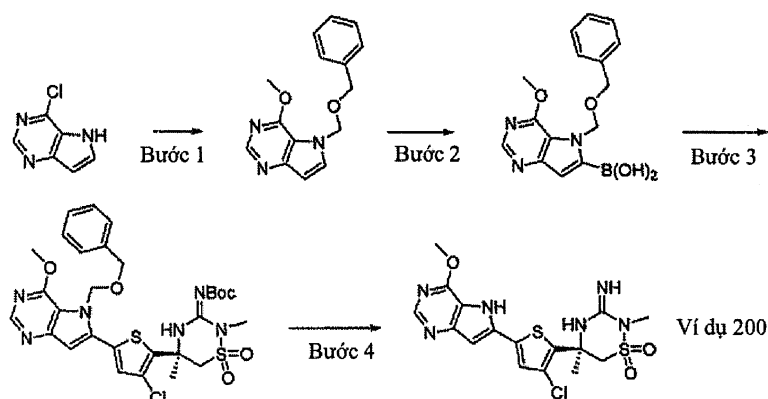
Bước 2: Khử bảo vệ sản phẩm của bước 1 (93 mg, 0,19 mmol) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Sau khi khử bảo vệ, cô đặc phần cặn thu được trong chân không, và thêm triethylamin (0,132 mL, 0,95 mmol) và phenol (90 mg, 0,95 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong 22 giờ, sau đó làm nguội xuống RT. Phần còn lại được đưa qua sắc ký pha đảo (C18: gradient rửa giải, 90:10:0,1 đến 0:100:0,1 nước:MeCN:TFA) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ số

197 dưới dạng muối TFA của nó. LCMS cho hợp chất trong Ví dụ số 197 (điều kiện D): $t_R = 1,78$ phút, $m/e = 404,2$ (M+H).

Bảng XXVI: Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 51, thay phenol ở bước 2 lần lượt bằng thiophenol hoặc anilin.

Ví dụ			
(dữ liệu LCMS được liệt kê cho từng hợp chất: MH ⁺ quan sát được, thời gian lưu HPLC và phương pháp LCMS)			
198		199	
	MH ⁺ :420,0, 1,76 phút, D		MH ⁺ :403,2, 1,64 phút, D

Sơ đồ 52



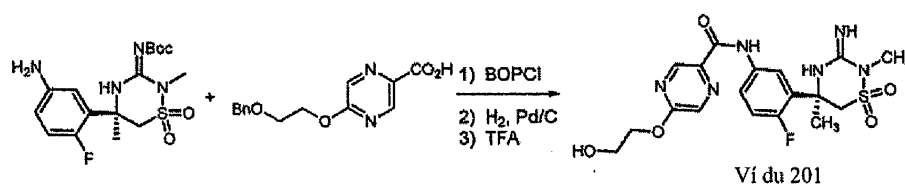
Bước 1: Thêm từng phần NaH (560 mg, 14,0 mmol, 60% trong dầu khoáng) trong N₂ vào huyền phù chứa 4-clo-5H-pyrazolo[3,2-d]pyrimidin (1,53 g, 10,0 mmol) trong 30 mL THF. Sau khi làm nguội hỗn hợp xuống 0°C, thêm benzyl clometyl ete (1,71 mL, 13,0 mmol) vào. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở RT trong 1 giờ (quan sát bằng TLC 40% EtOAc/Hex). Thêm 8 mL MeOH khan vào hỗn hợp phản ứng sau đó là từng phần

NaH (400 mg, 10,0 mmol, 60% dầu khoáng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dừng hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, nước muối, sau đó làm khô (MgSO_4) và cô. Sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-30% EtOAc/Hex) tạo ra sản phẩm 5-(benzyloxymetyl)-4-metoxy-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin (2,36 g).

Bước 2 và 3: Xử lý 5-(benzyloxymetyl)-4-metoxy-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin theo Sơ đồ 31, bước 2 và 3 để tạo thành sản phẩm biaryl.

Bước 4: Thêm huyền phù chứa AlCl_3 (52 mg, 0,39 mmol) trong 4 mL DCM vào dung dịch chứa nguyên liệu từ bước 3 (26 mg, 0,039 mmol) trong 8 mL DCM. Sau khi khuấy hỗn hợp ở RT trong 1,5 giờ, thêm 3 mL nước vào. Bazơ hóa hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO_3 và chiết bằng DCM (3 lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô (Na_2SO_4), và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng TLC điều chế (10% NH_3 MeOH 2N trong DCM) để tạo ra hợp chất trong Ví dụ 200 (10 mg). LCMS (điều kiện E): $t_R = 0,60$ phút, $m/e = 441,0$ (M+H).

Sơ đồ 53



Bước 1: Liên kết anilin từ Sơ đồ 10 và axit (Mục 3, Bảng IVb) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 1.

Bước 2: Thêm 10% Pd/C (50% nước-Loại Degussa) vào bình áp suất có chứa dung dịch amit từ bước 1 (181 mg, 0,28 mmol) trong EtOH (15 mL). Bình được đậy kín, hút chân không và nạp đầy N_2 (3 lần). Sau đó hút chân không bình này và nạp đầy bằng H_2 (3 lần). Bình được tạo áp bằng H_2 đến 50 psi và lắc ở RT trong 6 giờ. Hỗn hợp được thanh lọc bằng N_2 , lọc qua xelit và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2 : gradien rửa giải 100:0 đến 1:1 hex: EtOAc) để tạo thành hợp chất hydroxy (24 mg, 15%).

Bước 3: Điều chế Ví dụ 201 từ sản phẩm của bước 2 (24 mg) sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được bộc lộ trong Sơ đồ 11b bước 2. Tinh chế sản phẩm

thô bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C₁₈; gradien rửa giải 95:5:0,1 đến 0:100:0,1 H₂O:MeCN:axit formic) để tạo thành hợp chất trong Ví dụ 201 (11 mg, 51%) dưới dạng muối format.

Điều kiện LC/MS

Phương pháp A:

Cột: Gemini C-18, 50 x 4,6 mm, 5 micron, thu được từ Phenomenex

Pha động: A: 0,05% axit trifloaxetic trong nước

B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril

Gradient: 90:10 đến 5:95 (A:B) trong 5 phút.

Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

Phát hiện UV: 254 nm

ESI-MS: sắc ký lỏng ion hóa tia điện-phổ khối (ESI-LC/MS) được tiến hành trên PE SCIEX API-150EX, phổ khối bốn cực đơn.

Phương pháp B:

Cột: Waters SunFire C-18 4,6mm x 50 mm

Pha động: A: 0,05% axit trifloaxetic trong nước

B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril

Gradient: 90:10 (A:B) trong 1 phút, 90:10 đến 0:100 (A:B) trong 4 phút, 0:100 (A:B) trong 2 phút.

Tốc độ dòng: 1,0 mL/ phút

Phát hiện UV: 254 nm

Khối phổ kế: Finnigan LCQ Duo tia điện.

Phương pháp C:

Cột: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 μ M

Pha động: A: 0,05% axit trifloacetic trong nước

B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril

Gradient: 90:10 (A:B) trong 0,3 phút, 90:10 đến 5:95 (A:B) trong 5,1 phút, 5:95 (A:B) trong 1,2 phút.

Tốc độ dòng: 1,0 mL/ phút

Phát hiện UV: 254 và 220 nm

Khối phổ kế: Agilent 6140 bốn cực.

