



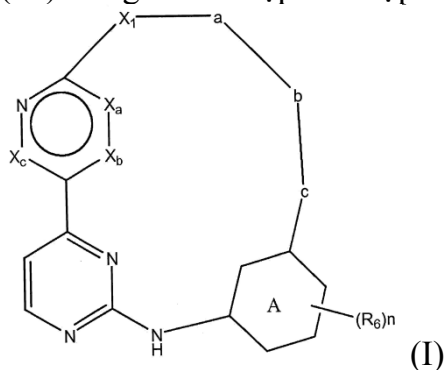
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 471/22; C07D 498/22; A61K (13) B
31/505; A61P 35/00



(21) 1-2016-03787 (22) 02/04/2015
(86) PCT/EP2015/057399 02/04/2015 (87) WO2015/150555 08/10/2015
(30) 14163443.6 03/04/2014 EP; 14183747.6 05/09/2014 EP
(45) 27/07/2020 388 (43) 26/12/2016 345A
(73) Janssen Pharmaceutica NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) DIELS, Gaston, Stanislas, Marcella (BE); SCHOENTJES, Bruno (FR); VERSELE,
Matthias, Luc, Aimé (BE); BERTHELOT, Didier, Jean-Claude (FR); WILLEMS,
Marc (BE); VIELLEVOYE, Marcel (NL); EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan
(BE); WROBLOWSKI, Berthold (DE); MEERPOEL, Lieven (BE).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN VÒNG LỚN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin vòng lớn được thể có công thức (I):



trong đó các biến số có nghĩa được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ và dược phẩm chứa hợp chất này dưới dạng thành phần hoạt tính. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế kinaza yếu tố kéo dài 2 (EF2K) và tùy ý có cả hoạt tính ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (Vps34). Sáng chế cũng mô tả quy trình điều chế hợp chất này và hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrimidin vòng lớn được thể có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cả hoạt tính ức chế Vps34. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và được phẩm chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tất cả các loại tế bào nhân chuẩn, bước kéo dài protein là bước quyết định và tiêu tốn nhiều năng lượng trong quá trình tổng hợp một protein mới. Do đó, tốc độ kéo dài protein được điều hòa chặt chẽ nhằm phối hợp nhịp nhàng giữa mức độ sẵn có của tài nguyên (năng lượng, axit amin) với nhu cầu về các protein mới cần tổng hợp. Yếu tố kéo dài nhân chuẩn 2 (EF2) là một yếu tố cần cho việc kéo dài protein: ái lực của yếu tố này đối với ribosom, và kéo theo là tốc độ kéo dài protein, sẽ được kiểm soát bằng trạng thái phosphoryl hóa của nó. Việc phosphoryl hóa eEF2 ở vị trí threonin 56 bằng yếu tố kéo dài 2 kinaza (EF2K hoặc eEF2K) sẽ làm giảm ái lực của EF2 đối với ribosom, và làm giảm tốc độ kéo dài protein (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368). Việc điều hòa này đóng vai trò quyết định trong nhiều dạng áp lực tế bào khác nhau, như tình trạng hạn chế chất dinh dưỡng và tình trạng giảm oxy huyết, hoặc các tình trạng tiêu hao năng lượng gia tăng, như hoạt động thể chất. Ngoài ra, việc điều hòa quá trình phosphoryl hóa EF2 bằng EF2K ở cấp độ dưới tế bào cục bộ tại tháp sinh trưởng thần kinh hoặc tại xi-náp sẽ đảm bảo việc ưu tiên dịch mã các yếu tố sinh trưởng thần kinh và một số chất truyền thần kinh nhất định. Việc điều hòa quá trình phosphoryl hóa EF2 (Thr56) bị rối loạn liên quan đến một số bệnh lý có tính chất phá hủy, bao gồm bệnh ung thư và chứng trầm cảm. Tế bào khối u thường chịu nhiều dạng áp lực khác nhau (giảm oxy huyết, thiếu hụt chất dinh dưỡng), và do đó, nó hoạt hóa hoạt tính eEF2K để cân bằng tốc độ kéo dài protein với nhu cầu tổng hợp protein *de novo* cao. Trên thực tế, EF2 được phosphoryl hóa trong mô khối u ở mức độ cao hơn so với mô bình thường dưới dạng đáp ứng thích nghi với tình trạng hạn chế chất dinh dưỡng (Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). Việc loại bỏ sự kiểm soát nêu trên bằng cách ức chế eEF2K được cho là làm tăng việc tiêu thụ năng lượng đến mức có thể làm cho tế bào khối u bị tiêu diệt, và được coi là chiến lược kháng khối u thông qua gây ra "biến động" chuyển

hóa (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965; Jin et al., *J Cell Sci.* 2007, 120(3):379-83; Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). Việc dịch mã các protein xi-nap như BDNF (yếu tố dinh dưỡng thần kinh từ não) tăng cục bộ đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính chống trầm cảm tác động nhanh của chất đối kháng NMDA (axit N-Metyl-D-aspartic) (như ketamin); mức độ phosphoryl hóa EF2 giảm cũng được cho là cần thiết để có thể dịch mã BDNF, và do đó, việc ức chế EF2K được coi là liệu pháp chống trầm cảm tác động nhanh (Kavalali et al., *Am J Psychiatry* 2012, 169(11):1150-1156).

Giống như khi bị giảm oxy huyết và đói, EF2K được hoạt hóa bằng cách phosphoryl hóa trực tiếp bằng AMPK, trong khi đó EF2K được điều hòa thông qua việc phosphoryl hóa ức chế bằng kinaza sinh trưởng và kinza trong chu kỳ tế bào, như S6K và CDK2. Ngoài ra, EF2K là kinaza phụ thuộc vào Ca^{2+} /calmodulin; việc điều hòa nó có thể đóng vai trò chủ đạo để điều hòa xi-náp của EF2K. (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368).

EF2K là kinaza không điển hình: trình tự cơ bản của miền xúc tác của nó chỉ có mức độ tương đồng thấp so với trình tự cơ bản của kinaza chính tắc, như serin/threonin kinaza, tyrosin kinaza, hoặc lipit kinaza. Hợp chất có hoạt tính ức chế EF2K có thể ngăn cản quá trình phosphoryl hóa eEF2 do stress gây ra trong các tế bào và trong các khối u ghép khác loại ở chuột.

Ngoài việc điều hòa chặt chẽ quá trình tổng hợp protein dưới áp lực tế bào như nêu trên, nhiều loại tế bào còn tận dụng quá trình tự thực bào làm cơ chế tái sinh để đối phó với nguồn chất dinh dưỡng có sẵn thấp, tình trạng giảm oxy huyết và các dạng áp lực tế bào khác. Quá trình tự thực bào là quy trình dị hóa, trong đó lượng bào tương, bao gồm protein, kết tụ protein và toàn bộ bào quan bị chìm trong các nang nhỏ (thể tự thực) dung hợp với tiêu thể để có thể phân cắt đại phân tử để thu hồi các cấu tử (axit amin, axit béo, nucleotit) và năng lượng (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965). Màng kép của thể tự thực chủ yếu chứa phosphatidylinositol-(3)-phosphat [PI(3)P], sản phẩm của PI3K nhóm III, Vps34 (còn được gọi là PIK3C3). Vps34, và protein thích ứng, Beclin1, đều cần cho quá trình tự thực bào trong tế bào động vật có vú (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). Quá trình tự thực bào được điều hòa tăng trong khối u, và việc ức chế quá trình tự thực bào sử dụng chất thấm vào tiêu thể, cloroquin (ức chế sự dung hợp của tiêu thể với thể tự thực), hoặc phương pháp RNAi có thể làm giảm sự hình

nhạy với hóa chất trị liệu, bức xạ, chất ức chế proteasom, và chất ức chế kinaza (như thụ thể tyrosin kinaza EGFR, nhóm I PI3K, mTOR, và Akt) (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). Tính hữu dụng trong lâm sàng của cloroquin trong việc điều trị cho các bệnh nhân bị sốt rét, viêm khớp dạng thấp, luput và HIV cũng gợi ý đến khả năng sử dụng chất ức chế quá trình tự thực bào này để điều trị các bệnh nêu trên (Ben-Zvi et al., *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012, 42(2):145-53). Việc ức chế PI3K, Vps34 nhóm III, có thể ức chế quá trình tự thực bào ở tế bào ung thư trong điều kiện có áp lực. Hơn nữa, đã phát hiện thấy rằng, các tế bào ung thư, thiếu hụt một phần quá trình tự thực bào bằng cách vô hoạt Beclin, đặc biệt nhạy với việc ức chế Vps34, điều này gợi ý rằng khối u thiếu hụt quá trình tự thực bào (ví dụ, do bị mất monoalen trong beclin1, như thường thấy ở bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc ở các tổn thương di truyền khác (Maiuri et al., *Cell Death Differ.* 2009, 16(1):87-93) có thể dễ bị ức chế Vps34.

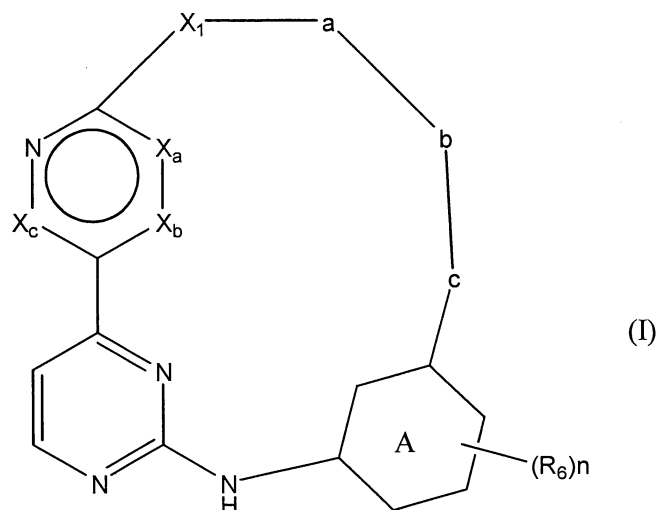
WO 2009/112439 mô tả hợp chất 4-aryl-2-anilino-pyrimidin làm chất ức chế PLK kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Có nhu cầu lớn về các hợp chất mới có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có hoạt tính ức chế Vps34, theo đó mở ra phương pháp mới để điều trị bệnh ung thư. Mục đích của sáng chế là khắc phục hoặc làm giảm ít nhất một trong các nhược điểm đã nêu của tình trạng kỹ thuật, hoặc tạo ra phương pháp thay thế hữu ích. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới có hoạt tính nêu trên.

Đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có hoạt tính ức chế Vps34. Hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này có thể hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt là điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, chứng trầm cảm, và rối loạn trí nhớ và rối loạn học tập. Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này có thể hữu ích để điều trị bệnh máu ác tính hoặc u rần. Theo một phương án cụ thể, u rần nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng, và bệnh tương tự.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



các chất hỗ biến và các dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, trong đó:

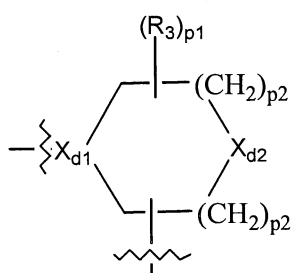
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi gốc $C_{1-4}alkanediyl$ này tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ hoặc $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b là:



, trong đó vòng b này có thể chứa các liên kết khác để tạo ra

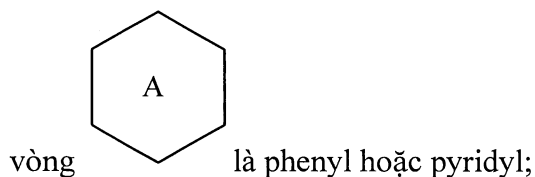
hệ vòng được bắc cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nito;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q, $-C(=O)-Q$, hoặc $-SO_2-Q$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$;

hoặc hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; hoặc $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

R_{3a} và R_{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{3c} và R_{3d} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; $hydroxyC_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $hydroxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

Q là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;
 p1 là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;
 mỗi p2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;
 r là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;
 mỗi p3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;
 mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;
 và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa nó. Hợp chất theo sáng chế được phát hiện là có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý có cả hoạt tính ức chế Vps34. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, chứng trầm cảm, chứng thần kinh mềm dẻo (độ mềm dẻo xi-náp và độ mềm dẻo không xi-náp), và rối loạn trí nhớ và rối loạn học tập. Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa nó có thể được sử dụng để điều trị bệnh máu ác tính hoặc u rắn. Theo một phương án cụ thể, u rắn này được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng, và bệnh tương tự.

Xét đến tính chất dược lý nêu trên của hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, thì chúng có thể thích hợp để sử dụng làm thuốc.

Đặc biệt là, hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, có thể thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, bệnh ung thư.

Sáng chế còn mô tả đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, chứng trầm cảm, chứng thần kinh mềm dẻo (chứng mềm dẻo xi-náp và chứng mềm dẻo không xi-náp), và rối loạn trí nhớ và rối loạn học tập.

Sáng chế được mô tả thêm dưới đây. Trong các đoạn dưới đây, các khía cạnh khác nhau của sáng chế được mô tả chi tiết hơn. Mỗi khía cạnh được mô tả có thể được kết hợp với một khía cạnh hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ khác trừ khi có thông báo khác. Cụ thể, dấu hiệu kỹ thuật bất kỳ được thể hiện là “được ưu tiên” hoặc “tốt hơn” có thể được

kết hợp với một hoặc nhiều dấu hiệu kỹ thuật bất kỳ khác được thể hiện là “được ưu tiên” hoặc “tốt hơn” .

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi mô tả hợp chất theo sáng chế, các thuật ngữ được sử dụng được hiểu theo các định nghĩa sau, trừ khi ngữ cảnh thể hiện nghĩa khác.

Tổ hợp các phần tử thể và/hoặc các biến thể chỉ được chấp nhận nếu tổ hợp này tạo ra hợp chất ổn định hóa học. "Hợp chất ổn định" có nghĩa là, dùng để chỉ hợp chất đủ mạnh để tồn tại sự phân lập đến độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và phối trộn thành chất điều trị bệnh.

Khi biến thể bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu tạo bất kỳ hoặc trong công thức bất kỳ (ví dụ, công thức (I)), định nghĩa của nó trong từng sự kiện không phụ thuộc vào định nghĩa của nó ở mọi sự kiện khác.

Bất cứ khi nào gốc hoặc nhóm được định nghĩa là “tùy ý được thể” trong sáng chế, có nghĩa là gốc hoặc nhóm này không được thể hoặc được thể.

Các đường được vẽ từ phần tử thể vào hệ vòng chỉ ra rằng liên kết có thể được gắn vào nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ.

Bất cứ khi nào thuật ngữ “được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể” được sử dụng trong sáng chế, có nghĩa là, chỉ ra rằng 1 đến 4 nguyên tử hydro, đặc biệt là 1 đến 3 nguyên tử hydro, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử hydro, tốt hơn nữa là 1 nguyên tử hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được nêu trong cụm từ sử dụng “được thể” được thay thế bằng việc chọn từ nhóm được nêu, với điều kiện không lớn hơn hóa trị thông thường, và việc thể này tạo ra hợp chất ổn định hóa học, tức là hợp chất đủ mạnh để tồn tại sự phân lập đến độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và phối trộn thành chất điều trị bệnh.

Bất cứ khi nào thuật ngữ “được thể bằng” mà không nêu số lượng phần tử thể được sử dụng trong sáng chế, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh, chỉ ra rằng, một 1 nguyên tử hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được nêu trong cụm từ sử dụng “được thể” được thay thế bằng phần tử thể từ nhóm được nêu, với điều kiện việc thể tạo ra hợp chất ổn định hóa học, tức là hợp chất đủ mạnh để tồn tại sự phân lập đến độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và phối trộn thành chất điều trị bệnh. Ví dụ “C₁₋₄alkyl được thể bằng xyano” là nhóm C₁₋₄alkyl được thể bằng một xyano. “C₁₋₄alkyl

tùy ý được thế bằng xyano” nghĩa là C_{1-4} alkyl không được thế hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng một xyano.

Tiền tố “ C_{x-y} ” (trong đó x và y là số nguyên) như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm cho trước. Do đó, nhóm C_{1-4} alkyl chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6} xycloalkyl chứa 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4} alkyloxy chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và v.v..

Thuật ngữ “halo” là nhóm hoặc một phần của nhóm có đặc điểm chung đối với flo, clo, brom, iot trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh.

Thuật ngữ “ C_{1-4} alkyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ gốc hydrocarbonyl có công thức C_nH_{2n+1} , trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Nhóm C_{1-4} alkyl chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Nhóm C_{1-4} alkyl có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh và có thể được thế như được nêu trong bản mô tả. Khi chỉ số dưới được sử dụng trong bản mô tả theo nguyên tử cacbon, chỉ số dưới này dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon mà nhóm được nêu có thể chứa. C_{1-4} alkyl bao gồm tất cả các nhóm alkyl mạch thẳng, hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và do đó bao gồm methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, 2-methyl-ethyl, butyl và các đồng phân của nó (ví dụ, *n*-butyl, *isobutyl* và *tert*-butyl), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “ C_{1-4} alkyloxy” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ gốc có công thức $-OR^c$, trong đó R^c là C_{1-4} alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về C_{1-4} alkyloxy thích hợp bao gồm metyloxy (còn gọi là metoxy), etyloxy (còn gọi là etoxy), propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, *sec*-butyloxy và *tert*-butyloxy.

Thuật ngữ “ C_{3-6} xycloalkyl” một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocarbon vòng no có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về C_{3-6} xycloalkyl thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ ‘hydroxy C_{1-4} alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4} alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Do đó, thuật ngữ ‘hydroxy C_{1-4} alkyl’ bao gồm monohydroxy C_{1-4} alkyl và còn bao gồm polyhydroxy C_{1-4} alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế

bằng nhóm hydroxyl, vì vậy hydroxyC₁₋₄alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và nhóm tương tự. Theo một phương án cụ thể, ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ chỉ giới hạn ở monohydroxyC₁₋₄alkyl.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxy’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O-, trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” là như được định nghĩa trước đó.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl-, trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” và “C₁₋₄alkyl” là như được định nghĩa trước đó.

Thuật ngữ ‘C₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl-O-hydroxyC₁₋₄alkyl-, trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” và “C₁₋₄alkyl” là như được định nghĩa trước đó.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O-hydroxyC₁₋₄alkyl-, trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” là như được định nghĩa trước đó.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyl’ bao gồm monohaloC₁₋₄alkyl và cả polyhaloC₁₋₄alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì vậy haloC₁₋₄alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều halogen. Các ví dụ về nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyanoC₁₋₄alkyl” như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả mà được thế bằng một nhóm xyano.

Thuật ngữ ‘C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxyetyl, etoxyetyl, propoxymetyl, butoxypropyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxy’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C₁₋₄alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxy’ bao gồm monohaloC₁₋₄alkyloxy và cả polyhaloC₁₋₄alkyloxy. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì vậy haloC₁₋₄alkyloxy có thể có một, hai, ba hoặc nhiều halogen. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm 1-floetyloxy, 2-floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm nghĩa là C₁₋₄alkyl được thế bằng một haloC₁₋₄alkyloxy. Do đó, thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ dùng để chỉ nhóm haloC₁₋₄alkyloxy-C₁₋₄alkyl- trong đó “haloC₁₋₄alkyloxy” và “C₁₋₄alkyl” là như được định nghĩa trên đây. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm 1-floetyloxyethyl, 2-floetyloxyethyl, 2-(2,2,2-trifloetoxy)-ethyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₄alkenyl” như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa liên kết đôi cacbon cacbon như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₄alkynyl” như được sử dụng trong bản mô tả là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa liên kết ba cacbon cacbon.

Các ví dụ về vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂ (ví dụ, trong định nghĩa về R₁₀), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, và nhóm tương tự.

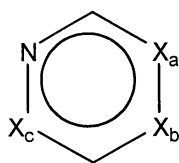
Vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO₂ (ví dụ, trong định nghĩa về R₁₁), bao gồm cả hệ vòng thơm và hệ vòng không thơm. Hệ vòng này bao gồm hệ vòng dị vòng không no, no một phần và no. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₄alkanediyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm xác định gốc hydrocarbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh hóa trị hai có 1 đến 4 nguyên tử cacbon

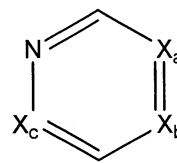
như, ví dụ, metylen hoặc metandiyl, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl hoặc etylden, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₅alkanediyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm xác định gốc hydrocarbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh hóa trị hai có 2 đến 5 nguyên tử cacbon như, ví dụ, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl hoặc etylden, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl, pentan-1,1-diyl, 2-metylbutan-1,4-diyl, và nhóm tương tự.