Phương pháp D:

Cột: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 μ M

Pha động: A: 0,05% axit trifloaxetic trong nước

B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril

Gradien: 90:10 (A:B) trong 0,3 phút, 90:10 đến 5:95 (A:B) trong 1,2 phút, 5:95 (A:B) trong 1,2 phút.

Tốc độ dòng: 1,0 mL/ phút

Phát hiện UV: 254 và 220 nm

Khối phổ kế: Agilent 6140 bốn cực.

Phương pháp E:

Cột: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 μ M

Pha động: A: 0,05% axit trifloaxetic trong nước

B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril

Gradien: 90:10 (A:B) trong 0,1 phút, 90:10 đến 5:95 (A:B) trong 1,0 phút, 5:95 (A:B) trong 0,36 phút.

Tốc độ dòng: 2,0 mL/ phút

Phát hiện UV: 254 và 220 nm

Khối phổ kế: Agilent 6140 bốn cực.

Phương pháp F:

Cột: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 μ M

Pha động: A: 0,05% axit formic trong nước

B: 0,05% axit formic trong axetonitril

Gradient: 90:10 đến 5:95 (A:B) trong 1,5 phút, 5:95 (A:B) trong 1,2 phút.

Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

Phát hiện UV: 254 và 220 nm

Khối phổ kế: Agilent 6140 bốn cực.

Thử nghiệm

Dưới đây mô tả cách thức dùng để xác định các giá trị đã trích dẫn.

Thử nghiệm BACE1 HTRF FRET

Chất phản ứng

Na⁺-Axetat pH 5,0

1% Brij-35

Glyxerol

Dimetyl Sulfoxit (DMSO)

Miền xúc tác BACE1 có khả năng tan tái tổ hợp ở người (độ tinh khiết > 95%)

Cơ chất peptit đột biến APP Swedish (QSY7-APP^{swe}-Eu): QSY7-EISEVNLDAEFC-Europium-amit

Thử nghiệm FRET phân giải thời gian đồng nhất được dùng để xác định các giá trị IC_{50} cho chất ức chế miền xúc tác BACE1 tan được ở người. Thử nghiệm này theo dõi sự tăng huỳnh quang 620 nm mà thu được từ sự phân cắt BACE1 của cơ chất FRET peptit đột biến APPswedish APP^{swe} (QSY7-EISEVNLDAEFC-Europium-amit). Cơ chất này có chứa gốc QSY7 đầu tận cùng N có vai trò làm chất dừng huỳnh quang Europium đầu tận cùng C (620 nm Em). Khi vắng mặt enzym hoạt tính, sự phát huỳnh quang 620 nm là thấp trong thử nghiệm và tăng theo đường thẳng trong 3 giờ trong điều kiện có mặt enzym BACE1 không bị ức chế. Tác dụng ức chế của sự phân cắt BACE1 của cơ chất QSY7-APP^{swe}-Eu bởi chất ức chế được biểu thị dưới dạng sự ức chế huỳnh quang 620 nm.

Sự thay đổi nồng độ chất ức chế ở 3x nồng độ cuối mong muốn ở thể tích 10 μ l được ủ sơ bộ với miền xúc tác BACE1 được tinh chế ở người (3 nM trong 10 μ l) trong 30 phút ở 30°C trong phản ứng đệm có chứa 20 mM Na-Acetate pH 5,0, 10% glycerol, 0,1% Brij-35 và 7,5% DMSO. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 10 μ l cơ chất QSY7-APP^{swe}-Eu 600 nM (nồng độ cuối 200 nM) để thu được thể tích phản ứng cuối là 30 μ l trong đĩa Nunc HTRF 384 giếng. Phản ứng được ủ ở 30°C trong 1,5 giờ. Sự phát huỳnh quang ở 620nm sau đó được đọc trên đầu đọc đĩa Rubystar HTRF (BMG Labtechnologies) sử dụng độ trễ 50 μ s sau đó là 400 mili giây của số thời gian nhận được. Các giá trị IC_{50} của chất ức chế thu được từ phân tích hồi quy không tuyến tính của đường cong đáp ứng nồng độ. Sau đó, các giá trị K_i được tính toán từ các giá trị IC_{50} sử dụng phương trình Cheng-Prusoff sử dụng giá trị μ M đã xác định trước đó là 8 μ M đối với cơ chất QSY7-APP^{swe}-Eu ở BACE1.

Tất cả các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được kiểm tra (trừ Ví dụ 8, 9, 10, 14b, 14c, 14d, 14e, và 14f) trong thử nghiệm BACE-1 này và thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 7,5 μ M và lớn hơn khoảng 0,5 nM trong thử nghiệm này. Tất cả các hợp chất làm ví dụ trừ ví dụ 19, 40x, 98, 101, và 189 thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 5 μ M trong thử nghiệm này. Một số hợp chất làm ví dụ thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 4 μ M trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 3 μ M trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 2 μ M trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 1 μ M trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 500 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 300 nM trong thử

thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 200 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 100 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 50 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 10 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 5 nM trong thử nghiệm này. Hợp chất trong Ví dụ 45 thể hiện giá trị K_i bằng khoảng 26 nM trong thử nghiệm này. Hợp chất làm ví dụ 47 thể hiện giá trị K_i bằng khoảng 6,5 nM trong thử nghiệm này.

Thử nghiệm BACE-2

Chất ức chế IC_{50s} ở autoBACE-2 được tinh chế ở người được xác định trong thử nghiệm thủy phân protein điểm cuối phân giải theo thời gian mà xác định quá trình thủy phân cơ chất QSY7-EISEVNLD~~AEFC~~-Eu-amit FRET peptit (thử nghiệm BACE-HTRF). Thủy phân được điều tiết bởi BACE của peptit này dẫn đến sự tăng phát huỳnh quang tương đối (RFU) ở 620 nm sau khi kích thích với ánh sáng 320 nm. Hợp chất ức chế, được điều chế ở 3x nồng độ cuối mong muốn trong 1x đệm thử nghiệm BACE (20 mM natri axetat pH 5,0, 10% glyxerol, 0,1% Brij-35) được bổ sung 7,5% DMSO được ủ sơ bộ với thể tích tương đương của enzym autoBACE-2 đã được pha loãng trong 1x đệm thử nghiệm BACE (nồng độ enzym cuối là 1 nM) trong đĩa NUNC 384 giếng màu đen trong 30 phút ở 30°C. Thử nghiệm được bắt đầu bằng cách bổ sung thể tích tương đương của cơ chất QSY7-EISEVNLD~~AEFC~~-Eu-amit (nồng độ cuối 200 nM, $K_m=8 \mu M$ trong $4 \mu M$ đối với autoBACE-2) được điều chế trong 1x đệm thử nghiệm BACE được bổ sung 7,5% DMSO và được ủ trong 90 phút ở 30°C. DMSO có mặt ở 5% nồng độ cuối trong thử nghiệm. Sau khi kích thích bằng laze các giếng mẫu ở 320 nm, tín hiệu phát huỳnh quang ở 620 nm được thu gom trong 400 ms sau độ trễ 50 μs trên đầu đọc đĩa HTRF RUBYstar (BMG Labtechnologies). Số liệu RFU thô được chuẩn hóa đến các giá trị RFU tối đa (1,0 nM BACE/DMSO) và tối thiểu (không enzym/DMSO). IC_{50s} được xác định bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính (đáp ứng liều sigmoidal, độ dốc thay đổi) % ức chế với các giá trị tối thiểu và tối đa lần lượt được đặt đến 0 và 100%. Thu được IC_{50s} tương tự khi sử dụng số liệu RFU thô. Các giá trị K_i được tính từ IC_{50} sử dụng phương trình Cheng-Prusoff.

Tất cả các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được kiểm tra trong thử nghiệm BACE-2 này trừ các ví dụ sau: 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14b, 14c, 14d,

14e, 14f, 15, 16, 17, 19, 40a, 40b, 40ea, 40h, 40o, 40p, 40q, 40u, 40w, 40x, 40y, 40aa, 40au, 40cc, 40co, 40cp, 40cy, 40dj, 40gy, 40gz, 40ha, 40hb, 40hc, 40ih, 41, 43, 45, 49, 60, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 109, 115, 116, 117, 122, 123, 125, 130b, 137, 138, 143, 145, 161b, 176, 179, 182, 189, 192, 194, 195, 199. Trong số các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được kiểm tra trong thử nghiệm BACE-2 này, tất cả đều thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 900 nM và lớn hơn khoảng 0,04 nM trong thử nghiệm này. Tất cả các hợp chất làm ví dụ được kiểm tra trong thử nghiệm này, trừ ví dụ 40ex, 40do, 160, 161a, 164, và 197 thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 500 nM trong thử nghiệm này. Một số hợp chất làm ví dụ thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 200 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 100 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 50 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 25 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 10 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 5 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 1 nM trong thử nghiệm này; một số khác thể hiện giá trị K_i nhỏ hơn khoảng 0,5 nM trong thử nghiệm này. Hợp chất làm ví dụ 47 thể hiện giá trị K_i bằng khoảng 1 nM trong thử nghiệm này.

Hợp chất iminothiadiazin dioxit mới theo sáng chế bất ngờ được thấy là thể hiện tính chất được mong là có lợi khi dùng làm chất ức chế BACE và/hoặc cho các phương pháp sử dụng khác nhau trong bản mô tả.

Cortical A β_{40}

Hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế được thấy, bất ngờ và hữu ích là, thể hiện hiệu quả được cải thiện trong việc giảm quá trình sản xuất A β_{40} trong vỏ não hơn so với chất tương đồng iminopyrimidon của chúng. Các trình tự dưới đây được sử dụng. Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Gom mô chuột

Chuột CD đực (~100 g; Crl:CD(SD); Charles River Laboratories, Kingston, NY) được nuôi trong nhà theo nhóm và làm thích nghi với điều kiện vườn thú trong từ 5 đến 7 ngày trước khi sử dụng trong nghiên cứu. Hợp chất được bào chế trong

20% hydroxypropyl- β -cyclodextrin và được sử dụng qua đường miệng với thể tích liều lượng là 5 ml/kg đối với chuột. Ba giờ sau khi sử dụng thuốc, chuột được gây mê với CO₂ dư. Não được lấy ra khỏi sọ và được làm đông lạnh ngay trên đá khô. Tất cả các mô được bảo quản ở -70°C cho đến khi định lượng A β .

Xác định hàm lượng A β ₄₀ trong vỏ não chuột bằng ELISA

Việc xác định A β ₁₋₄₀ (A β ₄₀) nội sinh ở chuột trong vỏ não dựa trên 585 kháng thể (Ab585, BioSource), số phân loại NONO585), mà nhận diện cụ thể trình tự đầu tận cùng N của A β ₄₀ ở loài gặm nhấm, và kháng thể đơn dòng, G2-10, mà nhận diện cụ thể đầu tận cùng không chứa C của A β ₄₀. Ab585 được đánh dấu bằng biotin (b-Ab585) bằng cách trước hết là thẩm tách sâu mẫu kháng thể đối với PBS (pH 7,8) để loại tạp chất, sau đó là pha loãng đến nồng độ protein nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/mL. EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce) được hòa tan trong PBS (pH 7,8) ở nồng độ 1 mg/mL ngay trước khi sử dụng. Ab585 được đánh dấu bằng EZ-Link Sulfo-NHS-LC-biotin sử dụng biotin:kháng thể tỷ lệ 10:1 bằng cách ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dừng phản ứng đánh dấu bằng cách bổ sung glyxin 1,0M đến nồng độ cuối 0,1M sau đó là ủ 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Glyxin được loại bỏ bằng cách thẩm tách sâu đối với PBS.

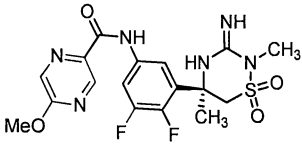
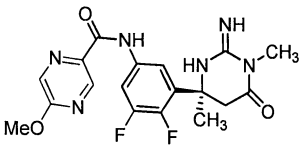
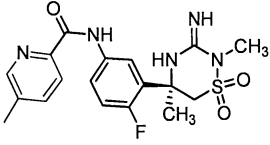
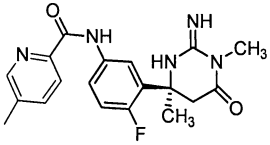
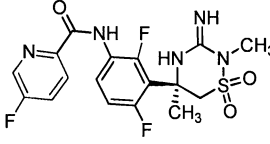
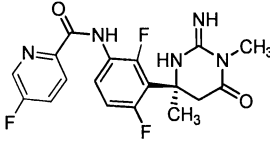
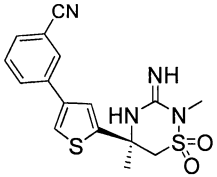
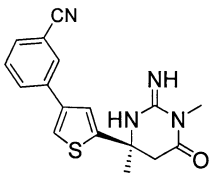
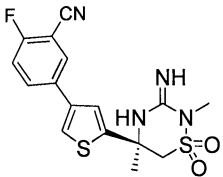
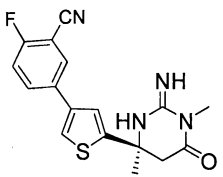
Việc sử dụng thử nghiệm miễn dịch dựa vào Luminex để xác định A β ₄₀ trong vỏ não chuột đòi hỏi kháng thể G2-10 được đánh dấu bằng Bio-Plex COOH Bead 25 (Bio-Rad số phân loại thư viện 171506025). Kháng thể được ghép với các hạt sử dụng Kit Bio-Plex Amine Coupling (Bio-Rad) theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

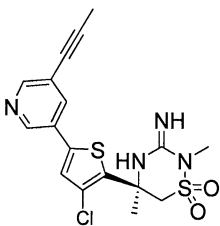
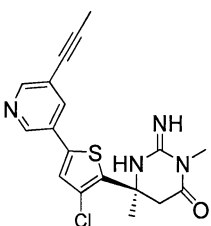
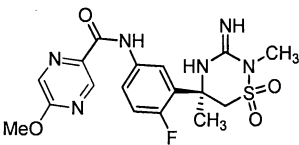
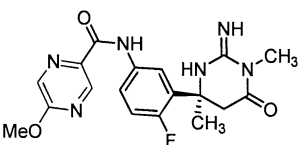
Hàm lượng A β ₄₀ trong vỏ não chuột được xác định từ chất chiết guanidin HCl của vỏ não chuột riêng rẽ sử dụng thử nghiệm phát hiện miễn dịch dựa vào Luminex. Não chuột được làm tan nhanh ở 37°C và cả hai vùng não giữa và não sau được loại bỏ. Nguyên liệu còn lại, gồm về cơ bản là vỏ não (~800 mg) được đưa qua phương pháp tách chiết guanidin. Thêm vỏ não vào ống 2 ml BioPur (Eppendorf) cùng với quả cầu thép được bọc crom 6,35 mm và 1,0 ml đệm đồng nhất hóa sucroza (20 mM HEPES [pH 7,5], 50 mM KCl, 50 mM sucroza, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA được bổ sung hoàn toàn chất ức chế proteaza [Roche, không chứa EDTA]). Mẫu sau đó được làm đồng nhất bằng cách khuấy trong 1,5 phút ở 30 chu kỳ/giây trong máy trộn mô MM300 (Retsch®). Dịch đồng nhất thu được trong vỏ não được chiết bằng