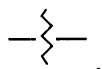
Thuật ngữ “C₂₋₄alkenediyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm xác định gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh hóa trị hai có 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có liên kết đôi như 1,2-etendiyl, 1,3-propendiyl, 1,4-butendiyl, và nhóm tương tự.



là công thức tiêu biểu thay thế cho



Liên kết mà ví dụ, vòng b được gắn vào phần còn lại của phân tử được chỉ ra là:



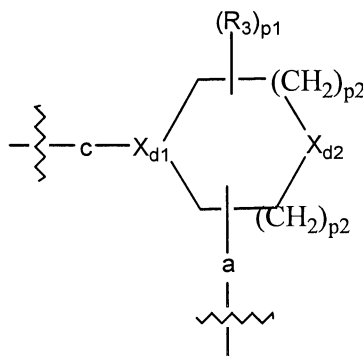
Bất cứ khi nào vòng b được thế bằng một hoặc hai phần tử thế R₃, các phần tử thế R₃ này có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong vòng b, bao gồm các nguyên tử của cầu, bao gồm nhóm NH và CH trong định nghĩa về X_{d2}, và bao gồm nhóm CH trong định nghĩa về X_{d1}. Khi hai phần tử thế R₃ có mặt, hai phần tử thế này có thể có mặt trên các nguyên tử giống nhau hoặc các nguyên tử khác nhau. Ví dụ, khi X_{d2} là NH, thì phần tử thế R₃ có thể có mặt trên nguyên tử nitơ nêu trên bất cứ khi nào có thể. Trong trường hợp này, X_{d2} là NR₃. Hoặc ví dụ, khi X_{d1} hoặc X_{d2} là nguyên tử cacbon, thì phần tử thế R₃ có thể có trên nguyên tử cacbon nêu trên. Trong trường hợp này, X_{d1} có thể là CR₃ và X_{d2} có thể là CHR₃ hoặc C(R₃)₂. Hoặc ví dụ, khi p2 khác 0, thì phần tử thế R₃ có thể có mặt trên nguyên tử cacbon bất kỳ có công thức (CH₂)_{p2}.

Trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh, vòng b có thể được gắn vào biến số ‘a’ bằng cách thế nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ trong vòng b, bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ trong định nghĩa về X_{d2}.

Theo một phương án cụ thể, trong ‘phần tử thể b’, chất liên kết với ‘phần tử thể a’ có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} .

Theo một phương án cụ thể, trong ‘phần tử thể b’, chất liên kết với ‘phần tử thể a’ có mặt trên X_{d2} .

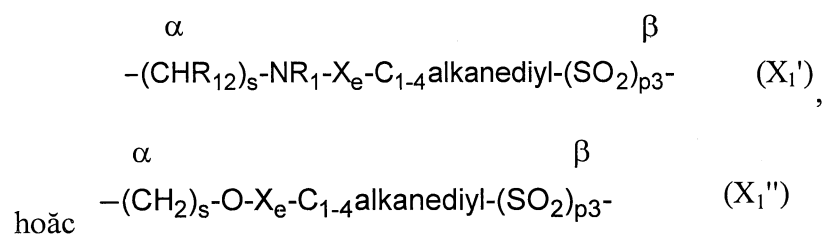
Trong sáng chế, vòng b liên kết với phần còn lại của phân tử như sau:



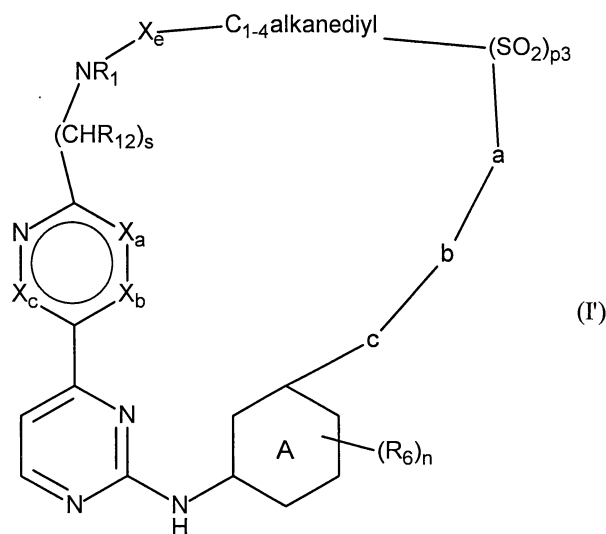
Trong sáng chế, chất liên kết a (-a-) liên kết với phần còn lại của phân tử như được nêu dưới đây:

$-X_1-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-b-$; $-X_1-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-b-$; $-X_1-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-b-$.

Trong sáng chế, X_1 là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ được gắn vào phần còn lại của phân tử như sau:



được gắn với nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ (khi s bằng 0 trong công thức (X_1')) hoặc nguyên tử oxy (khi s bằng 0 trong công thức (X_1'')) ở vị trí α đối với vòng chứa X_a , X_b và X_c , và được gắn với nhóm ở vị trí β ($(SO_2)_{p3}$ hoặc $C_{1-4}alkanediyl$ (khi $p3$ bằng 0)) đối với biến số a. Trong cả hai công thức X_1 , $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thể theo phạm vi của sáng chế. Ví dụ, khi $-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$, hợp chất có công thức (I') được tạo ra:



Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú (ví dụ, mèo, chó, động vật linh trưởng hoặc người), tốt hơn nữa là người, là hoặc trở thành đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ “lượng cho tác dụng điều trị bệnh” như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hoặc dược chất tạo ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học trong hệ mô, động vật hoặc người được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc nhà lâm sàng khác, bao gồm việc làm giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị.

Thuật ngữ “chế phẩm” nhằm bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ tổ hợp của các thành phần cụ thể với lượng cụ thể này.

Thuật ngữ “điều trị”, như được sử dụng trong bản mô tả, nhằm để chỉ tất cả các quá trình trong đó có thể có sự làm chậm, ngắt quãng, hãm lại hoặc làm ngừng sự tiến triển của bệnh, nhưng không cần chỉ sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” như được sử dụng trong bản mô tả, có nghĩa là bao gồm hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả, công thức hóa học bất kỳ có các liên kết được thể hiện chỉ là các đường nét liền và không là liên kết mũi nhọn liền hoặc liên kết mũi nhọn đứt, hoặc được chỉ ra là có cấu hình cụ thể (ví dụ, *R*, *S*) quanh một hoặc nhiều

nguyên tử, dự định mỗi chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Bất cứ khi nào một trong các hệ vòng, được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể, các phần tử thể này có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ của hệ vòng.

Trên đây và dưới đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” có nghĩa là bao gồm các chất đồng phân lập thể của nó và các dạng hổ biến của nó.

Các thuật ngữ “chất đồng phân lập thể”, “dạng đồng phân lập thể” hoặc “các dạng đồng phân hóa học lập thể” trên đây hoặc dưới đây được sử dụng thay thế cho nhau.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Chất đồng phân đối ảnh là chất đồng phân lập thể mà các ảnh trong gương không chồng khít lên nhau. Hỗn hợp với tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là raxemat hoặc hỗn hợp raxemic.

Chất đồng phân atrop (hoặc atropoisome) là chất đồng phân lập thể có cấu hình không gian cụ thể, thu được từ quá trình xoay có giới hạn quanh liên kết đơn, do trở ngại lập thể lớn. Đối với hợp chất theo sáng chế, điều này có thể là do chất liên kết ($-X_1-a-b-c-$) của vòng lớn gây ra. Tất cả các dạng đồng phân atrop của hợp chất có công thức (I) được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Chất đồng phân đối quang là chất đồng phân lập thể không phải chất đồng phân đối ảnh, tức là các chất này không liên quan đến dạng ảnh trong gương. Nếu một hợp chất chứa liên kết đôi, thì các phần tử thể có thể ở dạng cấu hình E hoặc Z. Các phần tử thể trên gốc vòng no (một phần) hai hóa trị có thể có cấu hình cis hoặc trans; ví dụ, nếu hợp chất chứa nhóm xycloalkyl có hai phần tử được thể, thì các phần tử thể có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân atrop, chất đồng phân đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và các hỗn hợp của nó, bất cứ khi nào có thể có theo phương pháp hóa học.

Nghĩa của tất cả các thuật ngữ này, tức là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân atrop, chất đồng phân đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và các hỗn hợp của nó là đã biết đối với người có kiến thức trung bình.

Cấu hình tuyệt đối được cụ thể hóa theo hệ Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình ở nguyên tử không đối xứng được cụ thể hóa bởi R hoặc S. Chất đồng phân lập thể được phân giải có cấu hình tuyệt đối không được biết có thể được ký hiệu là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào chiều mà trong đó chúng xoay ánh sáng được phân cực trên mặt phẳng. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh được phân giải có cấu hình tuyệt đối không được biết có thể được ký hiệu là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào chiều mà trong đó chúng xoay ánh sáng được phân cực trên mặt phẳng.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được nhận biết, có nghĩa là chất đồng phân lập thể gần như không có, tức là kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, đặc biệt là ít hơn 2% và tốt nhất là ít hơn 1%, chất đồng phân lập thể còn lại. Do đó, khi hợp chất có công thức (I), ví dụ, được cụ thể hóa là (R), có nghĩa là hợp chất gần như không có chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I), ví dụ, được cụ thể hóa là E, có nghĩa là hợp chất gần như không có chất đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I), ví dụ, được cụ thể hóa là cis, có nghĩa là hợp chất gần như không có chất đồng phân trans.

Một số hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn biến. Tính đến nay, các dạng này có thể tồn tại, được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Do đó, một hợp chất đơn lẻ có thể tồn tại ở cả dạng đồng phân lập thể và dạng hỗn biến.

Được dùng để điều trị bệnh, các muối của hợp chất có công thức (I) và các solvat của nó, là các muối và solvat trong đó ion trái dấu là được dụng. Tuy nhiên, muối của axit và bazơ không được dụng có thể cũng hữu ích, ví dụ, trong quá trình điều chế hoặc tinh chế hợp chất được dụng. Tất cả các muối, bất kể được dụng hoặc không được dụng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các muối cộng được dụng như được nêu trên đây hoặc dưới đây có nghĩa là bao gồm dạng muối cộng axit và muối cộng bazơ không độc có hoạt tính điều trị bệnh mà hợp chất có công thức (I) và các solvat của nó, có thể tạo ra được. Muối cộng axit được

dụng có thể dễ dàng thu được bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp. Các axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ, axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit sulfuric, nitric, phosphoric và axit tương tự; hoặc axit vô cơ như, ví dụ, axit axetic, propanoic, hydroxyaxetic, lactic, pyruvic, oxalic (tức là etandioic), malonic, succinic (tức là axit butandioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, xyclamic, salixylic, p-aminosalixylic, pamoic và axit tương tự. Ngược lại, các dạng muối này có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Hợp chất có công thức (I) và các solvat của nó chứa proton axit cũng có thể được chuyển hóa thành dạng muối cộng kim loại hoặc muối cộng amin không độc của chúng bằng cách xử lý với bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ, muối lithi, natri, kali, magie, canxi và muối tương tự, các muối với bazơ hữu cơ, ví dụ, muối amin béo và thơm bậc một, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân butylamin, dimethylamin, diethylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-n-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morpholin, trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin và isoquinolin; benzatin, N-metyl-D-glucosamin, hydrabamin, và các muối với axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và axit tương tự. Ngược lại, dạng muối này có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng axit thành axit tự do.

Thuật ngữ solvat bao gồm các hydrat và dạng cộng dung môi mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra được, cũng như các muối cộng được dụng của nó. Các ví dụ về các dạng này là, ví dụ, hydrat, alcoholat và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế như được điều chế trong các quy trình được mô tả dưới đây có thể được tổng hợp dưới dạng các hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh, đặc biệt là các hỗn hợp racemic của chất đồng phân đối ảnh, có thể được tách khỏi một chất đồng phân khác theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cách tách các dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, bao gồm sắc ký lỏng sử dụng pha ổn định không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể thu được từ các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của các nguyên liệu bắt đầu thích hợp, với điều kiện

phản ứng xảy ra theo phương pháp bố trí cố định trong không gian. Tốt hơn là, nếu chất đồng phân lập thể đặc hiệu được mong muốn, thì hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp bố trí cố định trong không gian của chế phẩm. Các phương pháp này thuận lợi sử dụng các nguyên liệu bắt đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Trong phạm vi sáng chế, thành phần, đặc biệt là khi được nêu liên quan đến hợp chất có công thức (I), bao gồm tất cả các isotop và các hỗn hợp isotop của thành phần này, có trong tự nhiên hoặc được sản xuất theo phương pháp tổng hợp, với độ giàu tự nhiên hoặc ở dạng được làm giàu isotop. Hợp chất được đánh dấu phóng xạ có công thức (I) có thể bao gồm isotop có hoạt tính phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Tốt hơn là, isotop có hoạt tính phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^2H , ^3H , ^{11}C và ^{18}F . Tốt hơn nữa là, isotop có hoạt tính phóng xạ là ^2H . Đặc biệt là, hợp chất được deuteri hóa được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, dạng số ít cũng bao gồm cả các đối chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi. Ví dụ, "một hợp chất" nghĩa là 1 hợp chất hoặc nhiều hơn 1 hợp chất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), các chất hỗn biến và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

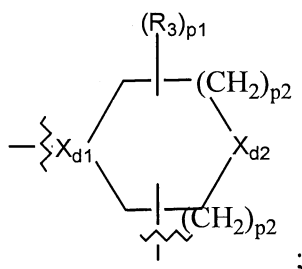
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(\text{CHR}_{12})_5-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-(\text{SO}_2)_{p3}-$ hoặc $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-(\text{SO}_2)_{p3}-$; trong đó mỗi gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}\text{alkyl}$;

$-X_e-$ là $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$;

b là

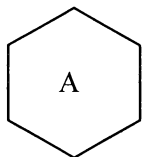


X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, xyano $C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}alkyl-R_{11}$;

R_2 là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra $C_{1-4}alkanediyl$ hoặc $C_{2-4}alkenediyl$, mỗi một trong số $C_{1-4}alkanediyl$ và $C_{2-4}alkenediyl$ tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl;

hoặc R_1 và R_{12} cùng nhau tạo ra $C_{1-4}alkanediyl$ hoặc $C_{2-4}alkenediyl$, mỗi một trong số $C_{1-4}alkanediyl$ và $C_{2-4}alkenediyl$ tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; halo $C_{1-4}alkyl$; $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $C_{1-4}alkyloxy$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hydroxy $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyhydroxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyloxyhydroxyC_{1-4}alkyl$; hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $C_{1-4}alkyloxy$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$;

R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$; đặc biệt là R_{12} là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

mỗi p2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi p3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mới, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

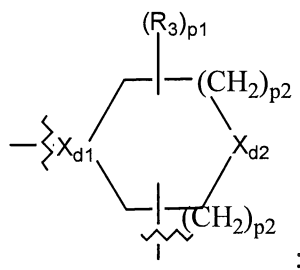
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi gốc $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

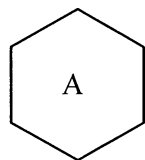
a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b là



X_{d1} là CH hoặc N; X_{d2} là NH;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, xyanoc $C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}alkyl-R_{11}$;

R_2 là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;

R_4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxyl; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl hoặc C_{1-4} alkyloxy;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc

SO₂, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

R₉ là C₁₋₄alkyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₀ độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₁ độc lập là C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₂ độc lập là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p₁ là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

mỗi p₂ độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 1;

mỗi p₃ độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mới, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

X_a là CH hoặc N;

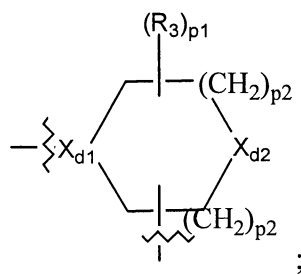
X_b và X_c là CH;

-X₁- là -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-C₁₋₄alkanediyl-(SO₂)_{p3}- hoặc -(CH₂)_s-O-X_e-C₁₋₄alkanediyl-(SO₂)_{p3}-; trong đó mỗi gốc C₁₋₄alkanediyl tùy ý được thế bằng hydroxyl;

-X_e- là -C(R₂)₂- hoặc -C(=O)-;

a là -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- hoặc -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

b là

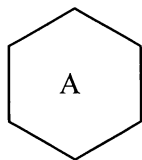


X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nito;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, hoặc $-SO_2-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyanoc C_{1-4} alkyl, $-C(=O)$ -haloc C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xiano, C_{1-4} alkyloxy, $-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc R_{10} ;

R_{3a} và R_{3b} là hydro;

R_{3e} và R_{3f} là C_{1-4} alkyl;

R_4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

R_{5a} là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; $hydroxyC_{1-4}alkyl$; hoặc phenyl;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

R_7 và R_8 là hydro;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 $C_{1-4}alkyl$ phần tử thế;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử oxy;

mỗi R_{12} độc lập là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị bằng 1;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

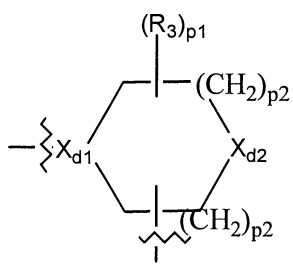
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó một hoặc nhiều các hạn chế sau được áp dụng:

(i) X_a là CH hoặc N; X_b và X_c là CH;

(ii) $-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi gốc $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl;

(iii) a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

(iv) b là



(v) c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, hoặc $-SO_2-$;

(vi) R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $xyanoC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro; hoặc

R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl;

(vii) mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; halo $C_{1-4}alkyl$; $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, $C_{1-4}alkyloxy$, $-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc R_{10} ;

(viii) R_{3a} và R_{3b} là hydro;

(ix) R_{3e} và R_{3f} là $C_{1-4}alkyl$;

(x) R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

(xi) R_{5a} là hydro;

(xii) mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hoặc phenyl;

(xiii) mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, C_{1-4} alkyl, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

(xiv) mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

(xv) R_7 và R_8 là hydro;

(xvi) R_9 là C_{1-4} alkyl;

(xvii) mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế C_{1-4} alkyl;

(xviii) mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} xycloalkyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử oxy;

(xix) mỗi R_{12} độc lập là hydro;

(xx) n là số nguyên có giá trị bằng 1;

(xxi) p_1 là số nguyên có giá trị bằng 1;

(xxii) mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

(xxiii) r là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

(xxiv) mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0;

(xxv) mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó một hoặc nhiều các hạn chế sau được áp dụng:

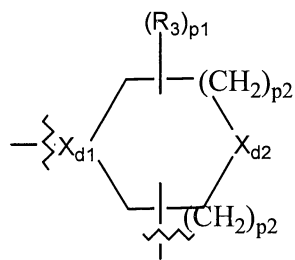
(i) X_a , X_b và X_c là CH;

(ii) $-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediy-$ l;

(iii) $-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;

(iv) a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; đặc biệt là a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$;

(v) b là



, với điều kiện chất liên kết với ‘phần tử thế a’ có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} ;

(vi) c là CH_2 hoặc liên kết; đặc biệt là c là CH_2 ; đặc biệt là c là liên kết;

(vii) r bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mới, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó

X_a là CH hoặc N;

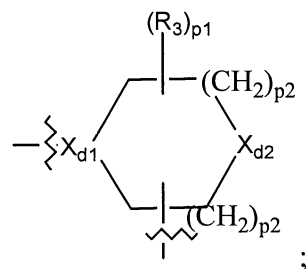
X_b và X_c là CH;

$-X_1-$ là $-(\text{CHR}_{12})_s-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$ hoặc $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$; trong đó mỗi gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}$ tùy ý được thế bằng hydroxyl;

$-X_e-$ là $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$;

b là

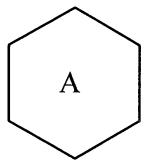


X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, hoặc $-\text{SO}_2-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, 1-propyn-3-yl, 2-xyanoetyl, $-C(=O)-CF_3$, metyloxyetyl, triflometyloxy C_{1-4} alkyl, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; CF_3 ; $-C(=O)-O$ -metyl, trong đó metyl này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; metyl tùy ý được thế bằng $-O-C(=O)$ -metyl; hydroxyetyloxymetyl; C_{1-4} alkyloxymetyl tùy ý được thế bằng xyano, metyloxy, $-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc R_{10} ;

R_{3a} và R_{3b} là hydro;

R_{3e} và R_{3f} là metyl;

R_4 là hydro, metyl, isopropyl hoặc metoxyetyl;

R_{5a} là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; metyl; metyloxymetyl; hydroxymetyl; hoặc phenyl;

mỗi R_6 độc lập là hydro, clo, flo, hydroxyl, carboxyl, xyano, metyl, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc metyl;

R_7 và R_8 là hydro;

R_9 là metyl;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng no một vòng có 6 cạnh chứa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế metyl;

mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} xyclopropyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy;

mỗi R_{12} độc lập là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị bằng 1;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

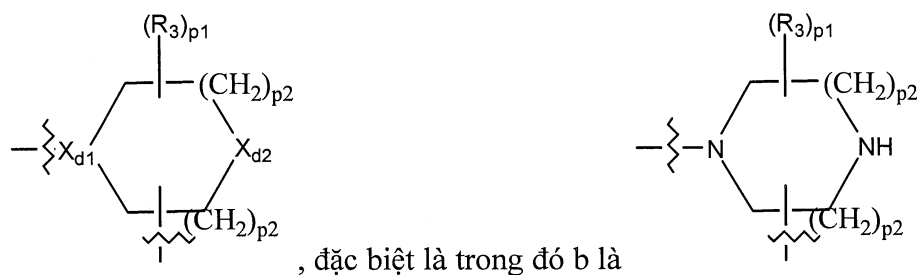
r là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0;

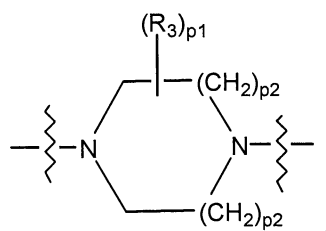
mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó b là



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó b là



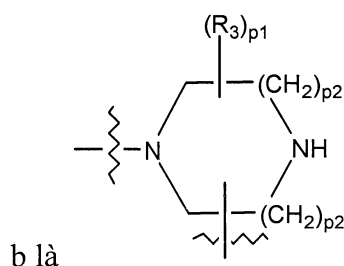
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{2-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

m bằng 1;

R_6 khác với $C_{1-4}alkyl$;

R_3 khác với hydroxyc $_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; và



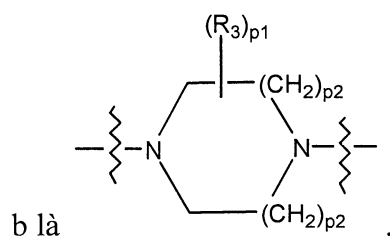
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{2-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

m bằng 1;

R_6 khác với $C_{1-4}alkyl$;

R_3 khác với hydroxyc $_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; và



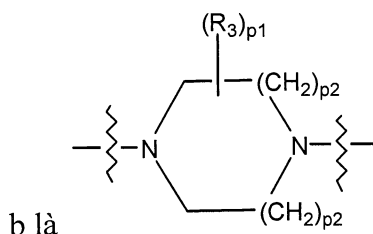
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_c-C_{1-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc₁₋₄alkyl; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_c-C_{2-4}alkanediyl-$, trong đó $C_{2-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc₁₋₄alkyl;

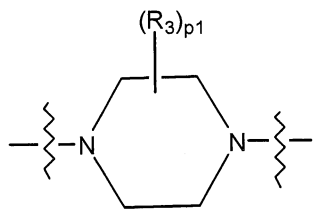
c là CH_2 ;

R_6 khác với $C_{1-4}alkyl$;

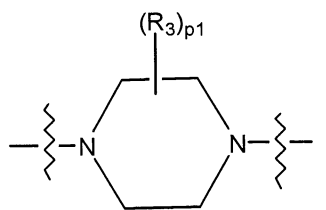
R_3 khác với hydroxyc₁₋₄alkyloxy $C_{1-4}alkyl$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó b là



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1, và b là



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó vòng b không chứa liên kết phụ để tạo ra hệ vòng được bắc cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1 và X_{d2} là NH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_a , X_b và X_c là CH; r bằng 1; và X_{d2} là NH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1, X_{d1} là N, và X_{d2} là NH.

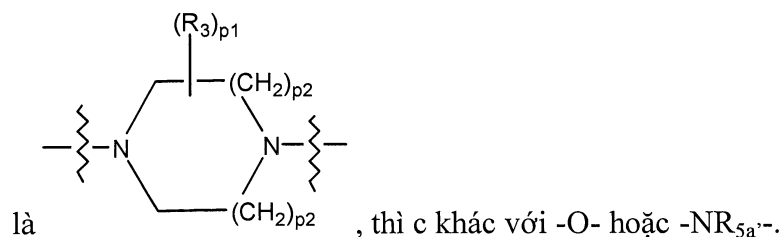
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_{d1} là N, và X_{d2} là NH; và c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_{d1} là CH, và X_{d2} là NH; và c là $-O-$.

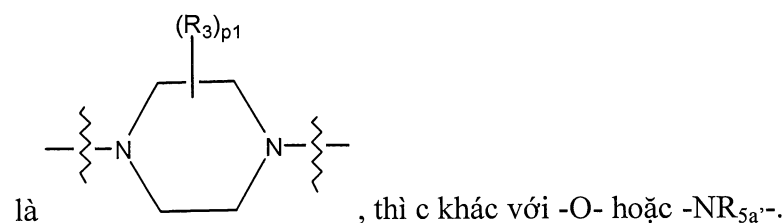
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó khi X_{d1} là N, thì c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$; đặc biệt là khi X_{d1} là N, thì c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, hoặc $-C(=O)-$; đặc biệt hơn là khi X_{d1} là N, thì c là $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$; đặc biệt hơn nữa là khi X_{d1} là N, thì c là $-CH_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo

phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó khi b



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó khi b



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là liên kết hoặc $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{-}$ khi X_{d1} là CH hoặc N; hoặc c cũng có thể là -O- hoặc -NR_{5a}'- khi X_{d1} là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{-}$, $\text{C}(\text{=O})\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, hoặc -SO- khi X_{d1} là CH hoặc N; hoặc c cũng có thể là -O- hoặc -NR_{5a}'- khi X_{d1} là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó r bằng 1 hoặc 2; đặc biệt là, trong đó r bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_{d1} là CH và X_{d2} là NH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó s bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó p_3 bằng 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó s bằng 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó s bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó s bằng 0 và p_3 bằng 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó s bằng 1, p_3 bằng 0 và R_{12} là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó m bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó p_2 bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_a là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_a , X_b và X_c là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó vòng A là phenyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó vòng A là pyridyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; đặc biệt là R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; hoặc R_1 được kết hợp với một R_2 hoặc R_{12} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl,

C_{2-4} alkynyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; hoặc R_1 được kết hợp với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó khi R_1 và R_2 kết hợp với nhau, chúng tạo ra C_{3-4} alkanediyl hoặc C_{3-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{3-4} alkanediyl và C_{3-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó khi R_1 và R_{12} kết hợp với nhau, chúng tạo ra C_{3-4} alkanediyl hoặc C_{3-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{3-4} alkanediyl và C_{3-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; R_2 là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{3-4} alkanediyl hoặc C_{3-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{3-4} alkanediyl và C_{3-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 khác với hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_2 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_2 là hydro; hoặc R_1 và R_2 được kết hợp với nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl tùy ý được thế bằng 1 phân tử thế hydroxyl; và trong đó biến số R_2 còn lại là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng no một vòng có 6 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 phân tử thế C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{10} độc lập là morpholinyl hoặc piperazinyl tùy ý được thế bằng 1 phân tử thế C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{10} độc lập là 4-morpholinyl, 1-piperazinyl hoặc 4-metyl-1-piperazinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} cycloalkyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một nguyên tử oxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{11} độc lập là C_3 - $_6$ xycloalkyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một nguyên tử oxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_{11} độc lập là C_3 - $_6$ xycloalkyl, tetrahydropyranyl hoặc tetrahydrofuranyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là liên kết, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$; đặc biệt là liên kết, $-C(=O)-$, hoặc $-SO_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, hoặc $-SO_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó CHR_{12} là CH_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_{12} là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là CH_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó c là $-[C(R_{5a})_2]_m-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; và r bằng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó trong ‘phần tử thể b’, chất liên kết với ‘phần tử thể a’ có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó trong ‘phần tử thể b’, chất liên kết với ‘phần tử thể a’ có mặt trên X_{d2} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó trong ‘phần tử thể b’, chất liên kết với ‘phần tử thể a’ có mặt trên X_{d2} ; và trong đó p1 bằng 1.

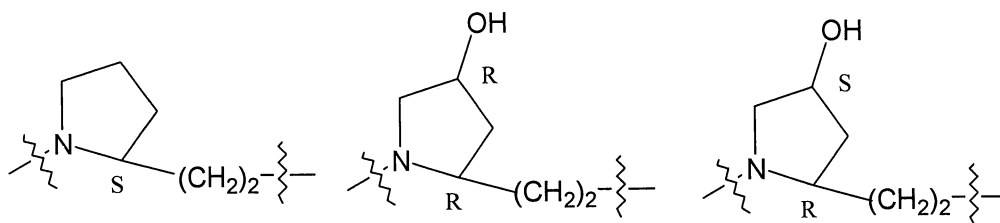
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediy-$, trong đó $C_{1-4}alkanediy$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkanediy-$, trong đó $C_{2-4}alkanediy$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediy-$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkanediy-$.

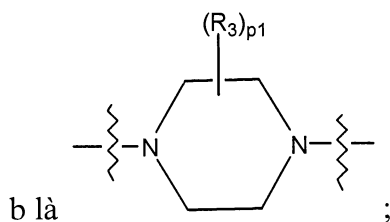
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_3 là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_6 là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-CH_2-NR_1-CH_2-C_{1-4}alkanediy-$, $-NR_1-CH_2-C_{2-4}alkanediy-$, hoặc $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



R_1 là $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;
a là $-NR_4-C(=O)-CH_2-$;

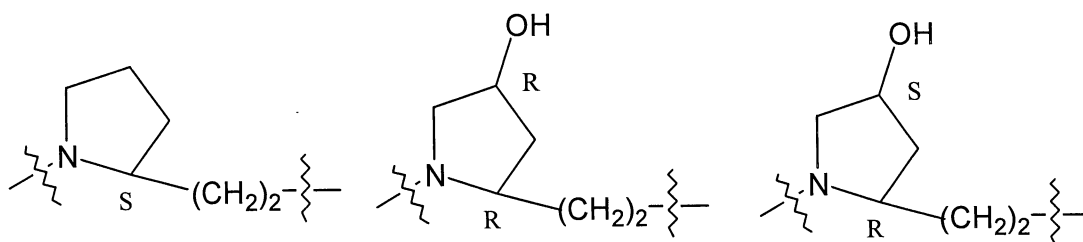


mỗi R_3 độc lập là hydro; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano; hoặc hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; đặc biệt là R_3 là hydro;

c là CH_2 .

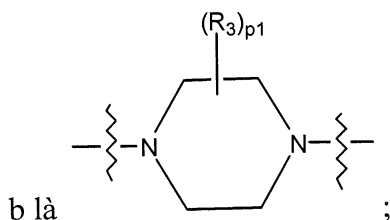
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_a , X_b và X_c là CH ;

$-X_1-$ là $-CH_2-NR_1-CH_2-C_{1-4}$ alkanediyl-, $-NR_1-CH_2-C_{2-4}$ alkanediyl-, hoặc $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; đặc biệt là R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

a là $-NR_4-C(=O)-CH_2-$;



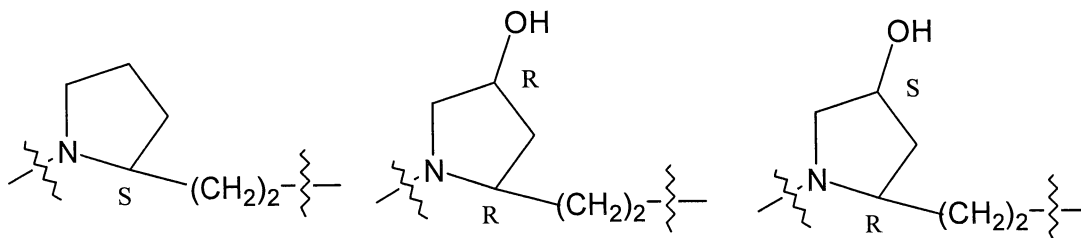
p_1 bằng 1;

R_3 là hydro; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano; hoặc hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; đặc biệt là R_3 là hydro;

c là CH_2 ; và

R_6 là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$, $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, hoặc $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



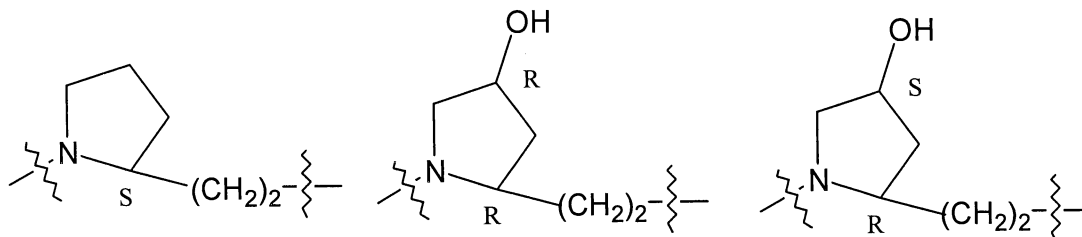
R_1 là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkynyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; đặc biệt là R_1 là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$; đặc biệt là, a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; đặc biệt hơn là, a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó một hoặc nhiều các hạn chế sau được áp dụng:

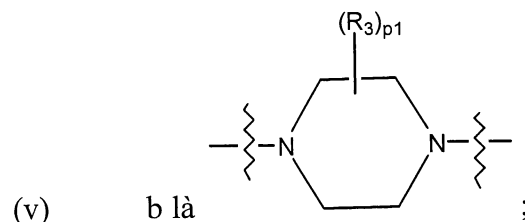
(i) X_a , X_b và X_c là CH;

(ii) $-X_1-$ là $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$, $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, hoặc $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



(iii) R_1 là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkynyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; đặc biệt là R_1 là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$;

(iv) a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$;



(vi) p1 bằng 1

(vii) R_3 là hydro; $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng xyano; hoặc $\text{hydroxyC}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; đặc biệt là R_3 là hydro;

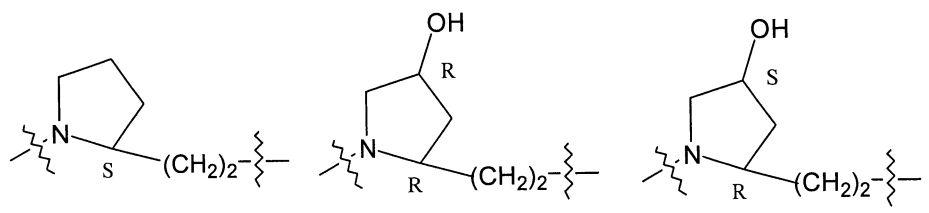
(viii) R_6 là H;

(ix) r là 1;

(x) c là CH_2 .

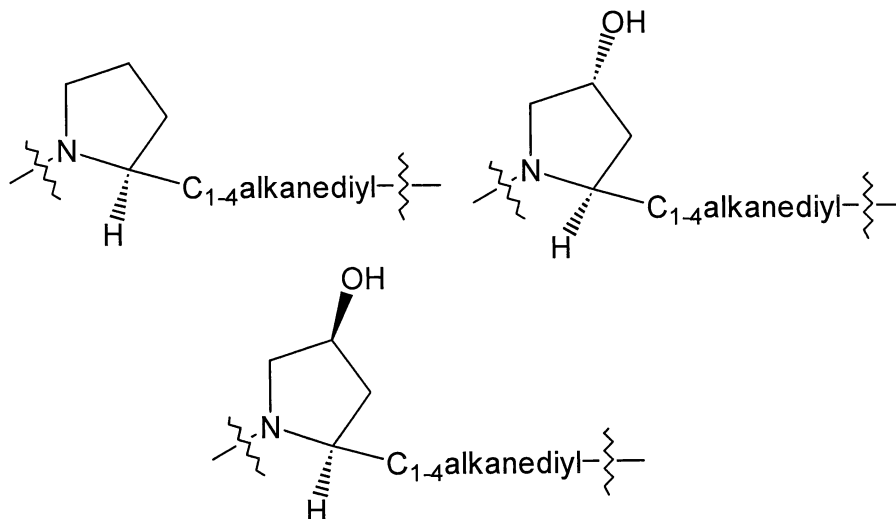
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-\text{X}_1-$ là $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$ hoặc $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-\text{X}_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:

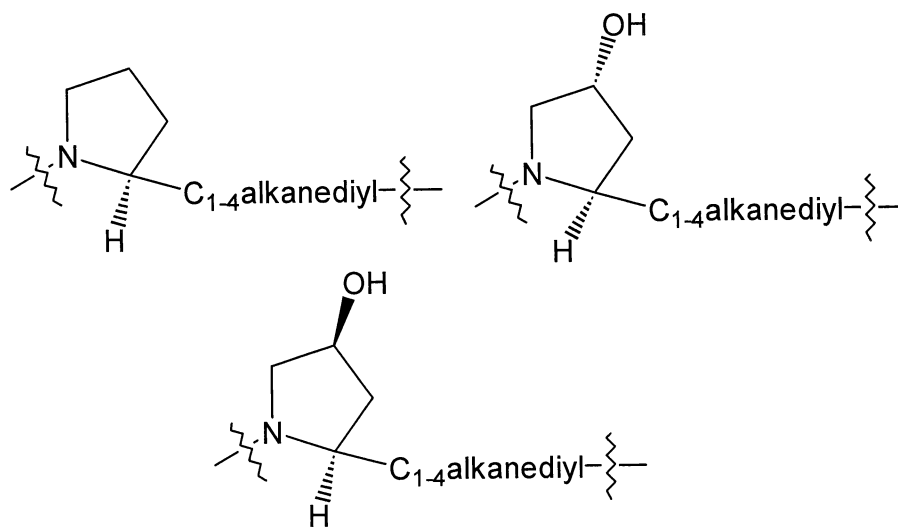


a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$; đặc biệt là a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; đặc biệt hơn là a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$.

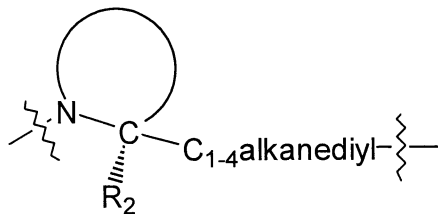
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-\text{X}_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}$ được gắn vào ‘biến số a’:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó nếu R_1 được kết hợp với R_2 , thì $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó C_{1-4} alkanediyl được gắn vào 'biến số a':



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó nếu R_1 được kết hợp với một R_2 , liên kết về phía phần tử thể R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dùng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó

X_a , X_b và X_c là CH;

vòng A là phenyl;

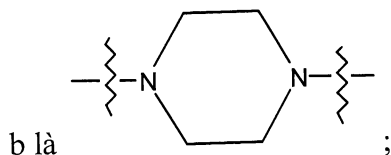
R_6 là hydro;

n bằng 1;

c là $-[C(R_{5a})_2]_m-$;

m bằng 1;

R_{5a} là hydro;

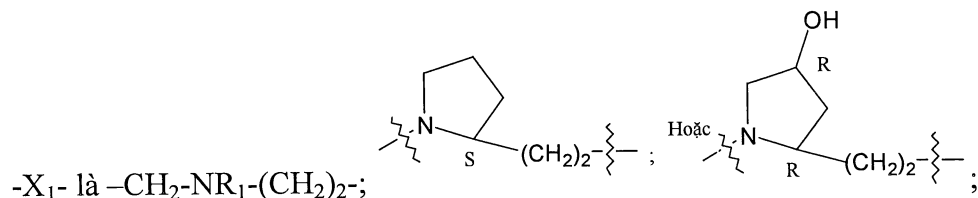


a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$;

R_4 là hydro;

r là 1;

R_{5b} là hydro;

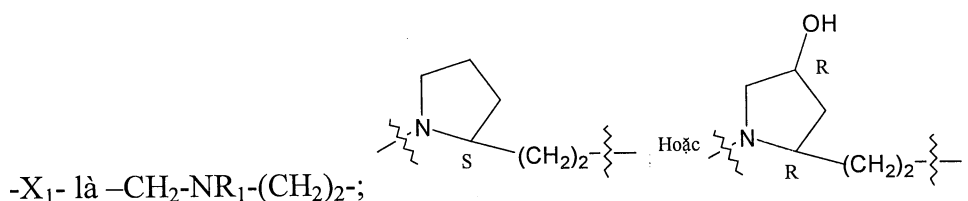


R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} ;

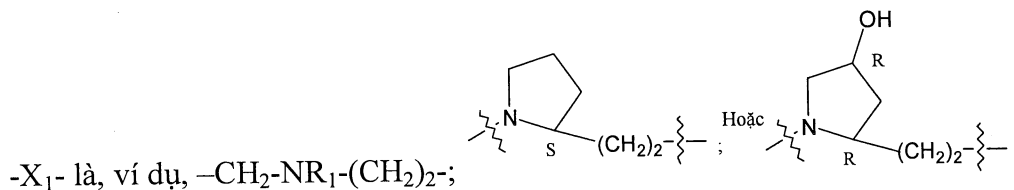
R_{11} là C_{3-6} xycloalkyl; hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl, hoặc halo C_{1-4} alkyl; đặc biệt là R_{11} là xyclopropyl hoặc tetrahydrofuranyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dung, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$;



Sẽ là rõ ràng đối với người có trình độ trung bình là, theo các phương án nêu trên, trong đó



nhóm $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào 'biến số a'.

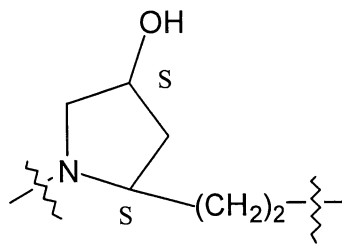
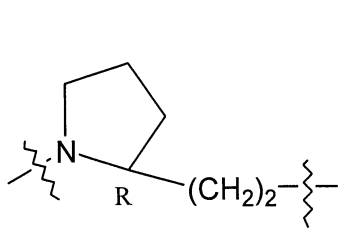
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dung, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_{d1} và X_{d2} là N;

chất liên kết với 'phần tử thế a' có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} ;

$-X_1-$ là $-\text{NH}-X_e-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, trong trường hợp này a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; hoặc

$-X_1-$ là $-\text{N}(\text{CH}_3)-X_e-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, trong trường hợp này a là $-\text{NR}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; hoặc

$-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào 'biến số a':



trong trường hợp

này a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2$;

c bằng CH_2 ; và

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hoặc $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

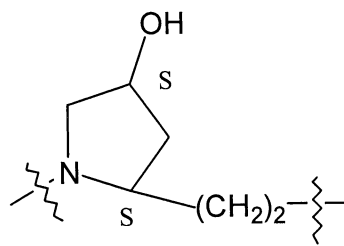
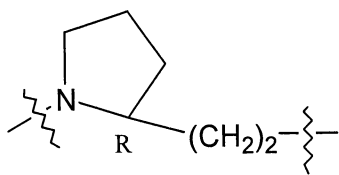
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó X_{d1} và X_{d2} là N;

chất liên kết với ‘phần tử thế a’ có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} ;

$-\text{X}_1-$ là $-\text{NH}-\text{X}_e-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, trong trường hợp này a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; hoặc

$-\text{X}_1-$ là $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{X}_e-\text{C}_{2-4}\text{alkanediyl}-$, trong trường hợp này a là $-\text{NR}_4-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; hoặc

$-\text{X}_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



trong trường hợp

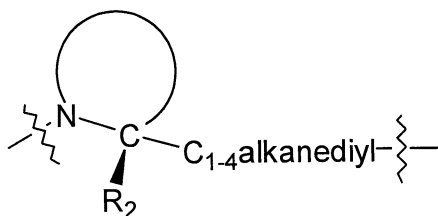
này a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2$;

R_3 là hydro;

c là CH_2 ; và

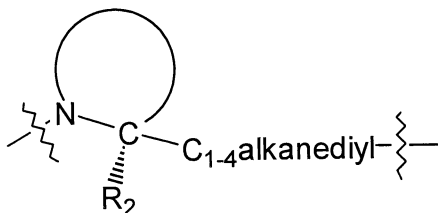
mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hoặc $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó nếu R_1 được kết hợp với một R_2 , thì liên kết về phía phần tử thể R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 luôn kết hợp với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó R_1 luôn kết hợp với một R_2 , và liên kết về phía phần tử thể R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxyc₁₋₄alkyl; haloC₁₋₄alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl này có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3c}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3c}R_{3f}$, hoặc $-SO_2-NR_{3c}R_{3f}$; hydroxyc₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyloxyhydroxyc₁₋₄alkyl; hydroxyc₁₋₄alkyloxyhydroxyc₁₋₄alkyl; hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl.