guanidin-HCl bằng cách trộn 67 μ l dịch đồng nhất với 133 μ l Guanidin HCl 5M, Tris HCl 50 mM (pH = 8,0). Để tối đa hóa hiệu quả chiết A β , mẫu được cuộn xoáy và sau đó được siêu âm trong 2 phút trong bể đá sử dụng thiết bị siêu âm dạng cốc Ultrasonics XL ở thiết lập nguồn là 8 (Heat Systems, Inc.). Nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng siêu ly tâm sử dụng rôto TLA-55 trong máy ly tâm benchtop TL-100 (Beckman) ở 100000xg trong 30 phút. Sau đó, chất nổi bề mặt thu được được pha loãng theo tỷ lệ 1:10 trong guanidin HCl 5M, 0,05M Tris HCl (pH 8,0) để phân tích protein (thử nghiệm protein BCA, Pierce Biochemicals) hoặc thử nghiệm nguyên chất đối với hàm lượng A β 40. Thử nghiệm A β 40 ở loài gặm nhấm dựa vào Lumindex được tiến hành như sau. Trước tiên, đĩa liên kết bộ lọc 96 giếng (Millipore, số phân loại MSBVN12) được làm ẩm với 100 μ l 1x đệm LA β 40 (0,05 M HEPES [pH 7,5], 0,2% BSA, 0,2% Tween-20, 0,15M NaCl) bằng cách lọc chân không trên ống góp Millipore 96 giếng. Đáy đĩa được đậy kín và 100 μ l 1x đệm LA β 40 được thêm vào mỗi giếng sau đó là bổ sung 50 μ l mỗi trong số các hạt G2-10:COOH (1000 hạt/giếng) và 50 μ l b-Ab585 ở 0,5 μ g/ml trong 1 x đệm LA β 40. Guanidin HCl được thêm vào các chuẩn A β 40 tổng hợp của loài gặm nhấm để kiểm soát ảnh hưởng của guanidin trong chất chiết não đến hiệu suất của thử nghiệm. 10 μ l chất chiết vỏ não, chuẩn A β 40 của loài gặm nhấm hoặc chất chiết vỏ não từ protein tiền chất amyloid của chuột bị vô hoạt gen (để xác định khả năng phản ứng miễn dịch nền) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa được che phủ và được ủ qua đêm ở 4°C. Sau khi ủ, các giếng được lọc bằng chân không và được rửa hai lần bằng 100 μ l 1x đệm LA β 40 trên ống góp Millipore. Streptavidin tiếp hợp phycoerythrin (PE-streptavidin, BioRad) để phát hiện b-Ab585 liên kết được pha loãng 100 lần trong 1x đệm LA β 40 và thêm 50 μ l vào mỗi giếng và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng kèm lắc. PE-streptavidin không liên kết được loại bỏ bằng ba lần rửa 100 μ l bằng thử nghiệm đệm xytokin (BioRad). Các hạt đã được rửa được tái tạo huyền phù trong 125 μ l đệm thử nghiệm xytokin bằng cách lắc trên máy lắc vi đĩa. Các đĩa được đọc trên hệ mảng hỗn dịch BioPlex (BioRad) với các hạt vùng đích được đặt đến 40 hạt/vùng và đầu trên của cổng DD được đặt đến 10000. Số liệu phát huỳnh quang chưa xử lý được phân tích sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính và hàm lượng A β 40 tuyệt đối được ngoại suy từ đường cong chuẩn sử dụng lăng kính GraphPad Prism 4.0.2. Hàm lượng tuyệt đối của A β ₁₋₄₀ được biểu hiện dưới dạng picogram cho mỗi microgam protein. % thay

đổi giá trị đối với mỗi hợp chất được tính bằng cách chuẩn hóa hàm lượng A β 1-40 ở vỏ não trung bình tuyệt đối trong mỗi hợp chất được xử lý thuần tập với hàm lượng A β 1-40 ở vỏ não trung bình tuyệt đối trong môi trường dẫn thuốc thuần tập. Kết quả so sánh được thể hiện trong bảng dưới đây. “NT” có nghĩa là không được kiểm tra.

Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột 3 giờ sau khi dùng liều 10 mg/kg hợp chất qua đường miệng					
Iminothiadiazin dioxit			Iminopyrimidinon		
Ví dụ số	Cấu trúc	BACE-1 Ki (nM) ----- BACE-2 Ki (nM)	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột	Cấu trúc	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột
34		0,949 ----- 0,22	-51%		-19%
26		1,261 ----- 2,46	-33%		0%
25		1,753 ----- 0,37	-49%		-11%
36		10 ----- 4,85	-25%		NT

Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột 3 giờ sau khi dùng liều 10 mg/kg hợp chất qua đường miệng					
Iminothiadiazin dioxit				Iminopyrimidinon	
Ví dụ số	Cấu trúc	BACE-1 Ki (nM) ----- BACE-2 Ki (nM)	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột	Cấu trúc	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột
40di		1,05 ----- 2,15	-38%		+5%
35		3,0 ----- 0,45	NT		NT
173		4,88 ----- 0,47	-27%		-3%
45		25,6 ----- NT	NT		-5%
46		46 ----- 8,23	NT		NT

Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột 3 giờ sau khi dùng liều 10 mg/kg hợp chất qua đường miệng					
Iminothiadiazin dioxit				Iminopyrimidinon	
Ví dụ số	Cấu trúc	BACE-1 Ki (nM) ----- BACE-2 Ki (nM)	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột	Cấu trúc	Thay đổi A β ₄₀ ở vỏ não chuột
52		2,387 ----- 0,37	-53%		-54%
40ai		1,64 ----- 1,99	-51%		

Tính thẩm lượng hướng Caco-2

Đã thấy rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện độ nhạy giảm ngoài mong đợi với dòng ra bởi P-glycoprotein (P-gp) so với hợp chất có gốc iminopyrimidinon mà giống về cấu trúc. P-gp được tìm thấy, trong số các vị trí khác, ở hàng rào máu-não, và giảm độ nhạy với dòng ra bởi protein này là đặc điểm mong muốn của hợp chất tác dụng trung tâm (A. Schinkel *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999, 36, 179-194). Trình tự sau được sử dụng. Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Tính thẩm lượng hướng Caco-2

Tính thẩm lượng hướng với khả năng dòng ra của hợp chất được chọn theo sáng chế so với các iminopyrimidinon giống về cấu trúc (được gọi chung là hợp chất

thử nghiệm, được thể hiện trong bảng dưới đây) được đánh giá sử dụng dòng tế bào Caco 2. Tế bào Caco 2 được duy trì trong DMEM (môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco) có chứa 10% huyết thanh thai bò, 1% axit amin không thiết yếu, 2 mM L-glutamin, và 1% penixilin-streptomycin trong tủ nuôi ở ~37°C trong môi trường 5% CO₂ và độ ẩm tương đối khoảng 90%. Môi trường dịch nuôi cấy tế bào được thay đổi ba lần một tuần. Các lớp đơn tế bào Caco 2 được phát triển trên bộ lọc polyetylen terephthalat sử dụng đĩa cài dịch nuôi cấy tế bào 24 giếng BD Falcon™ (diện tích cài 0,33 cm², cỡ lỗ 1 µm; BD BioSciences, Bedford, MA). Môi trường nuôi cấy của đĩa này được thay đổi mỗi ngày cho đến khi sử dụng cho thử nghiệm vận chuyển (21-28 ngày sau khi kết tinh).

Đệm vận chuyển (TM) là dung dịch muối cân bằng Hank (HBSS) với 10 mM HEPES và 25 mM glucoza (pH 7,4) để định liều lượng và TM với 4% albumin huyết thanh bò cho người nhận (pH = 7,4). Tính thẩm lượng hướng của hợp chất thử nghiệm được kiểm tra ở các nồng độ 1, 10 và 100 µM được xác định trong ba mẫu với quá trình ủ 2 giờ. Toàn bộ lớp đơn tế bào được theo dõi điện trở xuyên biểu mô trước và sau thử nghiệm và tính thẩm Lucifer Yellow sau thử nghiệm (LY) với 1 giờ ủ. Mẫu vật thử nghiệm được phân tích sử dụng LC-MS/MS và hàm lượng của LY được xác định sử dụng đầu đọc Perkin Elmer HTS 7000 Plus Bio Assay (Waltham, MA) với bước sóng kích thích và bước sóng phát lần lượt là 485 nm và 538 nm.

Các giá trị tính thẩm biểu kiến, sự phục hồi và tỷ lệ dòng ra được tính toán sử dụng các phương trình sau:

$$P_{app} (nm/s) = \frac{dM/dt}{S * C_0} = \frac{dC_R/dt * V_R}{S * C_0} * 10^7$$

$$\text{Tỷ lệ dòng} = \frac{P_{app_BLtoAP}}{P_{app_APtoBL}}$$

$$\text{Phục hồi (\%)} = \frac{C_{D, cuối}}{C_0} \times 100 + \frac{\text{Lượng tích lũy ở thể nhận}}{C_0 * V_D} \times 100$$

trong đó,

dC_R/dt : Độ dốc của hàm lượng tích lũy ở thể nhận
so với thời gian ủ (µM.s⁻¹)

C_{0hr} : Nồng độ cho (µM) ngay sau khi định liều

$C_{D, final}$:	Nồng độ cho (μM) khi kết thúc ủ
S:	Diện tích bề mặt màng (cm^2)
V_D :	Thể tích phân cho (mL)
V_R :	Thể tích phân nhận (mL)
P_{app_BLtoAP} :	Tính thẩm chiều từ màng đáy bên (BL) đến đỉnh (AP)
P_{app_APtoBL} :	Tính thẩm chiều từ AP đến BL

Đánh giá sự ức chế dòng ra P-gp sử dụng thử nghiệm tính thẩm lưỡng hướng Caco 2

Nghiên cứu sơ bộ để đánh giá hợp chất trong bảng dưới đây dưới dạng cơ chất tiềm năng P-gp được tiến hành sử dụng thử nghiệm vận chuyển lưỡng hướng Caco 2. Digoxin được sử dụng làm đoạn dò của cơ chất P-gp. Dung dịch liều lượng 3H -digoxin được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch gốc digoxin DMSO với TM và/hoặc dung dịch chất ức chế và chuẩn độ bằng 3H -digoxin (nồng độ digoxin cuối là $5 \mu M$ với $0,5 \mu Ci/mL$ hoạt tính phóng xạ). Hai nồng độ của hợp chất thử nghiệm (5 và $50 \mu M$) được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch gốc DMSO với TM (pH = 7,4). Tính thẩm lưỡng hướng Caco 2 của 3H -digoxin có hoặc không có hợp chất thử nghiệm làm chất ức chế được xác định như được nêu trong phần tính thẩm lưỡng hướng Caco 2. Tổng hoạt tính phóng xạ của mỗi mẫu được đếm bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhấp nháy lỏng Packard 2250CA Tri-Carb.

% ức chế dòng ra digoxin được tính theo phương trình sau:

$$\% \text{ ức chế} = \left(1 - \frac{P_{app_BLtoAP}^{\text{chất ức chế}} - P_{app_APtoBL}^{\text{chất ức chế}}}{P_{app_BLtoAP} - P_{app_APtoBL}} \right) * 100$$

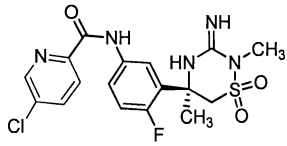
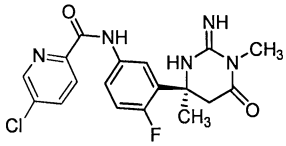
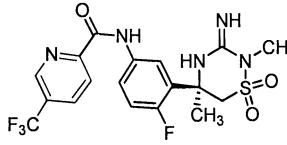
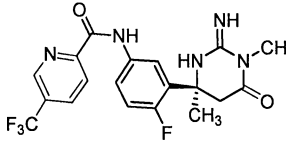
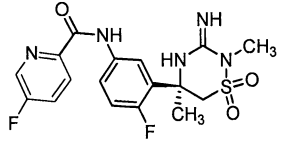
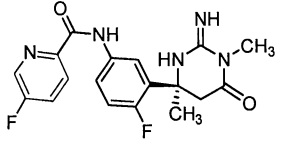
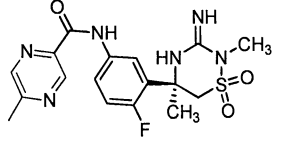
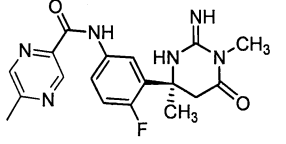
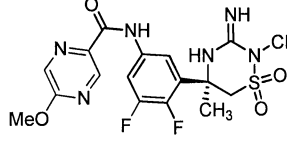
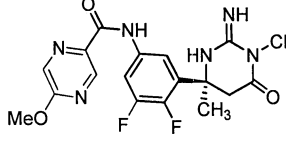
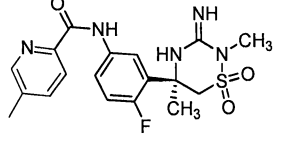
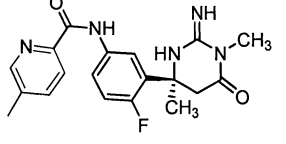
trong đó,

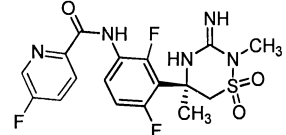
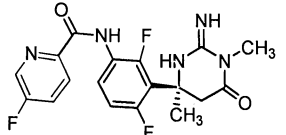
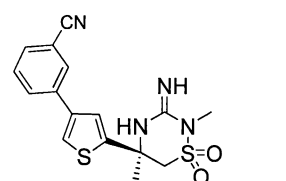
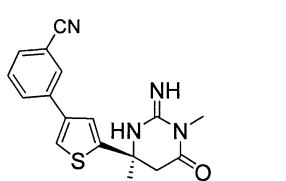
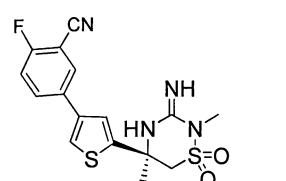
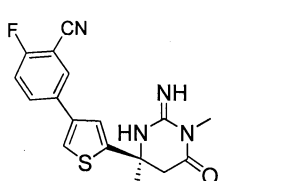
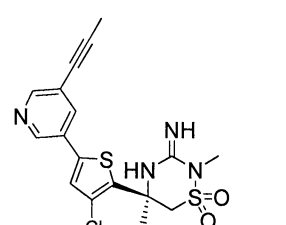
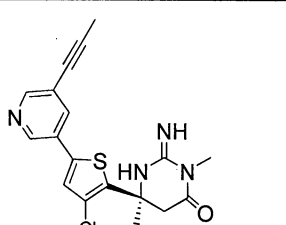
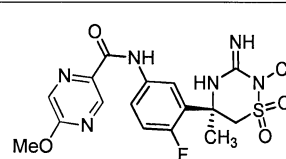
P_{app_BLtoAP} : tính thẩm digoxin chiều từ BL đến AP