$_{4\text{alkyl}}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4\text{alkyl}}$, $-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, R_{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{10}$, hoặc $-\text{SO}_2-\text{R}_{10}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; và c là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; và c là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; và c là $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; và c là $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkanediyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, đặc biệt là $\text{C}_{2-5}\text{alkanediyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; và trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkanediyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, đặc biệt là $\text{C}_{2-5}\text{alkanediyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; và trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra C_{2-5} alkanediyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$, đặc biệt là C_{2-5} alkanediyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra C_{2-5} alkanediyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$, đặc biệt là C_{2-5} alkanediyl; và c là $-CH_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkanediyl-, trong đó gốc C_{1-4} alkanediyl này tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl; $-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và R_1 được kết hợp với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

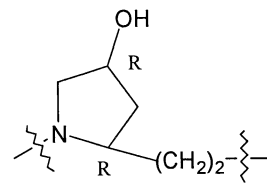
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkanediyl-, trong đó gốc C_{1-4} alkanediyl này tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

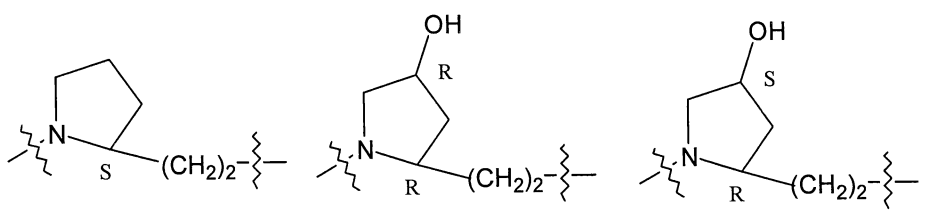
R_1 được kết hợp với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkanediyl được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo

phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’.



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó $-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra C_{2-5} alkanediyl; c là $-CH_2-$;

$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkanediyl-, trong đó gốc C_{1-4} alkanediyl này tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được kết hợp với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkanediyl được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl.

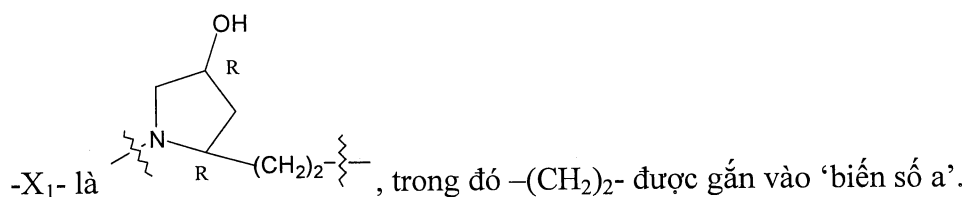
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra C_{2-5} alkanediyl; c là $-CH_2-$;

$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-$, trong đó gốc $C_{1-4}alkanediyl$ này tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

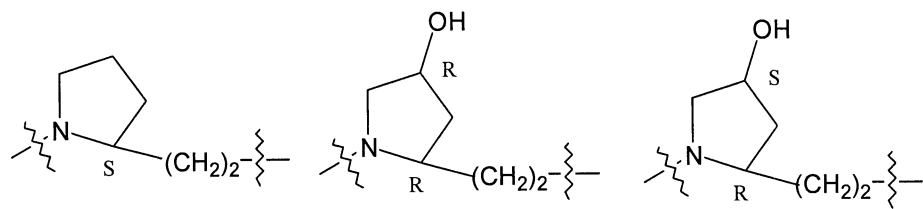
R_1 được kết hợp với R_2 để tạo ra $C_{1-4}alkanediyl$ hoặc $C_{2-4}alkenediyl$, mỗi một trong số $C_{1-4}alkanediyl$ và $C_{2-4}alkenediyl$ tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxyc $_{1-4}alkyl$, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$; c là $-CH_2-$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ của nó như được nêu theo phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r bằng 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$; c là $-CH_2-$; và

$-X_1-$ là một trong các nhóm sau, trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào ‘biến số a’:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến nhóm con có công thức (I) như được xác định trong các sơ đồ phản ứng tổng quát.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 43, 96, 37, 88, 45, 62, 38, 91, 42, 1, 102 và 105, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 70, 56, 71, 59, 48, 61, 89, 15, 112, 134, 3, 5, 83, 25, 86, 137 và 54, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất 88, 91, 45, 35, 37, 42, 38, 40 và 43, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ, các chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể của nó, và các bazơ tự do, các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Tất cả các tổ hợp có thể có theo các phương án nêu trên được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra khác đi, tham chiếu đến công thức (I) cũng bao gồm tất cả các nhóm con khác và các ví dụ của nó như được định nghĩa trong bản mô tả.

Quy trình điều chế tổng quát của một số ví dụ điển hình về hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây và trong các ví dụ cụ thể, và thường được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn thường được sử dụng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các sơ đồ sau chỉ có nghĩa là các ví dụ về sáng chế và không có nghĩa là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Theo một cách khác, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng phương pháp phản ứng tương tự như được mô tả trong các sơ đồ tổng quát dưới đây, kết hợp với các quy trình tổng hợp tiêu chuẩn thường được sử dụng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hóa học hữu cơ. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng các phương pháp phản ứng tương tự như được mô tả trong các sơ đồ tổng quát dưới đây kết hợp với các phương pháp được mô tả trong WO2009112439.

Các nguyên liệu bắt đầu cũng có thể được điều chế bằng các phương pháp như được mô tả trong tài liệu, ví dụ, bằng các quy trình được mô tả trong WO 2011008788, WO 2004105765, WO 2005058318, WO 2005058913, WO2006061415, WO2006061417, WO2009016132, WO2008155421 và WO 2007003525; hoặc Burger et al., Medicinal Chemistry Letters (2011), 2(1), 34-38.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng, trong các phản ứng được mô tả trong các sơ đồ, có thể cần phải bảo vệ các nhóm chức phản ứng, ví dụ, hydroxy, amin (ví dụ, NHR_4 trong hợp chất trung gian có công thức (V-a), trong đó R_1 và R_4 khác nhau), hoặc nhóm carboxy, trong đó các nhóm này được mong muốn trong thành phẩm, để tránh sự góp mặt không mong muốn của chúng trong các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực tế chuẩn. Việc này được minh họa trong các ví dụ cụ thể. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận lợi sau đó bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng, trong các phản ứng được mô tả trong các sơ đồ, có thể nên hoặc cần thiết tiến hành phản ứng trong môi trường trơ, ví như, trong môi trường khí N_2 , ví dụ khi NaH được sử dụng trong phản ứng.

Sẽ rõ ràng đối với người có trình độ trung bình là có thể cần phải làm mát hỗn hợp phản ứng trước khi tiếp tục phản ứng (dùng để chỉ loạt thao tác cần để phân lập và tinh chế (các) sản phẩm của phản ứng hóa học ví như, làm nguội, sắc ký cột, chiết).

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng việc gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đồng thời khuấy có thể làm tăng cường kết quả phản ứng. Trong một số phản ứng, việc gia nhiệt vi sóng có thể được sử dụng thay vì gia nhiệt thông thường để rút ngắn tổng thời gian phản ứng.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng, một trình tự các phản ứng hóa học khác được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây, cũng có thể tạo ra hợp chất có công thức (I) mong muốn.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây còn có thể được chức hóa theo các phương pháp đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ được thể hiện trong phần thử nghiệm cụ thể.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế nhiều hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp tương tự như được mô tả trong các sơ đồ dưới đây. Ví dụ, trong sơ đồ 1, hợp chất trung gian có công thức (III) có thể được thay thế bằng hợp chất trung gian có công thức (LXVI). Hoặc hợp chất trung gian có công thức (V-a) có thể thường được thay thế bằng hợp chất trung gian có công thức $\text{--NHR}_1\text{--X}_e\text{--C}_{1-4}\text{alkanediyl--(SO}_2\text{)}_{p3}\text{--NHR}_4\text{--}$.

Nếu một trong các nguyên liệu bắt đầu sẵn có dưới dạng muối, người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng, có thể trước tiên cần phải xử lý muối này bằng bazơ, ví như, DIPEA.

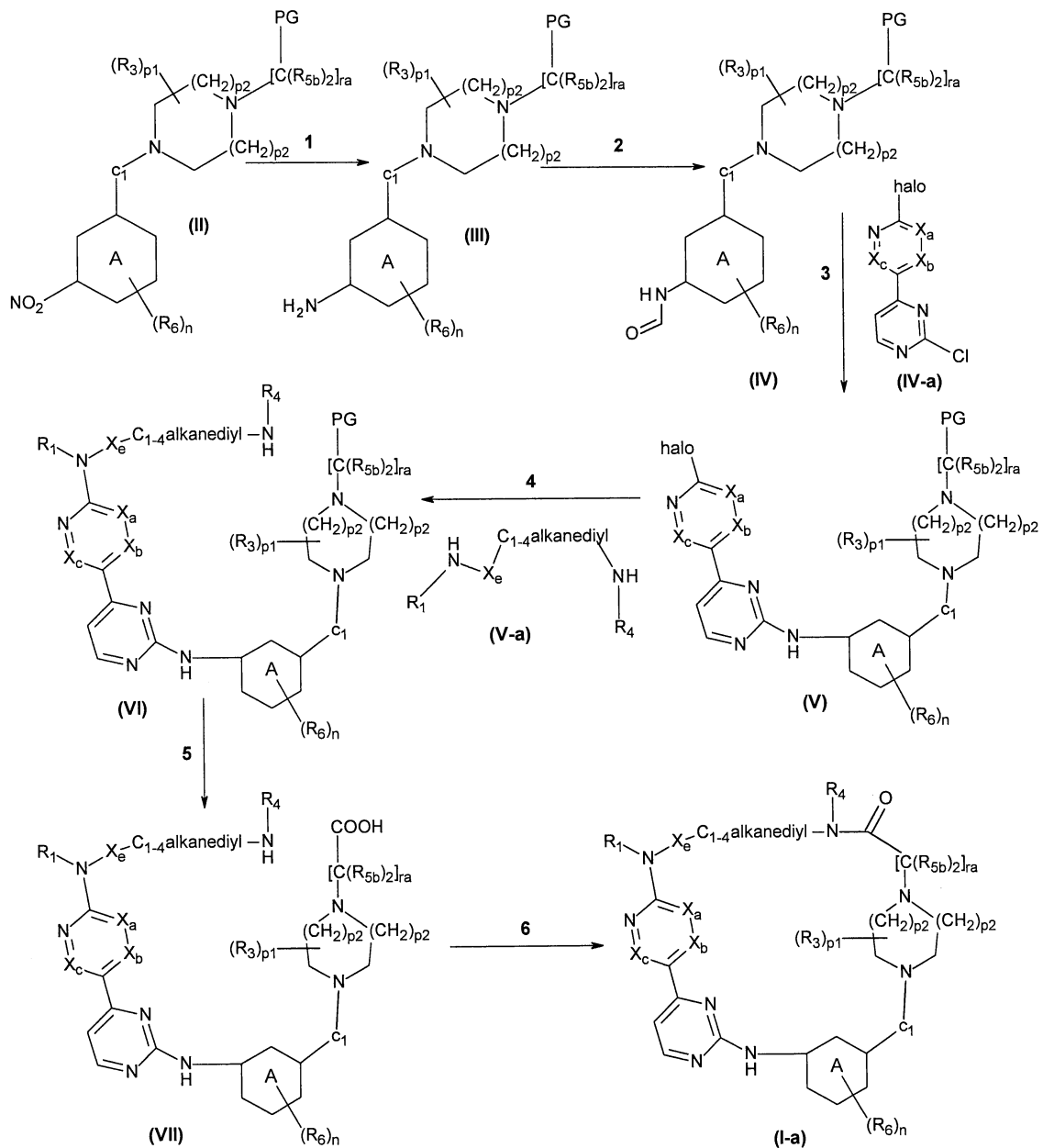
Mặc dù không được thể hiện trong các sơ đồ tổng quát, các vòng ở vị trí của vòng b, cũng có thể chứa các liên kết khác để tạo ra vòng được bắc cầu theo phạm vi.

Trong các sơ đồ dưới đây, gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}$ trong các hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng, ví như, gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkanediyl}$ trong công thức (V-a), (VI), (VII) và (I-a) của sơ đồ 1, tùy ý được thể như được xác định trong phạm vi của sáng chế.

Tất cả các biến số được xác định như được nêu trên đây trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-a) có thể được điều chế theo Sơ đồ 1:

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1, ‘halo’ được xác định là Br, Cl hoặc F; ‘PG’ được xác định là nhóm bảo vệ ví như *tert*-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; ‘c₁’ được xác định là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{m}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, hoặc $-\text{SO}-$; và ‘ra’ được xác định bằng 1 hoặc 2. Tất cả các biến số khác trong sơ đồ 1 được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 1, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: Bước khử nhóm nitro trong hợp chất trung gian có công thức (II) được tiến hành

a) trong điều kiện hydro hóa: môi trường khí H_2 khi có mặt chất xúc tác ví như Raney Ni, Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) hoặc Pt/C (ví dụ, 5% trọng lượng) trong dung môi thích hợp ví như metanol (MeOH), etanol (EtOH) hoặc tetrahydrofuran (THF); hoặc
b) khi có mặt Fe và NH_4Cl trong hỗn hợp thích hợp của các dung môi ví như THF/ H_2O /MeOH;

2: khi có mặt phenyl format, và dung môi thích hợp ví như diclometan (DCM);

3: khi có mặt bazơ ví như NaH, và dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetyl formamit (DMF);

4: tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Na_2CO_3 , tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetylaxetamit (DMA) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) hoặc hỗn hợp của các dung môi ví như DMA/DMSO (“DMSO” nghĩa là dimetyl sulfoxit);

5: có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc
theo một cách khác có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý có mặt nước; hoặc

theo một cách khác, trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó khi có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

6: khi có mặt chất ghép cặp ví như dietyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như trietylamin (Et_3N) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

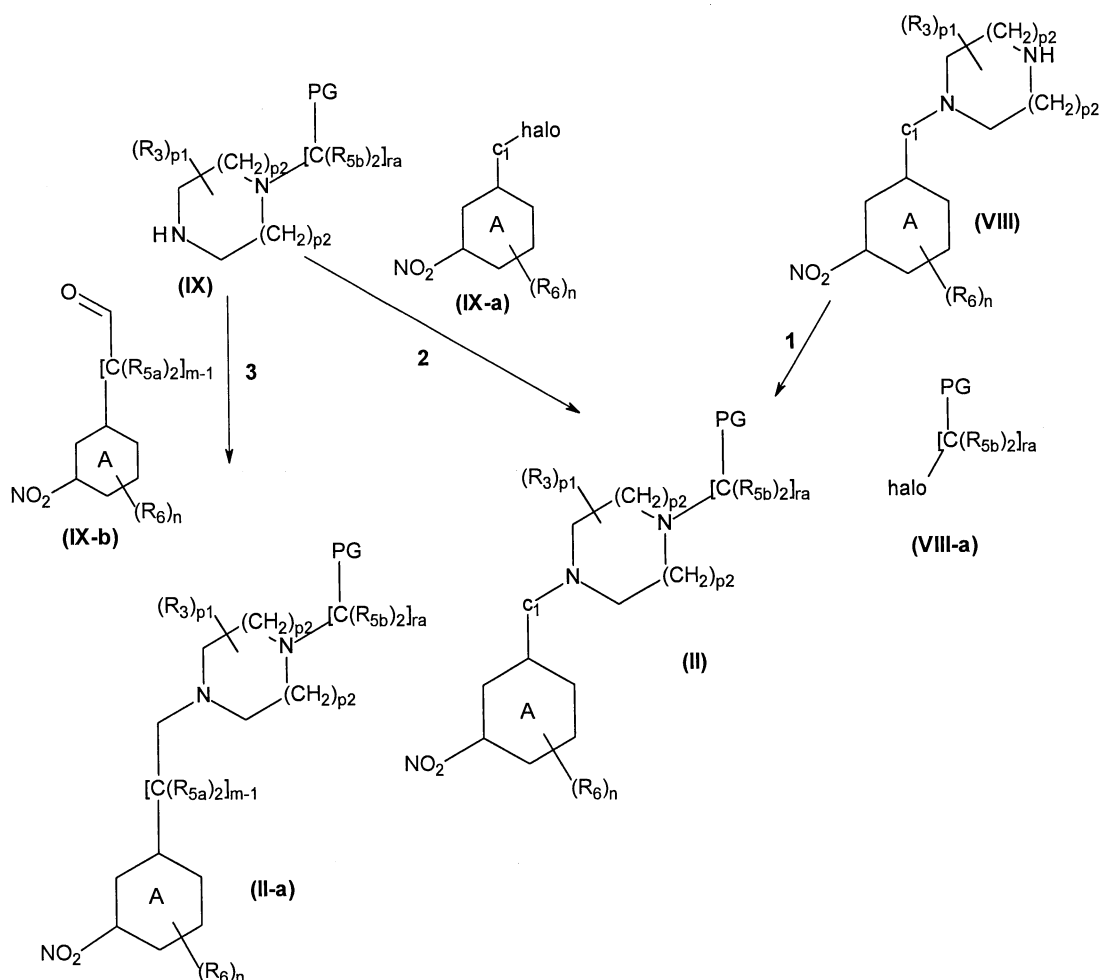
Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chuyển hóa thành nhau thông qua các phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc phương pháp biến đổi nhóm chức.

Ví dụ, hợp chất có công thức (I), đặc biệt là hợp chất có công thức (I-a), trong đó R^6 là aminocarbonyl có thể được chuyển hóa thành hợp chất trong đó R^6 là carboxyl, bằng cách phản ứng với axit thích hợp ví như HCl. Trong suốt phản ứng này, có thể xảy ra sự mở vòng của vòng lớn. Trong trường hợp này, cần phải cho sản phẩm của phản ứng

phản ứng với chất ghép cặp ví như dietyl xyanophosphonat, khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N), trong dung môi thích hợp ví như DMF, để đóng vòng vòng lớn.

Hợp chất trung gian có công thức (II) và (II-a) có thể được điều chế theo Sơ đồ 1a.