P_{app_APtoBL} : tính thẩm digoxin chiều từ AP đến BL

$P_{app_BLtoAP}^{\text{chất ức chế}}$: tính thẩm digoxin với chất ức chế chiều từ BL đến AP:

tính thấm digoxin với chất ức chế chiều từ AP đến BL

Tính thấm (AP→BL) và tỷ lệ dòng ra trong tế bào Caco 2 (AP = đỉnh (apical), BL = màng đáy bên (basolateral))						
Iminothiadiazin dioxit				Iminopyrimidinon		
Ví dụ số	Cấu trúc	AP→BL Caco 2 (nm/s)	Tỷ lệ dòng ra ở Caco 2	Hợp chất số	AP→BL Caco 2 (nm/s)	Tỷ lệ dòng ra ở Caco 2
34		118	3,1		0	NA
26		89	2,9		17	11,3
25		128	2,4		22	10,6
36		54	3,3		11	12,9
40di		136	2,0		65	3,2
35		151	2,1		0	NA

173		126	2,2		25	6,1
45		226	1,4		174	2,6
46		189	1,9		136	2,6
52		278	1,6		153	2,4
40ai		133	1,8	NA		

Tính ổn định dung dịch

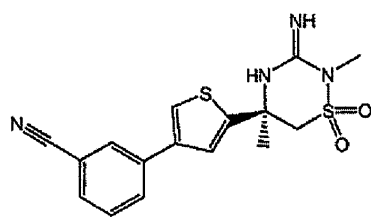
Hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế được thấy, bất ngờ và hữu ích là, thể hiện tính ổn định dung dịch được cải thiện (ví dụ, sự chống lại quá trình thủy phân) so với các iminopyrimidinon tương tự về cấu trúc. Các phương pháp so sánh sau đây được sử dụng. Kết quả được báo cáo theo các Ví dụ A và B dưới đây.

Điều chế được dung dịch gốc 1,05 mg/mL (5 mL) từ Ví dụ số 45 trong MeOH. Từ dung dịch gốc, lấy ra 1,25 mL và pha loãng đến 25 mL bằng cách bổ sung 23,75 mL đệm phosphat 10 mM (pH = 7,4)/MeOH (70/30 theo thể tích). Dung dịch mới này được chia thành ba phần. Một phần dung dịch được ủ ở 4°C, phần thứ hai được ủ ở 25°C và phần thứ ba được ủ ở 40°C. Mỗi dung dịch được phân tích bằng

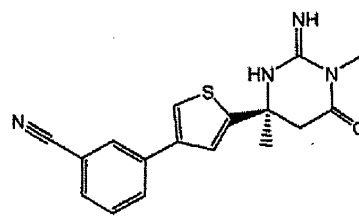
LC/MS sau ngày 1, ngày 2 và ngày 6 và được so sánh với đường cong hiệu chỉnh chuẩn của Ví dụ số 45.

Ví dụ A: Nghiên cứu tính ổn định khi so sánh Ví dụ 45 với hợp chất Z:

Trong nghiên cứu tiếp theo, tính ổn định dung dịch của hợp chất của Ví dụ 45 được xác định và được so sánh với tính ổn định của hợp chất Z. Hợp chất của Ví dụ 45 là hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế. Hợp chất Z là hợp chất iminopyrimidinon tương ứng. Cấu trúc của hợp chất của Ví dụ 45 và của hợp chất Z được thể hiện dưới đây. Các nghiên cứu được tiến hành trong đệm gốc nước pH = 7,4 có chứa metanol ở 4°C, 25°C và 40°C. Ở 4°C, hợp chất của Ví dụ 45 thể hiện hiệu suất phân hủy 0,93% sau 6 ngày trong khi hợp chất Z thể hiện hiệu suất phân hủy 18,3% sau 1 ngày. Ở 25°C, hợp chất của Ví dụ 45 thể hiện hiệu suất phân hủy 7,4% sau 6 ngày trong khi hợp chất Z thể hiện hiệu suất phân hủy 53,87%. Ở 40°C, hợp chất của Ví dụ 45 thể hiện hiệu suất phân hủy 30,71% sau 6 ngày trong khi hợp chất Z thể hiện hiệu suất phân hủy 79,93% sau 1 ngày.



Ví dụ 45



Hợp chất Z
(US2006011370)

Tính ổn định dung dịch của Ví dụ số 45 ở độ pH = 7,4					
Điều kiện	4°C				
Số mẻ	7				
Thời gian, ngày	Ban đầu	1	2	6	
Thử nghiệm (% diện tích)	99,82	99,69	99,04	98,89	
Điều kiện	25°C				
Thử nghiệm (% diện tích)	99,82	98,45	96,07	92,43	
Điều kiện	40°C				
Thử nghiệm (% diện tích)	99,82	96,32	89,70	69,11	-
a: kết quả từ sự chuẩn hóa diện tích ND = không được phát hiện. (-) thay cho > 20% hiệu suất phân hủy					

Tính ổn định dung dịch của hợp chất Z ở độ pH = 7,4					
Điều kiện	4°C				
Số mẻ	7				
Thời gian, ngày	Ban đầu	1	2	6	
Thử nghiệm (% diện tích)	88,15	69,84	-	-	-
Điều kiện	25°C				
Thử nghiệm (% diện tích)	88,15	34,28	-	-	-

Điều kiện	40°C				
Thử nghiệm (% diện tích)	88,15	8,22	-	-	-
a: xấp xỉ RRT đối với các hợp chất liên quan. Kết quả từ sự chuẩn hóa diện tích ND = không được phát hiện. (-) thay cho > 20% hiệu suất phân hủy					

Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách hòa tan khoảng 3 mg mỗi hợp chất trong 3 mL axetonitril. Các dung dịch chuẩn của hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách pha loãng 1 mL dung dịch gốc bằng cách bổ sung 4 mL axetonitril. Các dung dịch chuẩn này được bảo quản ở 4°C. Mẫu được điều chế bằng cách pha loãng 1 mL dung dịch gốc với 4 mL đệm phosphat 50 mM pH = 7,4. Các mẫu này được bảo quản ở 25°C không có ánh sáng. Các dung dịch chuẩn và mẫu được phân tích bằng LC/MS từ đầu và ở ngày 1, ngày 4, và ngày 6.

Điều kiện HPLC:

Pha động A: đệm amoni axetat 10 mM độ pH = 5: metanol (90 : 10)

Pha động B: đệm amoni axetat 10 mM độ pH = 5: metanol (10 : 90)

Cột: Zorbax SB-Phenyl 4,6 x 50 mm, 1,8 µm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dòng: 0,8 mL/phút.