Sơ đồ 1a



Trong sơ đồ 1a, ‘halo’ được xác định là Br, Cl hoặc F; ‘PG’ được xác định là nhóm bảo vệ ví như *tert*-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; ‘c₁’ được xác định là liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{m}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, hoặc $-\text{SO}-$; ‘ra’ được xác định bằng 1 hoặc 2; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 1a, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt bazơ ví như NaH, Et₃N hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp ví như DMF;

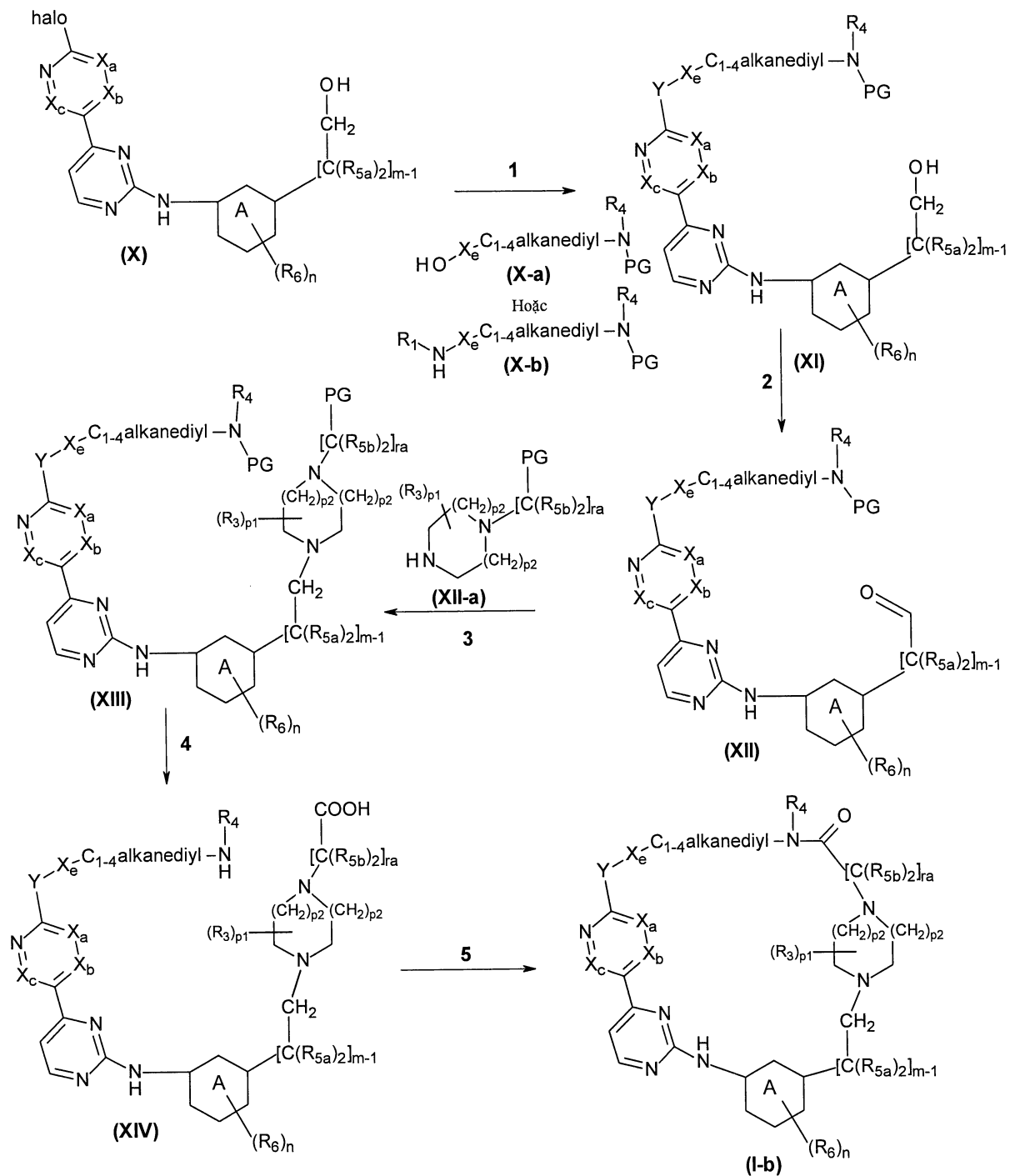
2: khi có mặt bazơ ví như K_2CO_3 , Et_3N hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp như CH_3CN , DCM hoặc *N,N*-dimethylacetamid (DMA);

3: khi có mặt chất khử thích hợp như natri triaxetoxyborohydrit, trong dung môi hoặc hỗn hợp của các dung môi thích hợp như axit axetic hoặc DCM.

Hợp chất trung gian có công thức (IX) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp chuẩn nghĩa là rõ ràng với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ được thể hiện trong phần thử nghiệm cụ thể.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-b) có thể được điều chế theo Sơ đồ 2:

Sơ đồ 2



Trong sơ đồ 2, Y được xác định là O (nếu hợp chất trung gian có công thức (X-a) được sử dụng trong bước 1) hoặc Y được xác định là NR₁ (nếu hợp chất trung gian có công thức (X-b) được sử dụng trong bước 1); ‘PG’ và ‘halo’ là như được định nghĩa

trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; ‘ra’ được xác định bằng 1 hoặc 2; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 2, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1a (Y được xác định là O): trong dung môi thích hợp ví như 2-metyl-2-propanol hoặc NMP, khi có mặt bazơ ví như kali tert-butoxit;

1b (Y được xác định là NR_1): tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Na_2CO_3 , tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimethylacetamid (DMA) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) hoặc hỗn hợp của các dung môi ví như DMA/DMSO (“DMSO” nghĩa là dimethyl sulfoxit);

2: khi có mặt chất oxy hóa ví như MnO_2 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM;

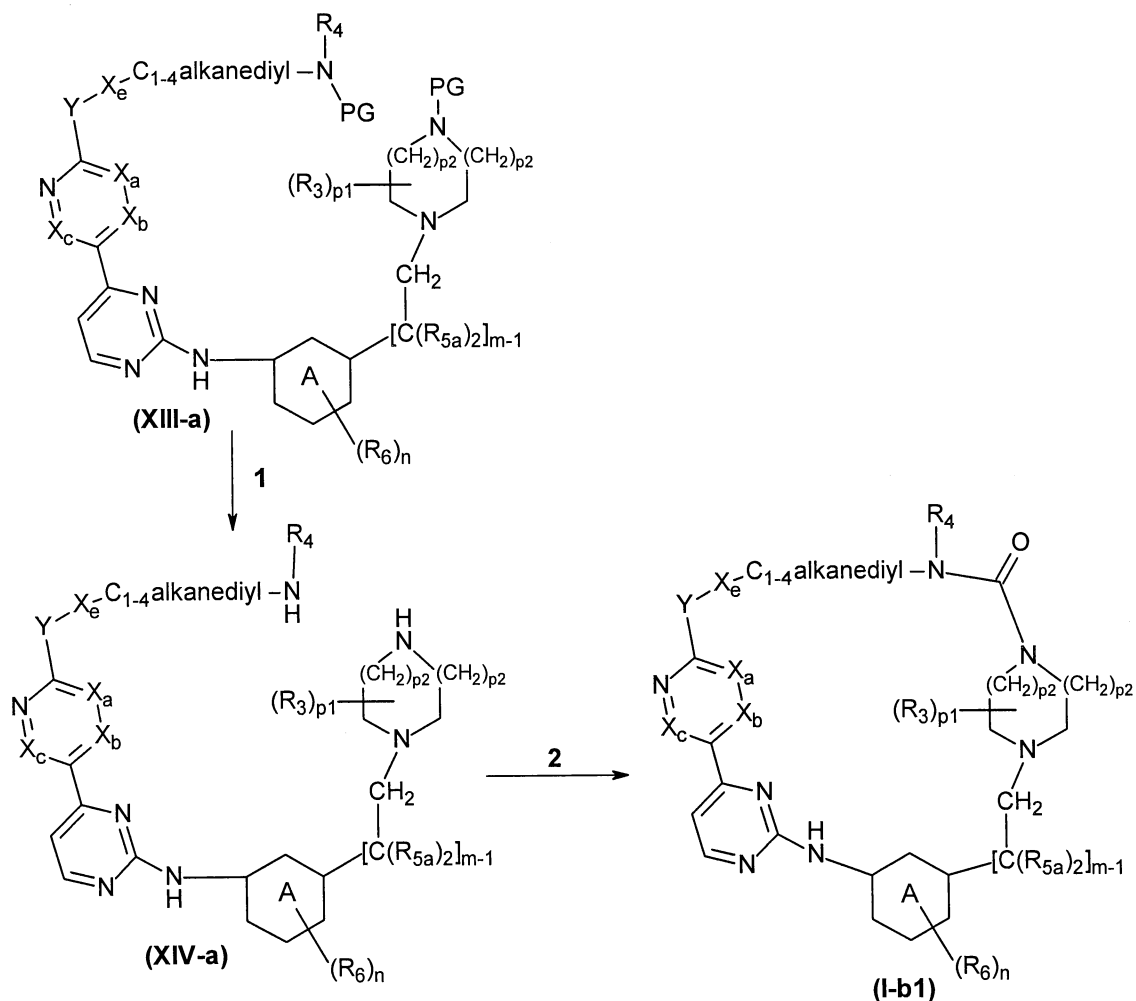
3: khi có mặt chất khử ví như natri triacetoxiborohydrit ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), và khi có mặt dung môi thích hợp ví như 1,2-dicloetan (DCE);

4: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

5: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N) hoặc diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Nếu ‘ra’ bằng 0 trong hợp chất trung gian có công thức (XIII), từ đó gọi là hợp chất trung gian có công thức (XIII-a), hợp chất có công thức (I-b1) có thể thu được như được thể hiện trong sơ đồ 2a:



Trong sơ đồ 2a, các điều kiện sau được áp dụng:

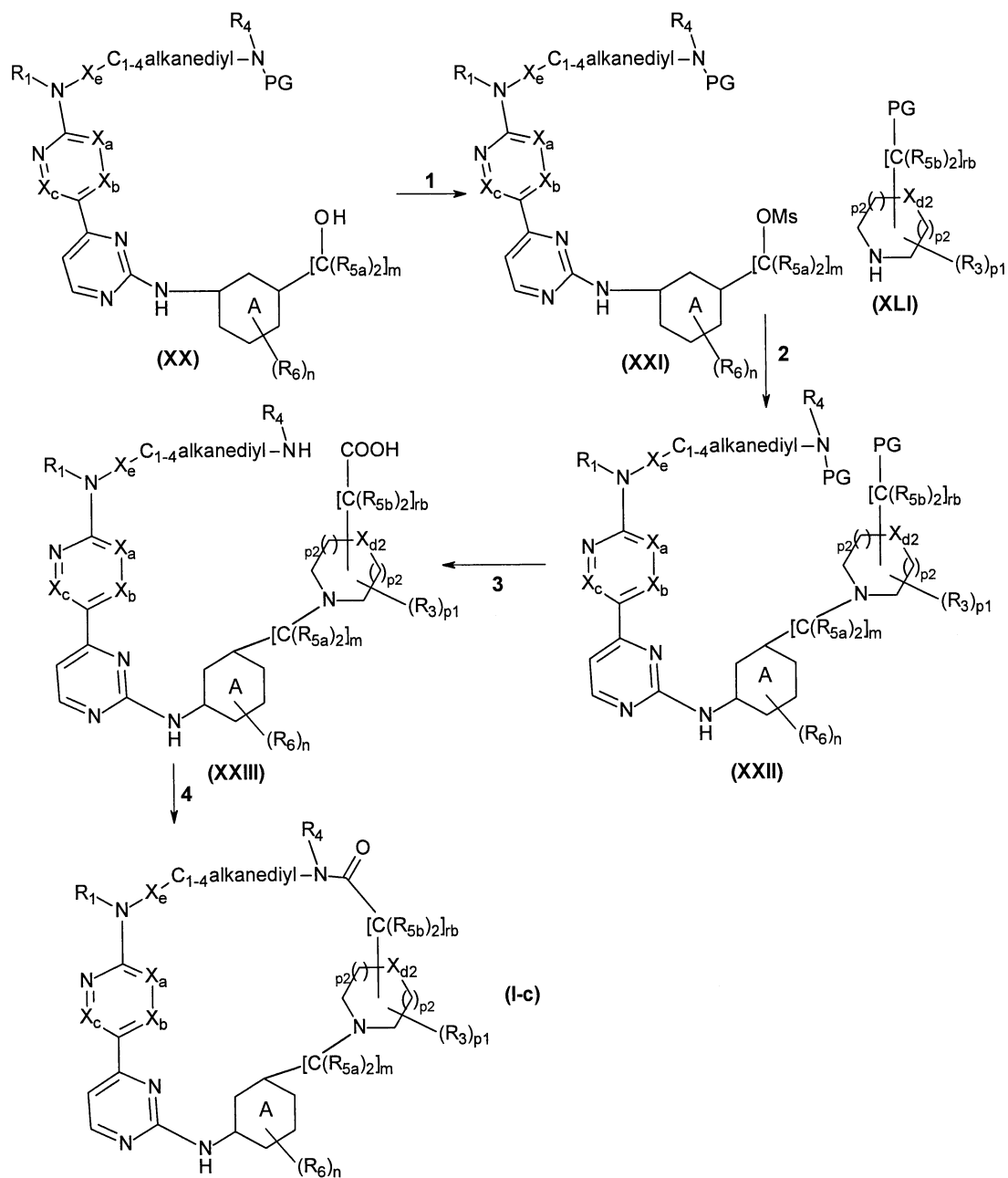
1: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

2: khi có mặt nguồn carbonyl ví như 4-nitrophenyl cloformat khi có mặt bazơ ví như trietylamin (Et_3N) hoặc diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF hoặc 1,4-dioxan.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-c) có thể được điều chế theo Sơ đồ 3a:

Sơ đồ 3a



Tr

ong sơ đồ 3a, 'Ms' nghĩa là mesyl (metansulfonyl); 'rb' là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2 nếu [C(R_{5b})₂]_{rb} được gắn vào vòng qua X_{d2} và X_{d2} là N, hoặc 'rb' là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2 nếu [C(R_{5b})₂]_{rb} được gắn vào vòng qua nguyên tử cacbon; tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 3, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt metansulfonyl clorua, khi có mặt bazơ ví như DIPEA, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM;

2: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XXI) và hợp chất trung gian có công thức (XLI), khi có mặt bazơ thích hợp ví như K_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMF;

3: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

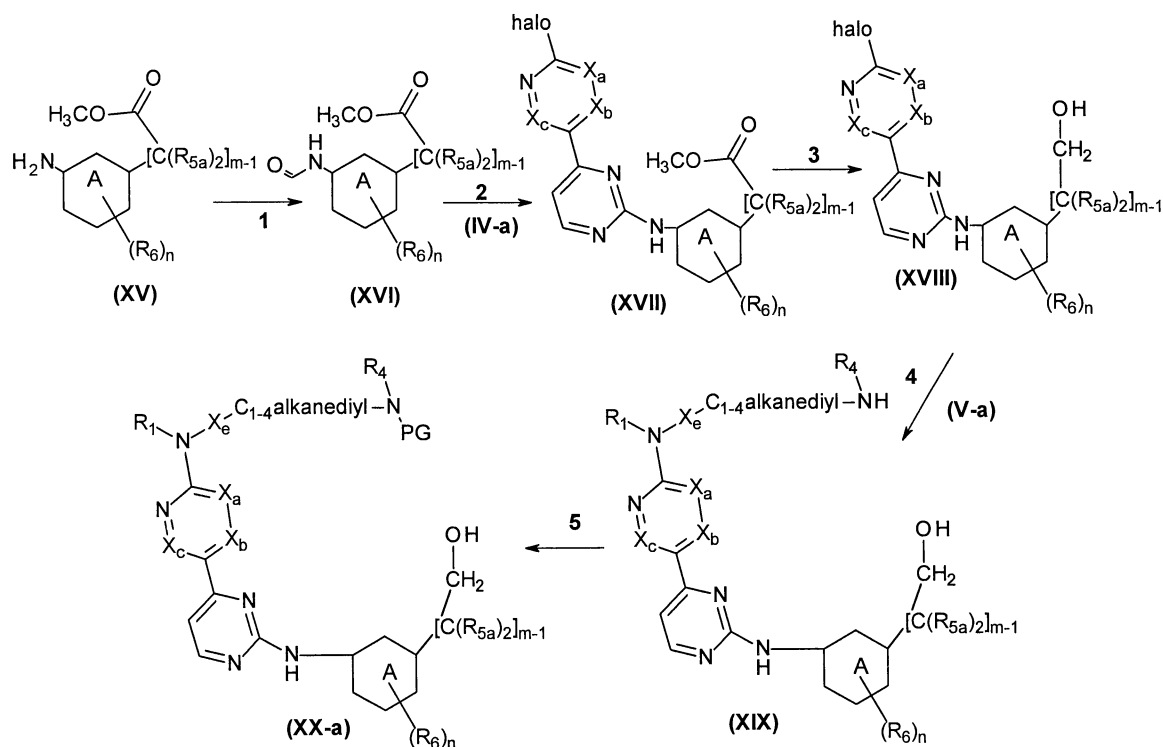
theo một cách khác, trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

4: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như trietylamin (Et_3N) hoặc diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Hợp chất trung gian có công thức (XLI) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp chuẩn nghĩa là rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ được thể hiện trong phần thử nghiệm cụ thể. Người có trình độ trung bình cũng nhận ra rằng, có thể có độ lệch hiển nhiên từ Sơ đồ 3a, như được minh họa trong ví dụ A15.

Nhìn chung, hợp chất trung gian có công thức (XX-a), nhóm con của (XX), có thể được điều chế theo Sơ đồ 3b:

Sơ đồ 3b



Trong sơ đồ 3b, ‘halo’ và ‘PG’ là như được định nghĩa trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

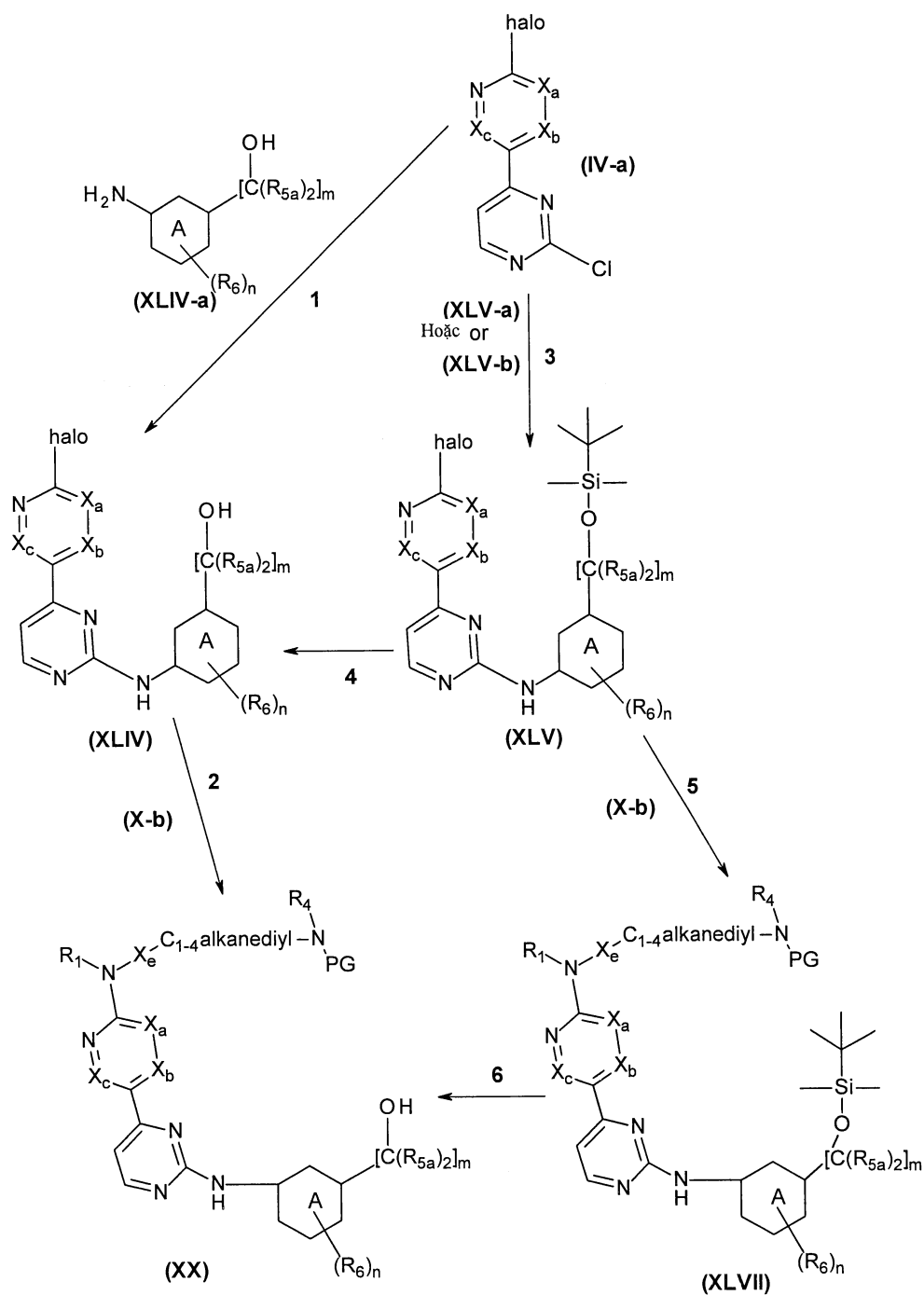
Trong sơ đồ 3b, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

- 1: khi có mặt phenyl format, và dung môi thích hợp ví như diclometan (DCM);
- 2: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XVI) và hợp chất trung gian có công thức (IV-a) (xem Sơ đồ 1), khi có mặt bazơ ví như NaH, và dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetyl formamit (DMF);
- 3: khi có mặt chất khử ví như NaBH_4 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF hoặc hỗn hợp của các dung môi ví như MeOH/THF; hoặc LiAlH_4 khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;
- 4: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XVIII) và hợp chất trung gian có công thức (V-a) (xem Sơ đồ 1), tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Na_2CO_3 , tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetylaxetamit (DMA) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) hoặc hỗn hợp của các dung môi ví như DMA/DMSO (“DMSO” nghĩa là dimetyl sulfoxit);

5: đưa vào nhóm bảo vệ, bằng cách sử dụng, ví dụ, di-tert-butyl dicarbonat, khi có mặt hỗn hợp của các dung môi thích hợp ví như DCM/MeOH.

Nhìn chung, hợp chất trung gian có công thức (XX) có thể được điều chế theo Sơ đồ 3c:

Sơ đồ 3c



Trong sơ đồ 3c, 'PG' là như được định nghĩa trước đó; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

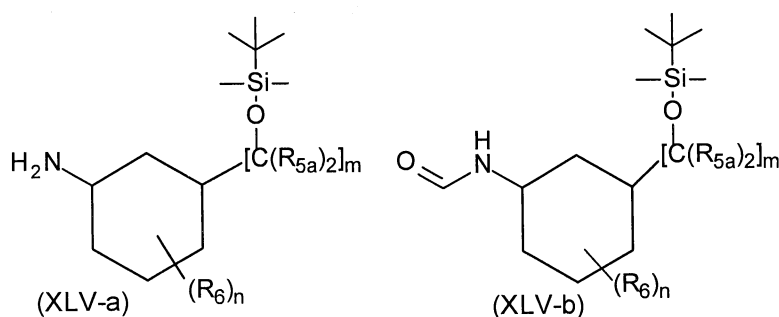
Trong sơ đồ 3c, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (IV-a) và hợp chất trung gian có công thức (XLIV-a), trong dung môi thích hợp ví như n-butanol;

2: trong dung môi thích hợp ví như 2-metyl-2-propanol hoặc NMP, tùy ý khi có mặt bazơ ví như K_2CO_3 ;

3: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (IV-a) và hợp chất trung gian có công thức (XLV-a), trong dung môi thích hợp ví như n-butanol; hoặc

phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (IV-a) và hợp chất trung gian có công thức (XLV-b) khi có mặt bazơ ví như NaH, và dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetyl formamit (DMF);



4: khi có mặt chất khử bảo vệ ví như tetrabutylamoni florua (TBAF) trong THF; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong H_2O ; hoặc theo một cách khác khi có mặt CH_3COOH tùy ý khi có mặt nước;

5: trong dung môi thích hợp ví như 2-metyl-2-propanol hoặc NMP, tùy ý khi có mặt bazơ ví như K_2CO_3 ;

6: khi có mặt chất khử bảo vệ ví như TBAF trong THF; hoặc theo một cách khác khi có mặt axit ví như HCl trong H_2O ; hoặc theo một cách khác khi có mặt CH_3COOH tùy ý khi có mặt nước.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng hợp chất trung gian có công thức (X-b) trong sơ đồ 3c có thể được thay thế bằng hợp chất trung gian có công thức $-NHR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyI-(SO_2)_{p3}-N(PG)R_4-$.

Trong sơ đồ 4, 'PG' là như được định nghĩa trước đó; 'ra' được xác định là 1 hoặc 2; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 4, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt chất khử ví như natri triacetoxiborohydrit ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM (khan);

2: khi có mặt di-tert-butyl dicarbonat, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM;

3: khi có mặt bis(pinacolato)diboron, khi có mặt bazơ thích hợp ví như kali axetat, khi có mặt chất xúc tác thích hợp ví như $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino-}\kappa\text{P)feroxen}]$ diclopaladi-diclotetan (1:1) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$), khi có mặt dung môi thích hợp ví như 1,4-dioxan;

4: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XXXV) và 2,4-diclopymidin, khi có mặt chất xúc tác thích hợp ví như ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$), khi có mặt bazơ thích hợp ví như Na_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như 1,4-dioxan;

5: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XXXVI) và hợp chất trung gian có công thức (IV), khi có mặt bazơ ví như NaH, khi có mặt dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetylaxetamid (DMA);

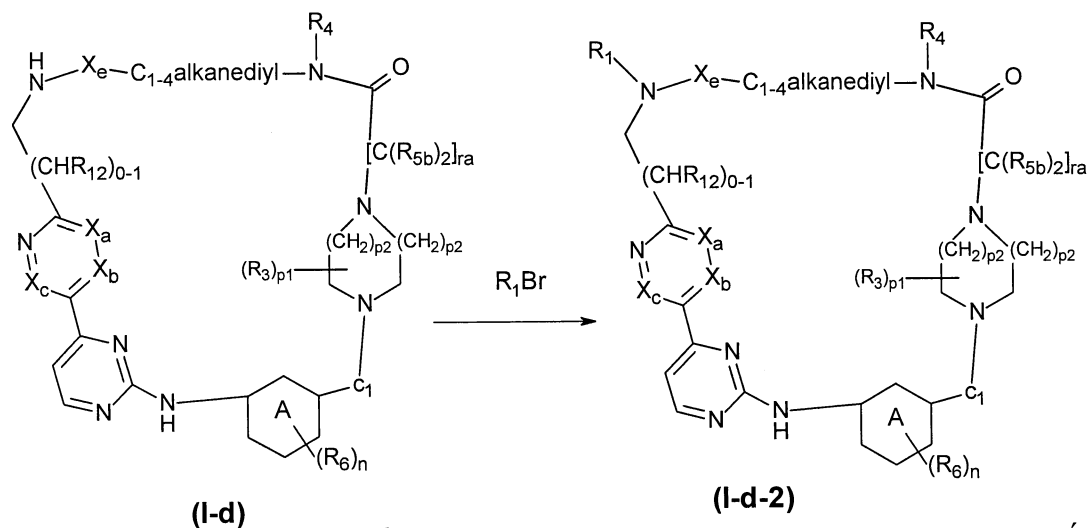
6: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó khi có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

7: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yl)oxy(triptyrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimetylaminometylen)]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimetylaminometylen)]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như trietylamin (Et_3N) hoặc diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-d) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-d-2) như được thể hiện trong sơ đồ 5:

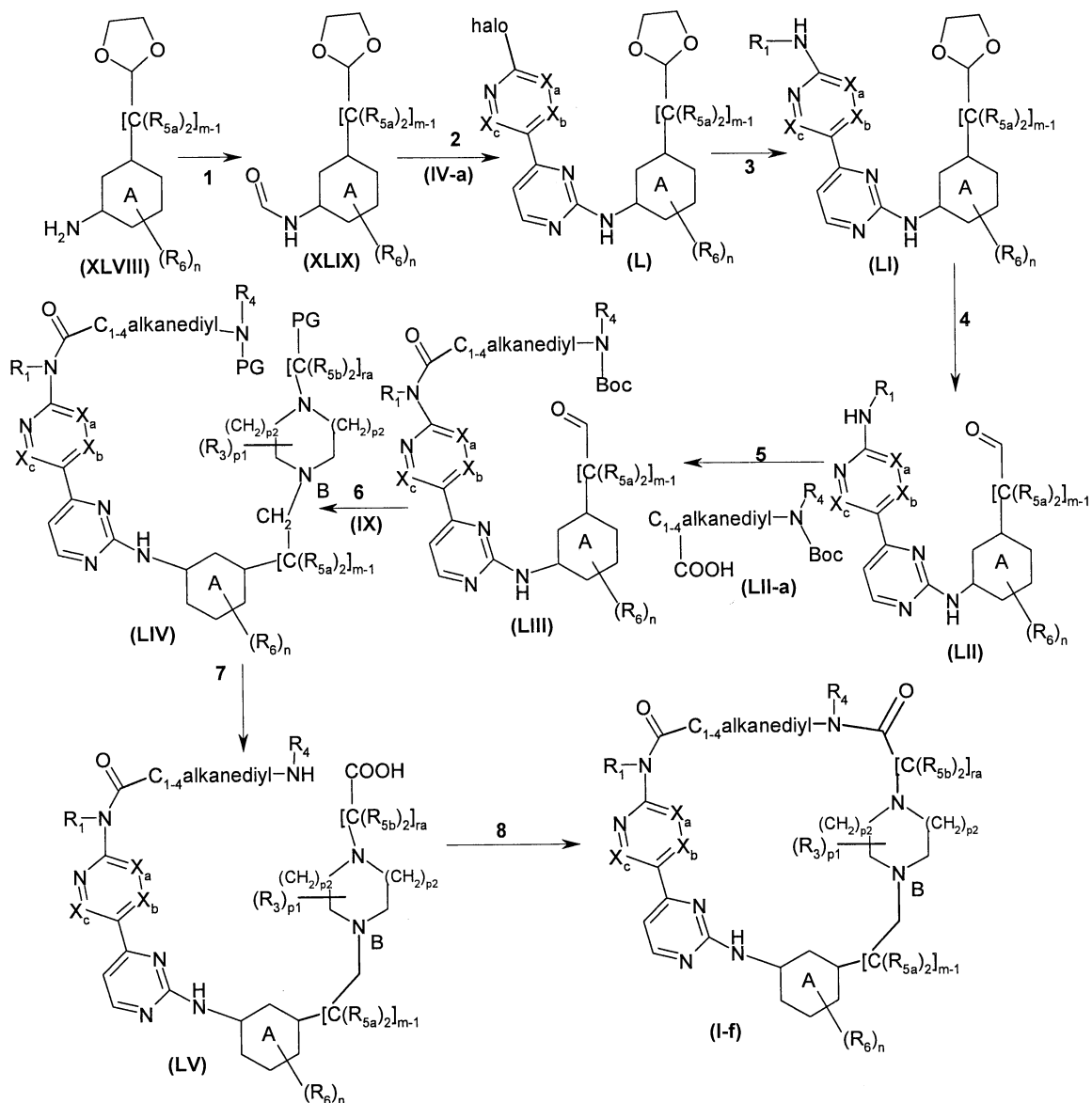
Sơ đồ 5



Trong sơ đồ 5, hợp chất có công thức (I-d) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức R₁-Br, để thu được hợp chất có công thức (I-d-2). Phản ứng này thường được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp ví như DIPEA, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMF.

Các phản ứng chức hóa tương tự có thể được thực hiện bằng cách thay thế R₁Br, ví dụ, bằng alkylsulfonyl clorua, axit clorua hoặc sulfamid. Các nhóm chức khác cũng có thể được đưa vào thông qua phản ứng amin hóa khử. Tất cả các phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng chuẩn đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-f) có thể được điều chế theo Sơ đồ 6:



Trong sơ đồ 6, 'PG' và 'halo' là như được định nghĩa trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; 'ra' được xác định bằng 1 hoặc 2; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 6, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt phenylformat, trong dung môi thích hợp ví như DCM;

2: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (XLIX) và hợp chất trung gian có công thức (IV-a), khi có mặt bazơ ví như NaH, và dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimetyl formamit (DMF);

3: khi có mặt NH_2R_1 (ví dụ, NH_3 nếu R_1 là H), trong dung môi thích hợp ví như THF;

4: khi có mặt keton như axeton, axit như axit p-toluensulfonic và khi có mặt H_2O ;

5: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (LII-a) và hợp chất trung gian có công thức (LII), khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như THF hoặc DMF;

6: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (LIII) và hợp chất trung gian có công thức (IX), khi có mặt chất khử ví như natri triaxetoxymorhydrit ($NaBH(OAc)_3$), và khi có mặt dung môi thích hợp ví như 1,2-dicloetan (DCE);

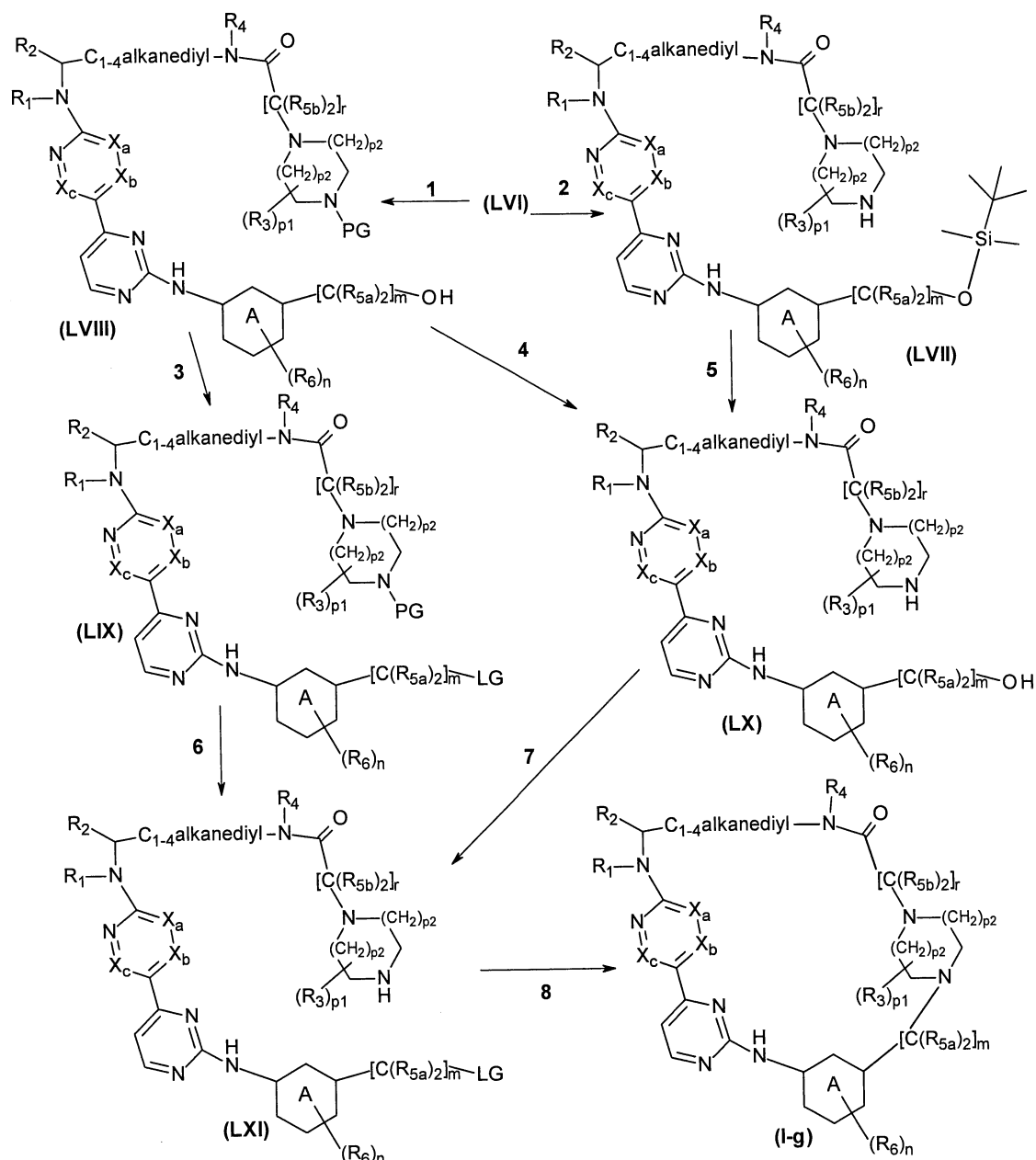
7: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác, trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó khi có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

8: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-g) có thể được điều chế theo Sơ đồ 7a:

Sơ đồ 7a



Trong sơ đồ 7a, ‘PG’ là như được định nghĩa trước đó; ‘LG’ nghĩa là nhóm rời chuyển ví như clo hoặc mesylat; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng các nhóm bảo vệ có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhau bằng cách sử dụng các phản ứng đã được biết rõ như được minh họa trong các ví dụ cụ thể.

Trong sơ đồ 7a, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khử bảo vệ nhóm hydroxyl bằng cách bổ sung chất thủy phân thích hợp ví như tetrabutylamoni florua, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

2: khử bảo vệ gốc piperazinyl khi có mặt môi trường khí H_2 và chất xúc tác ví như Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp ví như MeOH;

3: đưa vào nhóm rời chuyển (LG) bằng cách sử dụng sulfonyl clorua ví như metansulfonyl clorua (MsCl) hoặc p-toluensulfonyl clorua (TsCl) khi có mặt bazơ thích hợp ví như DIPEA, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM;

4: khử bảo vệ gốc piperazinyl khi có mặt axit ví như TFA trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước;

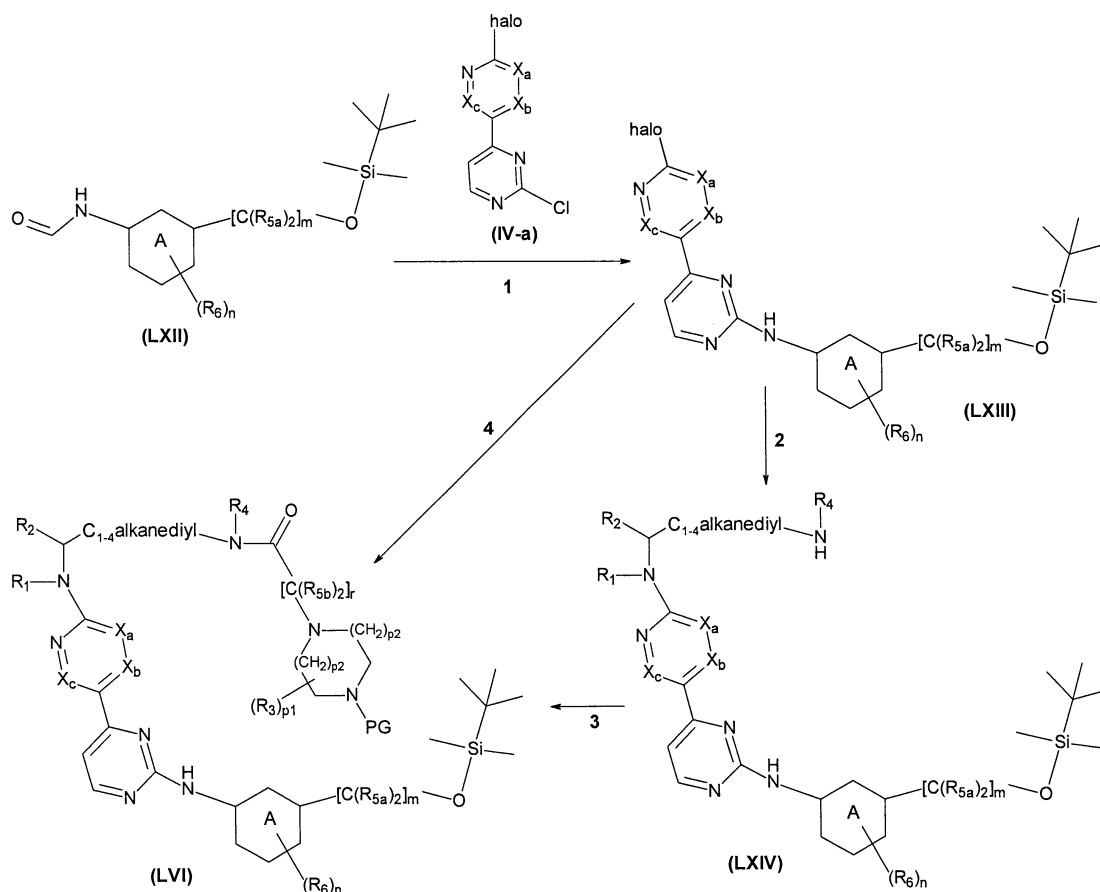
5: khi có mặt chất khử bảo vệ ví như TBAF trong THF; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong H_2O ; hoặc theo một cách khác khi có mặt CH_3COOH tùy ý khi có mặt nước;

6: khử bảo vệ gốc piperazinyl khi có mặt axit ví như TFA trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước;

7: đưa vào nhóm rời chuyển (LG) bằng cách sử dụng, ví dụ, thionyl clorua khi có mặt dung môi thích hợp ví như 1,2-dicloetan;

8: khi có mặt bazơ thích hợp, ví như K_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMF;

Nhìn chung, hợp chất trung gian có công thức (LVI) có thể được điều chế theo Sơ đồ 7b:

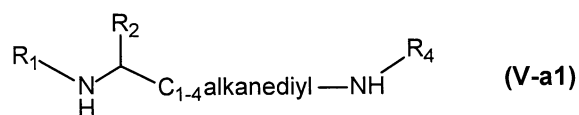


Trong sơ đồ 7b, ‘PG’ và ‘halo’ là như được định nghĩa trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 7b, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

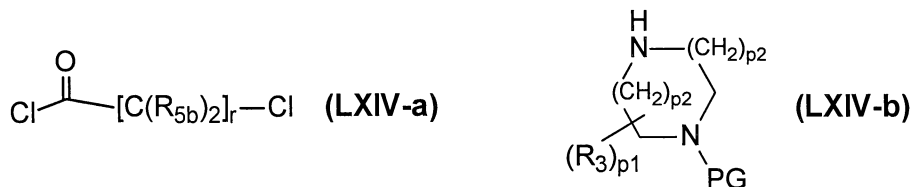
1: khi có mặt bazơ ví như NaH, và dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimethyl formamit (DMF);

2: phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V-a1):

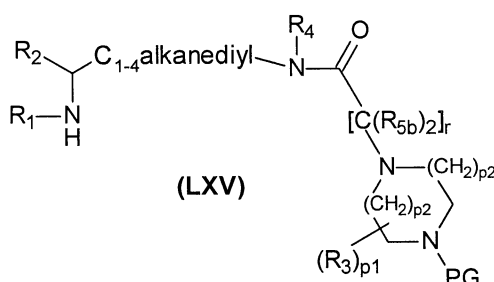


tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Na₂CO₃, tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMA hoặc NMP, hoặc trong hỗn hợp của các dung môi ví như DMA/DMSO (“DMSO” nghĩa là dimetyl sulfoxit);

3: trước tiên phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (LXIV-a) khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Et_3N , khi có mặt dung môi thích hợp ví như CH_3CN ; và sau đó bổ sung (LXIV-b) vào hỗn hợp:



4: phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (LXV):



khi có mặt bazơ thích hợp, ví như K_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMF.