Gradient:

Thời gian (phút)	% B
0	40
9	100
11	100

Máy dò: UV ở bước sóng 220 nm và 236 nm

MS, ion hóa ES, kiểu dương, để xác định chỉ ở thời điểm cuối cùng.

Các thuật ngữ được đưa ra trong bảng dưới đây có các nghĩa sau:

% diện tích là sự kết hợp đỉnh từ HPLC như được đưa ra bởi phần mềm Waters Empower II.

RRT là thời gian lưu tương đối của sản phẩm mới so với dung dịch chuẩn của hợp chất thử nghiệm.

Công thức cho RRT là:

$$\frac{\text{thời gian lưu của sản phẩm mới}}{\text{thời gian lưu dung dịch chuẩn}}$$

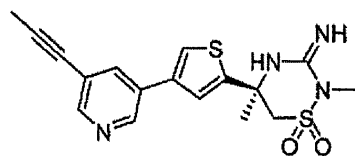
M + 1 là khối lượng quan sát được gồm thêm một proton (+ 1 đơn vị khối lượng).

ND tức là không có đỉnh nào được phát hiện bởi máy dò UV.

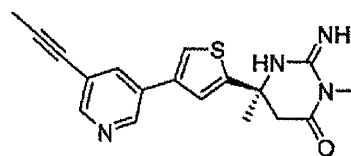
* tức là không có ion nào được phát hiện bởi máy phổ khối.

Ví dụ B: Nghiên cứu tính ổn định khi so sánh Ví dụ 47 với hợp chất Y:

Trong nghiên cứu dưới đây, tính ổn định dung dịch của hợp chất của Ví dụ 47 được xác định và được so sánh với tính ổn định của hợp chất Y. Hợp chất của Ví dụ 47 là hợp chất iminothiadiazin dioxit theo sáng chế. Hợp chất Y là hợp chất iminopyrimidinon tương ứng. Cấu trúc của hợp chất của Ví dụ 47 và của hợp chất Y được thể hiện dưới đây. Các nghiên cứu được tiến hành trong đệm pH = 7,4 ở 25°C. Trong điều kiện này, hợp chất của Ví dụ 47 thể hiện 0% sản phẩm thủy phân sau 6 ngày trong khi hợp chất Z thể hiện 12,45% sản phẩm thủy phân.



Ví dụ 47

Hợp chất Y
US (20070287692)

Ví dụ 20: MW không chứa bazơ = 374,09

	Mô tả đỉnh	RRT	M + 1	% diện tích, ban đầu	% diện tích, ngày 1	% diện tích, ngày 4	% diện tích, ngày 6
Dung dịch chuẩn	Ví dụ 47	1,00	375,10	98,53	98,55	98,52	98,52
	Chưa biết	1,49	*	1,47	1,45	1,48	1,48
Mẫu ở độ pH = 7,4	Ví dụ 47	1,00	375,10	98,55	98,56	98,53	98,53
	Chưa biết	1,49	*	1,45	1,44	1,47	1,47

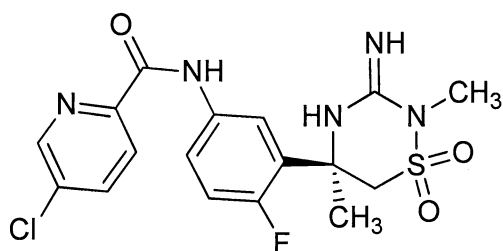
Hợp chất Y: MW không chứa bazơ = 338,12

	Mô tả đỉnh	RRT	M + 1	% diện tích, ban đầu	% diện tích, ngày 1	% diện tích, ngày 4	% diện tích, ngày 6
Chuẩn	Hợp chất Y	1,00	339,15	100,0	100,0	100,0	100,0
Mẫu ở độ pH = 7,4	Hợp chất Y	1,00	339,10	99,36	96,89	93,02	87,55
	Sản phẩm thủy phân	0,76	357,10	0,64	3,11	6,98	12,45

Mặc dù sáng chế đã được bộc lộ theo các phương án cụ thể được nêu ở trên, các thay thế, cải biến, biến đổi và các biến thể khác của chúng sẽ vẫn được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Tất cả các thay thế, cải biến, và biến thể này được dự tính nằm trong mục đích và phạm vi của sáng chế.

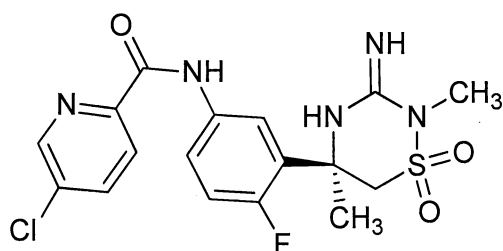
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



2. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 1 hoặc tautome của nó.

3. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



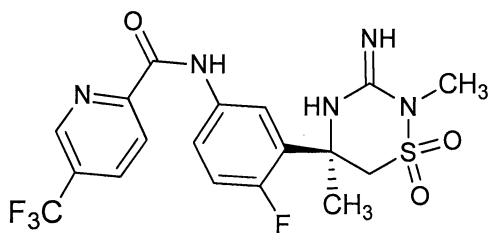
4. Muối dược dụng theo điểm 3, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

5. Muối dược dụng theo điểm 4, trong đó muối này là muối hydroclorua.

6. Muối dược dụng theo điểm 4, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

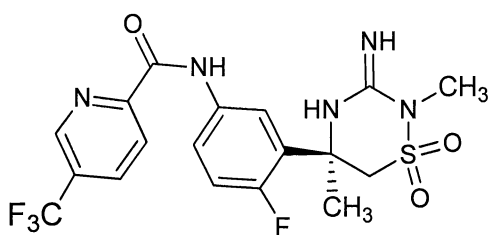
7. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6.

8. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



9. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 8 hoặc tautome của nó.

10. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



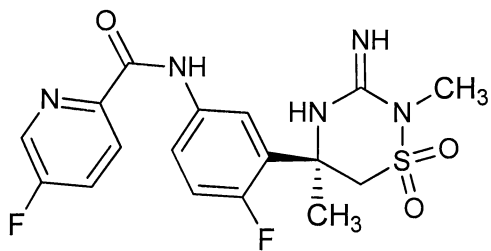
11. Muối dược dụng theo điểm 10, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

12. Muối dược dụng theo điểm 11, trong đó muối này là muối hydroclorua.

13. Muối dược dụng theo điểm 11, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

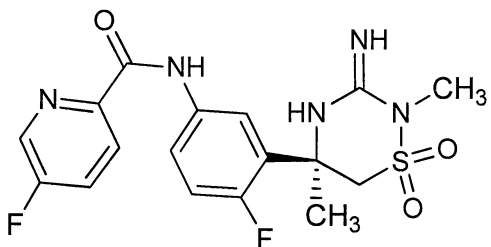
14. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13.

15. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



16. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 15 hoặc tautome của nó.

17. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



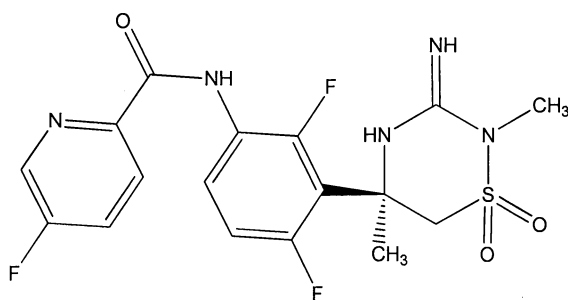
18. Muối dược dụng theo điểm 17, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

19. Muối dược dụng theo điểm 18, trong đó muối này là muối hydroclorua.

20. Muối dược dụng theo điểm 18, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

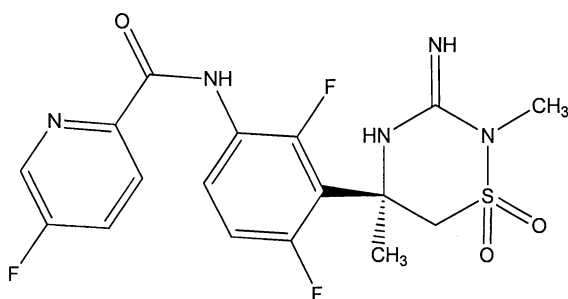
21. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 20.

22. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



23. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 22 hoặc tautome của nó.

24. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



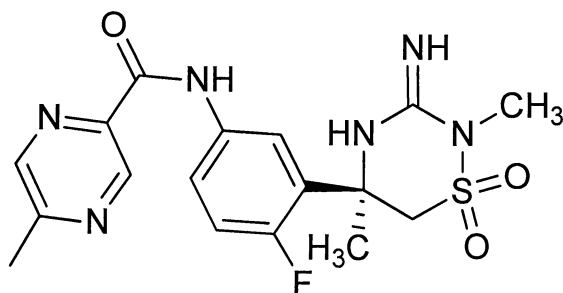
25. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome theo điểm 24, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

26. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome theo điểm 25, trong đó muối này là muối hydroclorua.

27. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome theo điểm 25, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

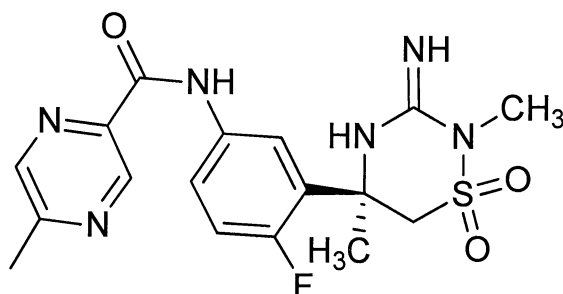
28. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 24 đến 27.

29. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



30. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 29 hoặc tautome của nó.

31. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



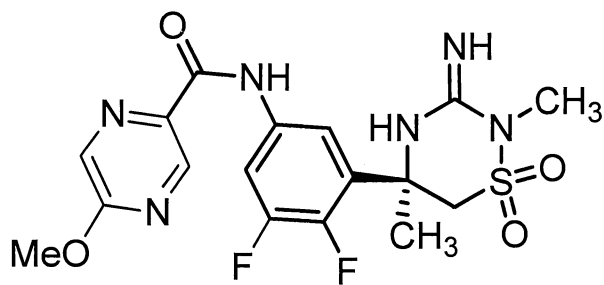
32. Muối dược dụng theo điểm 31, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

33. Muối dược dụng theo điểm 32, trong đó muối này là muối hydroclorua.

34. Muối dược dụng theo điểm 32, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

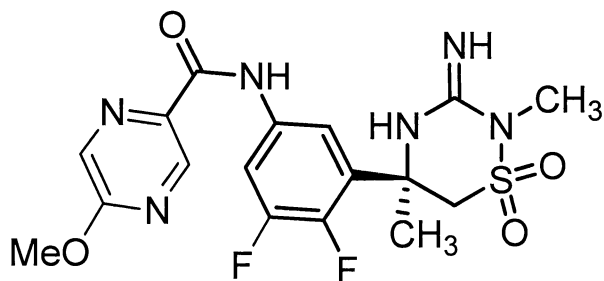
35. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 31 đến 34.

36. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



37. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 36 hoặc tautome của nó.

38. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



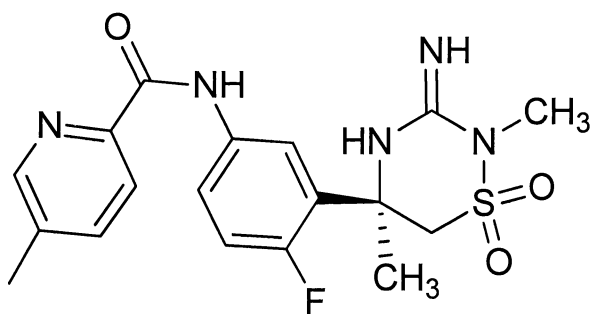
39. Muối dược dụng theo điểm 38, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

40. Muối dược dụng theo điểm 39, trong đó muối này là muối hydroclorua.

41. Muối dược dụng theo điểm 39, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

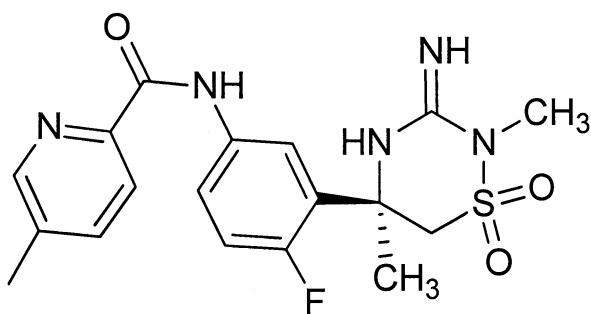
42. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 38 đến 41.

43. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



44. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 43 hoặc tautome của nó.

45. Muối dược dụng hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



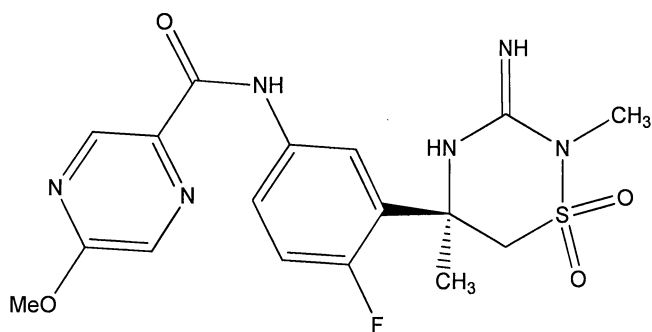
46. Muối dược dụng theo điểm 45, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

47. Muối dược dụng theo điểm 46, trong đó muối này là muối hydroclorua.

48. Muối dược dụng theo điểm 46, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

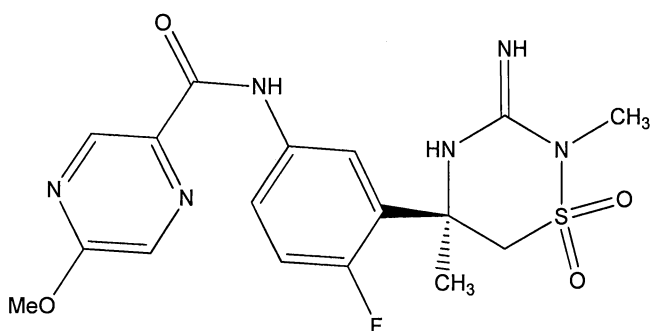
49. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 45 đến 48.

50. Hợp chất, hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



51. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 50 hoặc tautome của nó.

52. Muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



53. Muối dược dụng theo điểm 52, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, và toluensulfonat.

54. Muối dược dụng theo điểm 53, trong đó muối này là muối hydroclorua.

55. Muối dược dụng theo điểm 53, trong đó muối này là muối toluensulfonat.

56. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 52 đến 55.