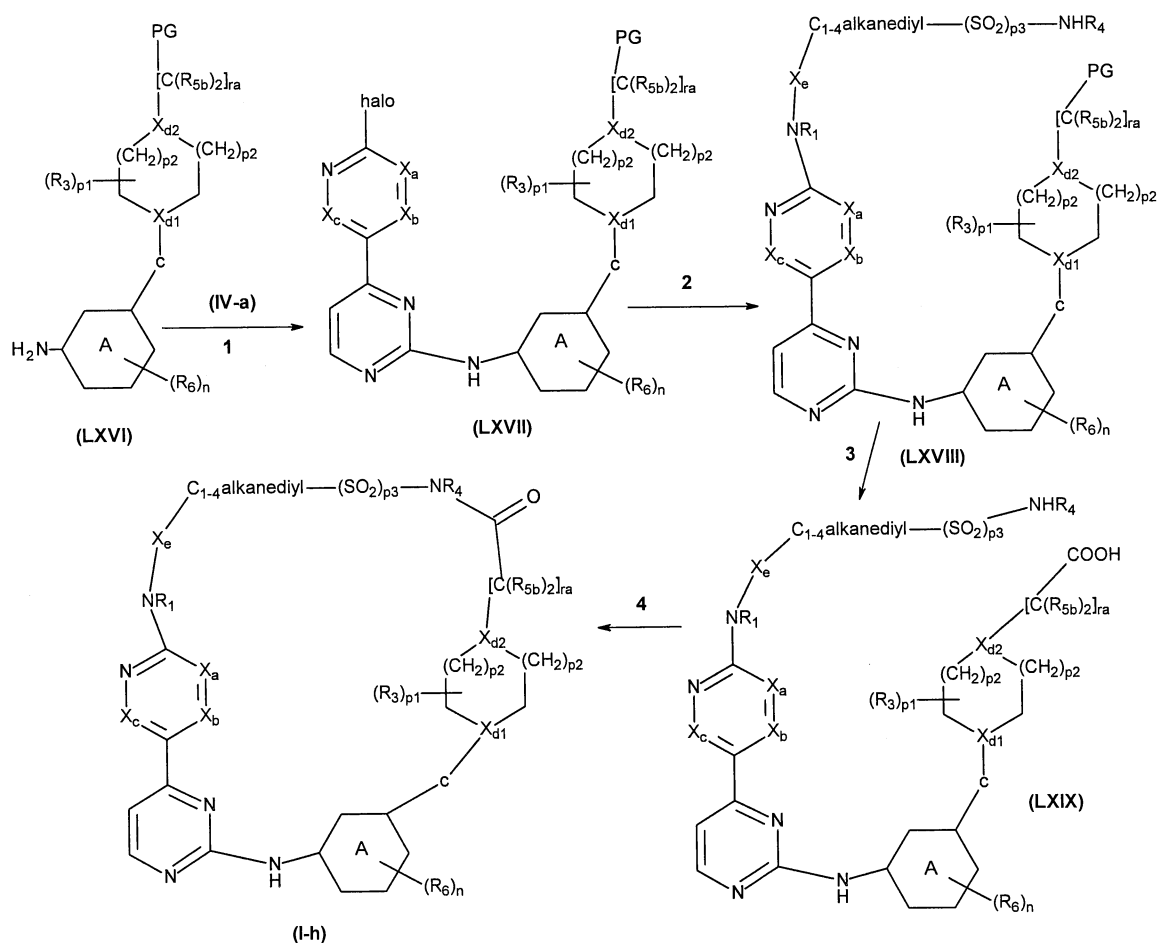
Hợp chất trung gian có công thức (LXV) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp chuẩn nghĩa là rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm cụ thể.

Như được nêu trên đây, người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng hợp chất có công thức (I) còn có thể được chức hóa theo các phương pháp đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là hydroxy C_{1-4} alkyl, có thể còn được chức hóa thành hợp chất có công thức (I), trong đó R_3 là C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thể, theo các phương pháp đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Có thể cần phải bảo vệ nhóm chức phản ứng để tránh sự kết tủa không mong muốn của chúng trong các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực tế chuẩn. Ví dụ 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl có thể được sử dụng để bảo vệ nhóm amin giữa vòng pyrimidinyl và vòng A.

Ví dụ, nếu R_3 là C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm hydroxy này có thể được chức hóa thành nhóm rời chuyển (thông qua phản ứng với ví dụ, metansulfonyl clorua) sau đó nó có thể được cho phản ứng với nguyên tử nitơ được chức hóa ($-NR_{3e}R_{3f}$ hoặc R_{10}) để thu được hợp chất có công thức (I) khác theo phạm vi của sáng chế.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-h) có thể được điều chế theo Sơ đồ 8:



Trong sơ đồ 8, 'PG' và 'halo' là như được định nghĩa trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; 'ra' được xác định bằng 1 hoặc 2; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 8, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: Hợp chất trung gian có công thức (LXVI) có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (IV-a) khi có mặt axit thích hợp ví như axit p-toluensulfonic

monohydrat trong dung môi thích hợp như, ví dụ, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của các dung môi thích hợp như, ví dụ, hỗn hợp của 1,4-dioxan và 2-propanol;

2: Hợp chất trung gian có công thức (LXVII) có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức $\text{--NHR}_1\text{--X}_e\text{--C}_{1-4}\text{alkanediyl--(SO}_2\text{)}_{p3}\text{--NHR}_4\text{--}$ tùy ý khi có mặt bazơ thích hợp, ví như Na_2CO_3 , tùy ý khi có mặt dung môi thích hợp ví như *N,N*-dimethylacetamid (DMA) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) hoặc hỗn hợp của các dung môi ví như DMA/DMSO (“DMSO” nghĩa là dimethyl sulfoxit);

3: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó khi có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

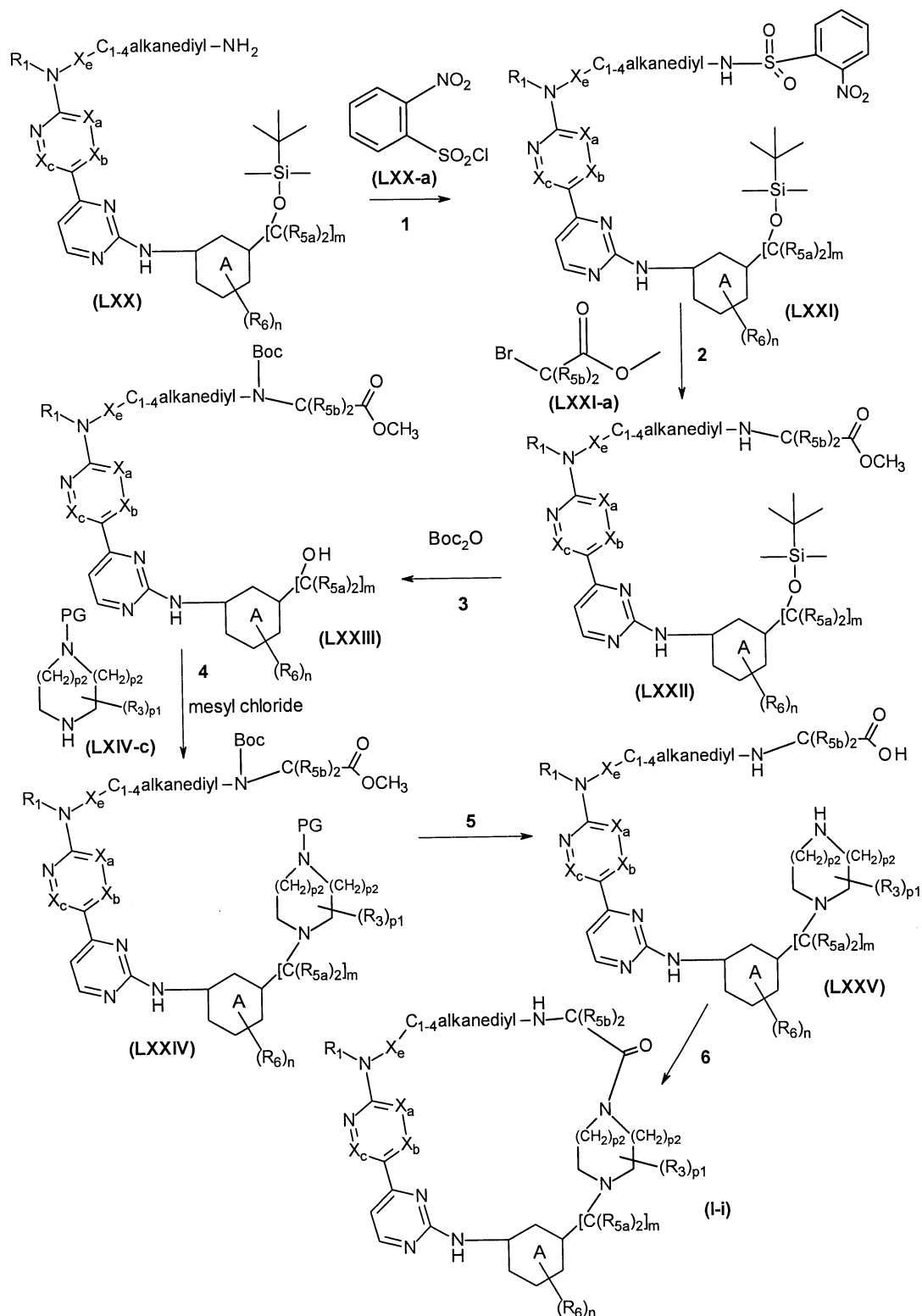
4: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Hợp chất trung gian có công thức (LXVI) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp chuẩn nghĩa là rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm cụ thể.

Nếu nhóm Boc trực tiếp được gắn vào nguyên tử nitơ trong hợp chất trung gian có công thức (LXVIII) (trường hợp này là khi r bằng 0 trong phạm vi), nguyên tử nitơ có thể này được khử bảo vệ, ví dụ, trong các điều kiện axit (ví dụ, HCl trong dioxan). Sau đó, hợp chất trung gian thu được có thể được cho phản ứng với $\text{RG--[C(R}_{5b}\text{)}_2\text{]}_{ra}\text{--Boc}$, trong đó RG là nhóm phản ứng như, ví dụ, bromo.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I-i) có thể được điều chế theo Sơ đồ 9:

Sơ đồ 9



Trong sơ đồ 9a, 'PG' là như được định nghĩa trước đó; 'Boc' là *tert*-butoxycarbonyl; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 9a, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt bazơ thích hợp ví như Et_3N hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp ví như DCM;

2: trước tiên khi có mặt bazơ thích hợp ví như Cs_2CO_3 trong dung môi thích hợp ví như DMF; và sau đó khi có mặt nhóm khử bảo vệ ví như thiophenol;

3: trước tiên phản ứng với *tert*-butoxycarbonyl anhydrit khi có mặt chất xúc tác thích hợp như DMAP trong dung môi thích hợp ví như DCM; và sau đó khi có mặt bazơ thích hợp ví như tetrabutylamonium florua (TBAF) trong dung môi thích hợp ví như THF;

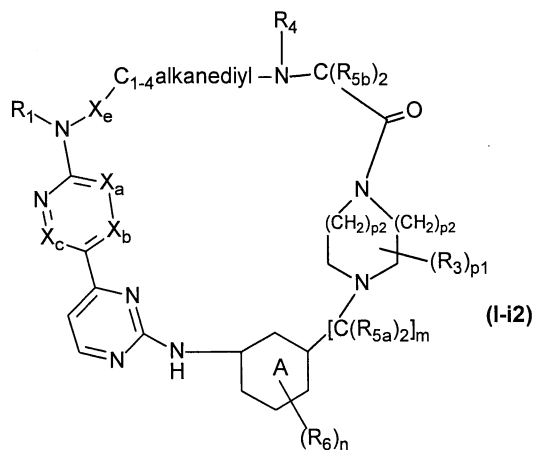
4: trước tiên khi có mặt metansulfonyl clorua, khi có mặt bazơ ví như DIPEA, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM hoặc DMF; và sau đó phản ứng ghép cặp với hợp chất trung gian có công thức (LXIV-c);

5: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó khi có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

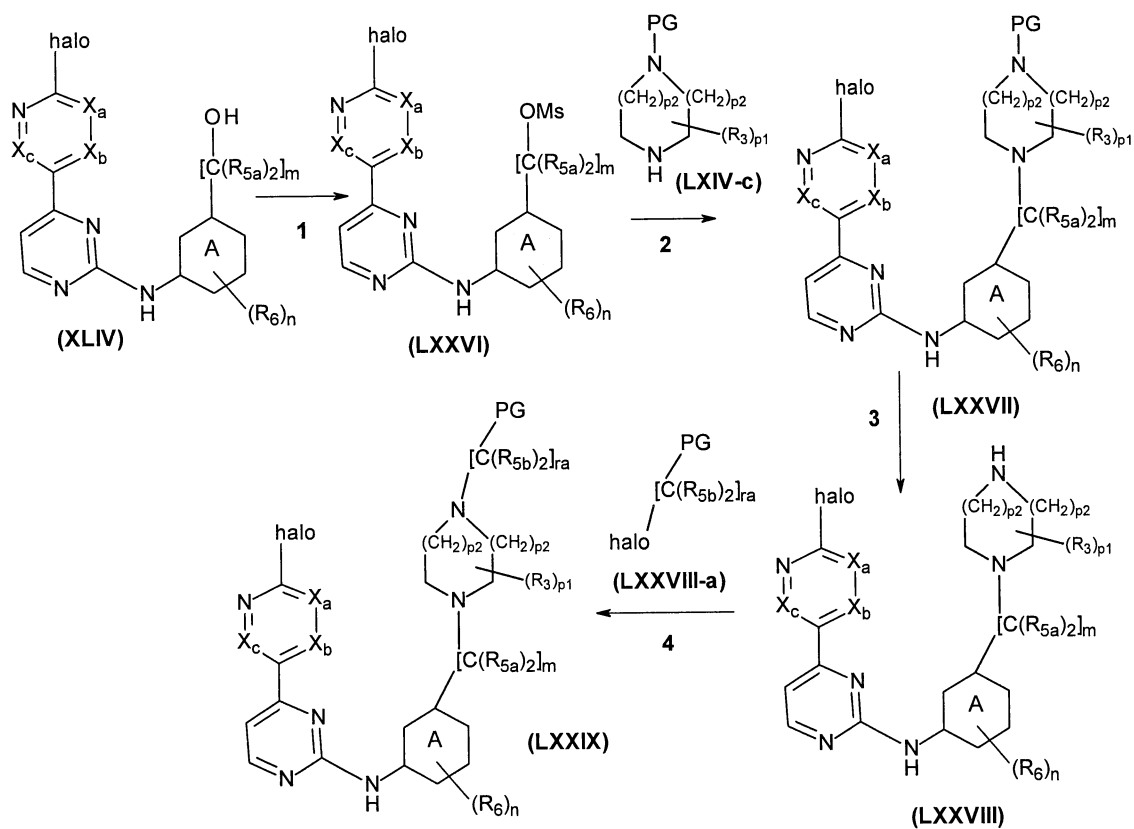
6: khi có mặt chất ghép cặp ví như diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) khi có mặt bazơ ví như triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp ví như DMF.

Trong sơ đồ 9, hợp chất trung gian có công thức (LXXIII) có thể được thay thế bằng hợp chất trung gian có công thức (XX) mà có thể phản ứng thêm nữa theo các phương pháp phản ứng tương tự như được mô tả trong sơ đồ 9 để thu được hợp chất có công thức (I-i2):



Nhìn chung, hợp chất trung gian có công thức (LXXIX) có thể được điều chế theo Sơ đồ 10:

Sơ đồ 10



Hợp chất trung gian có công thức (LXXIX) sau đó còn có thể được phản ứng theo các phương pháp phản ứng tương tự như được mô tả trong các bước 4, 5 và 6 của sơ đồ 1.

Trong sơ đồ 10, 'PG', 'halo' và 'Ms' là như được định nghĩa trước đó trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; và tất cả các biến số khác được xác định theo phạm vi của sáng chế.

Trong sơ đồ 10, các điều kiện phản ứng sau được áp dụng:

1: khi có mặt metansulfonyl clorua, khi có mặt bazơ ví như DIPEA, khi có mặt dung môi thích hợp ví như DCM;

2: phản ứng ghép cặp giữa hợp chất trung gian có công thức (LXXVI) và hợp chất trung gian có công thức (LXIV-c), khi có mặt bazơ thích hợp ví như K_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp ví như DMF;

3: khi có mặt axit ví như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi ví như DCM; hoặc theo một cách khác, khi có mặt axit ví như HCl trong dung môi ví như 1,4-dioxan tùy ý khi có mặt nước; hoặc

theo một cách khác, trước tiên có mặt bazơ ví như NaOH, và sau đó có mặt axit ví như HCl, khi có mặt dung môi thích hợp ví như THF;

4: phản ứng giữa hợp chất trung gian có công thức (LXXVIII) và hợp chất trung gian có công thức (LXXVIII-a) khi có mặt bazơ thích hợp ví như Et_3N trong dung môi thích hợp ví như DCM.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 và R_2 , hoặc R_1 và R_{12} , cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, và được thế bằng hydroxyl trên C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl này, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) khác bằng các phản ứng sau:

- hydroxyl thành azit ion: trong dung môi thích hợp như THF, khi có mặt phối tử như triphenylphosphin (PPh_3), nguồn azit như diphenylphosphoryl azit (DPPA) và khi có mặt azodicarboxylat ví như diisopropyl azodicarboxylat (DIAD);

- azit thành NH_2 : thông qua phản ứng khử khi có mặt môi trường khí H_2 và chất xúc tác ví như Pt/C hoặc Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp ví như MeOH hoặc THF;

- NH_2 thành $\text{NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$: thông qua phản ứng với sulfamid trong dung môi thích hợp ví như dioxan;
- hydroxyl thành oxo: oxy hóa Swern thành keton bằng cách sử dụng oxalyl clorua, dimetyl sulfoxit (DMSO) và bazơ hữu cơ ví như Et_3N ;
- hydroxyl thành xyano: chuyển hóa thứ nhất nhóm hydroxyl thành $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ thông qua phản ứng với mesylclorua trong dung môi thích hợp như DCM khi có mặt bazơ thích hợp ví như DIPEA; chuyển hóa thứ hai $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ thành nhóm xyano bằng cách phản ứng với ví dụ, NaCN trong dung môi thích hợp ví như DMSO;
- hydroxyl thành flo: trong dung môi thích hợp như THF khi có mặt bazơ thích hợp (chất thúc đẩy) ví như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7 (DBU) khi có mặt chất phản ứng flo hóa như (diethylamino)diflosulfonium tetrafloroborat (XtalFluor-E®).

Trong tất cả các quy trình điều chế này, các sản phẩm phản ứng có thể được phân lập khỏi môi trường phản ứng và, nếu cần, được tinh chế thêm theo các phương pháp thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, chiết, tinh chế, nghiền và sắc ký. Đặc biệt là, các chất đồng phân lập thể có thể được phân lập theo phương pháp sắc ký bằng cách sử dụng pha ổn định không đối xứng như, ví dụ, Chiralpak® AD (amylose 3,5 dimetyl-phenyl carbamat) hoặc Chiralpak® AS, đều được mua của Daicel Chemical Industries, Ltd, tại Nhật Bản, hoặc bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC).

Các dạng tinh khiết không đối xứng của hợp chất có công thức (I) tạo ra nhóm các hợp chất được ưu tiên. Do đó, các dạng tinh khiết không đối xứng của các hợp chất trung gian và các dạng muối của chúng đặc biệt hữu ích để điều chế hợp chất tinh khiết không đối xứng có công thức (I). Tương tự, các hỗn hợp đồng phân đối ảnh của các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất có công thức (I) có cấu hình tương ứng.

Dược lý

Đã phát hiện ra rằng, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý có thể còn có hoạt tính ức chế Vps34.

Hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này có thể hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt là điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, chứng trầm

cảm, chứng thần kinh mềm dẻo (chứng mềm dẻo xi-náp và chứng mềm dẻo không xi-náp), và rối loạn trí nhớ và rối loạn học tập.

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa nó có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, bệnh máu ác tính hoặc u rần.

Theo một phương án cụ thể, u rần nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng.

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa nó có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, u não, đặc biệt là u nguyên bào thần kinh đệm và u nguyên bào tủy.

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa nó có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng.

Các ví dụ về các bệnh ung thư khác có thể được điều trị (hoặc ức chế) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carcinom, ví dụ, carcinom bàng quang, vú, ruột kết (ví dụ, carcinom đại trực tràng như carcinom tuyến ruột kết và u tuyến ruột kết), thận, tế bào chuyển tiếp, tử cung, biểu bì, gan, phổi (ví dụ, carcinom tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và carcinom phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào vảy), bệnh ung thư thực quản, đầu và cổ, túi mật, buồng trứng, tuyến tụy (ví dụ, carcinom tuyến tụy ngoại tiết), dạ dày, dạ dày-ruột (còn được biết là dạ dày) (ví dụ, u cơ chất dạ dày-ruột), cổ tử cung, nội mạc tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, hoặc da (ví dụ, carcinom tế bào vảy hoặc sarcom bì xơ lồi); bệnh ung thư tuyến yên, u sinh huyết của dòng tế bào lympho, ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu thể lympho cấp tính, bệnh bạch cầu thể lympho mạn tính, u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa), u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, u lympho tế bào tóc, hoặc u lympho Burkett; u sinh huyết của dòng tế bào dạng tủy, ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp và mạn tính, bệnh bạch cầu đơn bào dạng tủy mạn tính (CMML), rối loạn tăng sinh dạng tủy, hội chứng tăng sinh dạng tủy, hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh bạch cầu tiền dạng tủy; bệnh đa u tủy; bệnh ung thư nang tuyến giáp; bệnh ung thư tế bào gan, u gốc trung mô (ví dụ, sarcoma Ewing), ví dụ, sarcoma xơ hoặc sarcoma cơ vân; u hệ thần kinh trung ương hoặc hệ thần kinh ngoại biên, ví dụ, u bào hình sao, u nguyên bào thần

kinh, u thần kinh đệm (như u nguyên bào thần kinh đệm đa hình) hoặc u dây thần kinh thính giác; u melanin; u tinh; carcinom phôi gây quái thai; sarcom tạo xương; bệnh khô da sắc tố; u gai sừng; bệnh ung thư nang tuyến giáp; hoặc sarcom Kaposi. Đặc biệt là, bệnh ung thư phổi tế bào vảy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng, u nguyên bào thần kinh đệm, u bào hình sao, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u melanin, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư ruột kết, sarcoma cơ vân, bệnh ung thư tuyến yên.

Hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này cũng có thể hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt là điều trị, các bệnh như bệnh sốt rét, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh luput và HIV.

Hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa nó cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh sinh huyết khi tăng sinh tế bào bất thường bất kể tiền ác tính hoặc ổn định như các bệnh tăng sinh dạng tủy. Các bệnh tăng sinh dạng tủy ("MPD"s) là nhóm bệnh về tủy xương trong đó sản sinh tế bào quá mức. Chúng liên quan đến, và có thể phát triển thành, hội chứng loạn sản tủy. Các bệnh tăng sinh dạng tủy bao gồm bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát và bệnh xơ tủy nguyên phát. Một rối loạn máu khác là hội chứng tăng bạch cầu ái toan. Các bệnh tăng sinh mô bạch huyết tế bào T bao gồm các bệnh có nguồn gốc từ các tế bào diệt tự nhiên.

Do đó, trong dược phẩm, việc sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự sinh trưởng tế bào bất thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự sinh trưởng tế bào bất thường theo một phương án là bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế cũng có các ứng dụng điều trị bệnh trong việc làm nhạy các tế bào khối u để xạ trị và hóa trị.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất nhạy bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa chất" hoặc có thể được kết hợp với một "chất nhạy bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa chất" khác.

Thuật ngữ "chất nhạy bức xạ", như được sử dụng trong bản mô tả, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có phân tử lượng thấp, được cho động vật dùng với lượng

cho tác dụng điều trị bệnh để làm tăng độ nhạy của các tế bào với bức xạ ion hóa và/hoặc thúc đẩy việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ “chất nhạy hóa chất”, như được sử dụng trong bản mô tả, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có phân tử lượng thấp, được cho động vật dùng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh để làm tăng độ nhạy của các tế bào với hóa trị và/hoặc thúc đẩy việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng hóa trị.

Một vài cơ chế về cách thức tác động của chất nhạy bức xạ đã được nêu trong tài liệu bao gồm: chất nhạy bức xạ tế bào giảm oxy không khí (ví dụ, hợp chất 2-nitroimidazol, và hợp chất benzotriazin dioxit) bắt chước oxy hoặc theo một cách khác hoạt động như chất khử sinh học trong điều kiện giảm oxy huyết; chất nhạy bức xạ không phải tế bào giảm oxy không khí (ví dụ, pyrimidin được halogen hóa) có thể tương tự bazơ ADN và ưu tiên kết hợp vào ADN của các tế bào ung thư và nhờ đó thúc đẩy sự phá hủy phân tử ADN nhờ cảm ứng bởi bức xạ và/hoặc ngăn chặn cơ chế sửa chữa ADN thông thường; và các cơ chế tác động tiềm năng khác nhau khác được cho là chất nhạy bức xạ để điều trị bệnh.

Nhiều phác đồ điều trị bệnh ung thư hiện sử dụng chất nhạy bức xạ kết hợp với bức xạ tia x. Các ví dụ về chất nhạy bức xạ hoạt hóa bởi tia x bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamid, 5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxyxytidin, flodeoxyuridin (FudR), hydroxyurea, xisplatin, và các chất tương tự hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh và các dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động (PDT) để điều trị ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy dưới dạng chất hoạt hóa bức xạ của chất nhạy. Các ví dụ về chất nhạy bức xạ quang động bao gồm các chất sau, nhưng không chỉ giới hạn ở: dẫn xuất hematoporphyrin, Photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbide-a, bacterioclophyll-a, naphthaloxyanin, phtaloxyanin, kẽm phtaloxyanin, và các chất tương tự hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh và các dẫn xuất của chúng.

Các chất nhạy bức xạ có thể được dùng kết hợp với lượng cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất thúc đẩy chất nhạy bức xạ kết hợp vào tế bào đích; các hợp chất kiểm soát Dòng

chất điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hóa trị tác động đến khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Các chất nhạy hóa chất có thể được dùng kết hợp với lượng cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất thúc đẩy chất nhạy hóa chất kết hợp vào tế bào đích; các hợp chất chấy chất điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hóa trị tác động đến khối u hoặc các hợp chất hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Các chất đối kháng canxi, ví dụ, verapamil, được thấy là hữu ích trong tổ hợp với các chất chống ung thư để thiết lập tính nhạy hóa trong các tế bào khối u kháng các chất hóa trị được chấp nhận và tạo hoạt lực hiệu quả của các hợp chất này trong các bệnh ác tính nhạy thuốc.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sử dụng để ức chế EF2K và tùy ý còn sử dụng để ức chế Vps34.

Hợp chất theo sáng chế có thể là "chất chống ung thư", thuật ngữ này còn bao gồm "chất sinh trưởng tế bào kháng khối u" và "chất kháng ung thư".

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sử dụng để điều trị các bệnh nêu trên.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, các bệnh nêu trên.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian EF2K.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian EF2K và tùy ý Vps34.

Sáng chế còn mô tả đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sản xuất thuốc.

Sáng chế còn mô tả đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sản xuất thuốc để ức chế EF2K và tùy ý còn để ức chế Vps34.

Sáng chế còn mô tả đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, đặc biệt là để điều trị, tình trạng bệnh lý bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý nêu trên đây.

Sáng chế còn mô tả đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh lý bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý nêu trên đây.

Hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, có thể được dùng cho động vật có vú, tốt hơn là người để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh nêu trên đây.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tối ưu hóa việc sản xuất protein trên quy mô công nghiệp.

Xét đến lợi ích của hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho các động vật máu nóng, bao gồm người, mắc hoặc phương pháp phòng ngừa cho các động vật máu nóng, bao gồm người, mắc bệnh bất kỳ trong số các bệnh nêu trên đây.

Phương pháp nêu trên bao gồm bước cho động vật máu nóng, bao gồm người dùng, tức là dùng toàn thân hoặc cục bộ, tốt hơn là dùng qua đường miệng, một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) và các muối cộng được dụng, và các solvat của nó.

Các chuyên gia trong lĩnh vực điều trị các bệnh này có thể xác định lượng hằng ngày cho tác dụng điều trị bệnh từ các kết quả thử nghiệm nêu dưới đây. Lượng hằng ngày cho tác dụng điều trị bệnh có thể nằm trong khoảng từ 0,005mg/kg đến 50mg/kg, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg trọng lượng cơ thể, đặc biệt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 25mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 15mg/kg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 10mg/kg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 1mg/kg, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05mg/kg đến 1mg/kg trọng lượng cơ thể. Lượng hợp chất theo

sáng chế, còn được gọi là thành phần hoạt tính trong bản mô tả, được yêu cầu để đạt được hiệu quả điều trị bệnh đương nhiên sẽ, thay đổi trên cơ sở từng trường hợp, ví dụ, với hợp chất cụ thể, đường dùng, độ tuổi và tình trạng của đối tượng nhận, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể được điều trị.

Phương pháp điều trị cũng có thể bao gồm bước dùng thành phần hoạt tính trong chế độ từ một đến bốn lần dùng trong một ngày. Trong các phương pháp điều trị này, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được phối trộn trước khi dùng. Như được mô tả dưới đây, các dược phẩm thích hợp được bào chế theo các quy trình đã biết bằng cách sử dụng các thành phần đã biết rõ và đã sẵn có.

Hợp chất theo sáng chế, có thể thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến ung thư, có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác có một hoặc nhiều chất điều trị bệnh bổ sung. Liệu pháp kết hợp bao gồm việc dùng dược phẩm liều duy nhất chứa hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó, và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh bổ sung, cũng như việc dùng hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó, và mỗi chất điều trị bệnh bổ sung trong dược phẩm liều riêng rẽ của chính nó. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó, và chất điều trị bệnh có thể được dùng cho bệnh nhân cùng trong chế phẩm liều duy nhất dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang, hoặc mỗi chất có thể được dùng trong các dược phẩm liều riêng rẽ dùng qua đường miệng.

Trong khi thành phần hoạt tính có thể được dùng một mình, tốt hơn là trình bày nó dưới dạng dược phẩm.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, dưới dạng thành phần hoạt tính, lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó.

Chất mang hoặc chất pha loãng phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm và không gây hại cho đối tượng nhận nó.

Để dễ sử dụng, đối tượng hợp chất có thể được phối trộn thành các dạng dược khác nhau tùy mục đích sử dụng. Hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất có công thức (I) và các muối cộng dược dụng, và các solvat của nó, hoặc nhóm con bất kỳ hoặc tổ hợp của nó có thể được phối trộn thành các dạng dược khác nhau tùy mục đích dùng. Để

làm được phẩm thích hợp, có thể trích dẫn tất cả các dược phẩm thường được sử dụng cho thuốc dùng toàn thân.

Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể để làm thành phần hoạt tính được kết hợp trong hỗn hợp riêng biệt với chất mang dược dụng, chất mang này có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng dược phẩm mong muốn dùng. Mong muốn là các dược phẩm này ở dạng đơn vị liều lượng thích hợp, đặc biệt là, để dùng qua đường miệng, qua trực tràng, dưới da, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách xông hít. Ví dụ, khi bào chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường dược thông thường bất kỳ có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự trong trường hợp dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng như huyền phù, siro, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất bôi trơn, chất liên kết, chất phân tán và chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, chất mang dược dạng rắn hiện nhiên được sử dụng. Đối với dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường bao gồm nước vô trùng, ít nhất là phần lớn, dù có các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ hòa tan, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được bào chế, trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được bào chế, trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Dung dịch tiêm chứa hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó, có thể được phối trộn trong dầu để kéo dài tác động. Các dầu thích hợp cho mục đích này là, ví dụ, dầu đậu phộng, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu đậu tương, este glyxerol tổng hợp của axit béo mạch dài và các hỗn hợp của chúng và các dầu khác. Huyền phù tiêm được cũng có thể được điều chế trong trường hợp chất mang lỏng thích hợp, chất tạo huyền phù và dạng tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là dược phẩm dạng rắn được dự định được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành dược phẩm dạng lỏng. Trong dược phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng cường thẩm thấu và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không gây ra tác động có hại lớn đến da. Các chất phụ gia này có thể tạo điều kiện cho việc dùng vào da

và/hoặc có thể hữu ích để bào chế dược phẩm mong muốn. Các dược phẩm này có thể được dùng theo các cách khác nhau, ví dụ, ở dạng miếng dán ngoài da, ở dạng thuốc chấm, ở dạng thuốc mỡ. Muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (I) do tính hòa tan trong nước của chúng tăng hơn so với dạng bazơ hoặc axit tương ứng, thích hợp hơn trong việc bào chế dược phẩm trong nước.

Đặc biệt có lợi khi bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng đơn vị liều lượng để dễ sử dụng và có liều lượng đồng đều. Dạng đơn vị liều lượng như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm đơn vị liều lượng, mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của thành phần hoạt tính được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược được yêu cầu. Các ví dụ về dạng đơn vị liều lượng này là viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc viên nén được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, thuốc đạn, dung dịch tiêm hoặc huyền phù và dạng tương tự, và nhiều dạng được tách ra của nó.

Để tăng cường độ hòa tan và/hoặc độ ổn định của hợp chất có công thức (I) và các muối cộng dược dụng, và các solvat của nó, trong dược phẩm, có thể thuận lợi sử dụng α -, β - hoặc γ -xyclodextrin hoặc các dẫn xuất của chúng, đặc biệt là xyclodextrin được thế hydroxyalkyl, ví dụ, 2-hydroxypropyl- β -xyclodextrin hoặc sulfobutyl- β -xyclodextrin. Tương tự, các đồng dung môi như rượu có thể cải thiện độ hòa tan và/hoặc độ ổn định của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm.

Phụ thuộc vào cách dùng, dược phẩm tốt hơn là chứa từ 0,05 đến 99% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 70% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% trọng lượng hợp chất có công thức (I), muối cộng dược dụng, hoặc solvat của nó, và từ 1 đến 99,95% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 99,9% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% trọng lượng của chất mang dược dụng, tất cả các phần trăm này là dựa trên tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với một chất chống ung thư khác được dự tính, đặc biệt là để sử dụng làm thuốc, đặc biệt hơn là được sử dụng để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh liên quan.

Để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách thuận lợi kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, đặc biệt hơn là, với các chất chống ung thư khác hoặc chất bổ trợ trong liệu pháp điều trị ung thư. Các ví dụ

về chất chống ung thư hoặc chất hỗ trợ (chất hỗ trợ dùng trong liệu pháp điều trị) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

- hợp chất kết hợp bạch kim ví dụ xisplatin tùy ý được kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;
- hợp chất taxan ví dụ paclitaxel, hạt liên kết paclitaxel protein (AbraxaneTM) hoặc doxetaxel;
- chất ức chế topoisomerase I như hợp chất camptothecin ví dụ irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- chất ức chế topoisomerase II như epipodophyllotoxin kháng khối u hoặc dẫn xuất podophyllotoxin, ví dụ, etoposid, etoposid phosphat hoặc teniposid;
- vinca alkaloid kháng khối u ví dụ vinblastin, vincristin hoặc vinorelbine;
- dẫn xuất nucleosid kháng khối u ví dụ 5-fluorouracil, leucovorin, gemcitabin, gemcitabin hcl, capecitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;
- chất alkyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nitrosourea ví dụ cyclophosphamid, chlorambucil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamid tùy ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazine, streptozocin, temozolomid, uracil;
- dẫn xuất anthracyclin kháng khối u ví dụ daunorubicin, doxorubicin tùy ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubicin, mitoxantron, epirubicin, epirubicin hcl, valrubicin;
- phân tử hướng đích thụ thể IGF-1 ví dụ picropodophilin;
- dẫn xuất tetracarin ví dụ tetrocarcin A;
- glucocorticoid ví dụ prednison;
- kháng thể ví dụ trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CANTO 328;

- chất chủ vận của thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế quá trình tổng hợp estrogen ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;
- chất ức chế aromatase như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;
- chất biệt hóa như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế cơ chế chuyển hóa của axit retinoic (RAMBA) ví dụ accutan;
- chất ức chế ADN metyl transferase ví dụ azaxytidin hoặc decitabin;
- chất chống folat ví dụ premetrexed dinatri;
- chất kháng sinh ví dụ antinomycin D, bleomycin, mitomycin C, dactinomycin, carminomycin, daunomycin, levamisole, plicamycin, mithramycin;
- chất chống chuyển hóa ví dụ clofarabin, aminopterin, xytosin arabinosit hoặc metotrexat, azacitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;
- chất cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình và chất chống hình thành mạch máu như chất ức chế Bcl-2 ví dụ YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;
- chất liên kết ống ví dụ combrestatin, colchicin hoặc nocodazol;
- chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu mô), MTKI (chất ức chế kinaza nhiều đích), chất ức chế mTOR) ví dụ flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus;
- chất ức chế farnesyltransferase ví dụ tipifarnib;
- chất ức chế histon deacetylase (HDAC) ví dụ natri butyrat, axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;
- chất ức chế con đường ubiquitin-proteasom ví dụ PS-341, MLN.41 hoặc bortezomib;
- Yondelis;

- chất ức chế telomerase ví dụ telomestatin;
- chất ức chế Matrix metalloproteinase ví dụ batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;
- interleukin tái tổ hợp ví dụ aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;
- chất ức chế MAPK;
- Retinoit ví dụ alitretinoin, bexaroten, tretinoin;
- Arsenic trioxit;
- Asparaginase;
- Steroit ví dụ dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexametazon;
- Chất chủ vận hoặc chất đối kháng của hormon giải phóng Gonadotropin ví dụ abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolit axetat;
- Thalidomit, lenalidomit;
- Mercaptopurin, mitotan, pamidronat, pegademase, pegaspargase, rasburicase;
- Chất bắt chước BH3 ví dụ ABT-737;
- Chất ức chế MEK ví dụ PD98059, AZD6244, CI-1040;
- Chất tương tự của yếu tố kích thích cụm khuẩn ví dụ filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc các chất tương tự của nó (ví dụ, darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonat; palifermin;
- Chất ức chế P450 17alpha-hydroxylase-17,20-lyase của sắc tố tế bào steroid (CYP17), ví dụ, abirateron, abirateron axetat;
- Chất ức chế thủy phân glucoza, như 2-deoxyglucoza;
- Chất ức chế mTOR như rapamycin và rapalog, và chất ức chế mTOR kinaza;
- Chất ức chế PI3K và chất ức chế mTOR/PI3K kép;

- chất ức chế tự thực bào, như cloroquin và hydroxy-cloroquin;
- chất ức chế B-raf, ví dụ, vemurafenib;
- thuốc đối kháng của thụ thể androgen, ví dụ, enzalutamid hoặc ARN-509.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, làm thành phần hoạt tính thứ nhất và một hoặc nhiều chất chống ung thư làm thành phần hoạt tính khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự để điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều dược chất khác và hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời (ví dụ, trong dược phẩm riêng rẽ hoặc đơn vị) hoặc tuần tự theo thứ tự. Trong trường hợp thứ hai, hai hoặc nhiều hợp chất được dùng trong một khoảng thời gian và với lượng và cách thức đủ để đảm bảo đạt được tác dụng có lợi hoặc tác dụng hiệp đồng. Sẽ hiểu được rằng phương pháp và thứ tự dùng được ưu tiên và các liều lượng và chế độ tương ứng đối với mỗi thành phần của hỗn hợp sẽ phụ thuộc vào dược chất cụ thể khác và hợp chất theo sáng chế được dùng, đường dùng của nó, khối u cụ thể được điều trị và vật chủ cụ thể được điều trị. Phương pháp và thứ tự dùng và liều lượng và chế độ tối ưu có thể dễ dàng được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng các phương pháp thông thường và xét đến thông tin được nêu ở đây.

Tỷ lệ trọng lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác khi được cho dưới dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tỷ lệ này và liều lượng chính xác và tần suất dùng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng và tình trạng thể chất tổng quát của bệnh nhân cụ thể, cách dùng cũng như dược phẩm khác mà cá thể có thể dùng, như đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hơn nữa, rõ ràng là, lượng hữu hiệu hằng ngày có thể giảm đi hoặc tăng lên phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ trọng lượng cụ thể đối với hợp chất có công thức (I) và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, đặc biệt hơn là nằm trong khoảng từ 1/5 đến 5/1, đặc biệt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất kết hợp bạch kim được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg/m^2 , đặc biệt đối với xisplatin với liều lượng khoảng 75 mg/m^2 và với carboplatin với liều lượng khoảng 300 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Hợp chất taxan được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 75 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt đối với paclitaxel với liều lượng nằm trong khoảng từ 175 đến 250 mg/m^2 và với docetaxel với liều lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 150 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Hợp chất camptothecin được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 300 mg/m^2 , đặc biệt đối với irinotecan với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 350 mg/m^2 và đối với topotecan với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Dẫn xuất podophyllotoxin kháng khối u được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 300 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt đối với etoposid với liều lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 100 mg/m^2 và đối với teniposid với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Vinca alkaloit kháng khối u được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 30 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt đối với vinblastin với liều lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 12 mg/m^2 , đối với vincristin với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 , và đối với vinorelbin với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Dẫn xuất nucleosit kháng khối u được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 700 đến 1500 mg/m^2 , đặc biệt đối với 5-FU với liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 500 mg/m^2 , đối với gemcitabin với liều lượng nằm trong khoảng từ 800 đến 1200 mg/m^2 và đối với capecitabin với liều lượng nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Chất alkyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nitrosoure được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 120 đến 200 mg/m^2 , đặc biệt đối với xyclophosphamit với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg/m^2 , đối với chlorambucil với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2 mg/kg , đối với carmustin với liều lượng nằm trong khoảng từ 150 đến 200 mg/m^2 , và đối với lomustin với liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 150 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Dẫn xuất anthracyclin kháng khối u được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 75 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 15 đến 60 mg/m^2 , đặc biệt đối với doxorubicin với liều lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 mg/m^2 , đối với daunorubicin với liều lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 45 mg/m^2 , và đối với idarubicin với liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

Chất kháng estrogen được dùng thuận lợi với liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg phụ thuộc vào chất và tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị. Tamoxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 20 mg hai lần/ngày, duy trì liệu pháp trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Toremifen được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 60mg một lần/ngày, duy trì liệu pháp trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Anastrozol được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 1mg một lần/ngày. Droloxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 100mg một lần/ngày. Raloxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 60mg một lần/ngày. Exemestan được dùng thuận lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 25mg một lần/ngày.

Kháng thể được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nếu khác. Trastuzumab được dùng thuận lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg trong mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 2 đến 4 mg/m^2 trong mỗi chu trình điều trị.

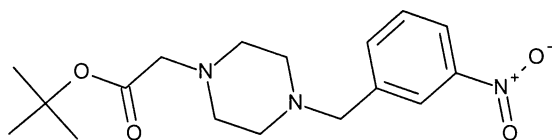
Các liều lượng này có thể được dùng, ví dụ, một lần, hai lần hoặc nhiều lần trong mỗi chu trình điều trị, có thể được lặp lại, ví dụ, mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Các ví dụ sau đây nhằm minh họa sáng chế. Nếu không có hóa học lập thể cụ thể được chỉ ra đối với tâm lập thể của hợp chất, có nghĩa là hợp chất thu được dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh R và S.

Khi hợp chất trung gian được nêu là ‘muối HCl’ hoặc ‘muối TFA’, có nghĩa là số đương lượng của HCl hoặc TFA không được xác định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

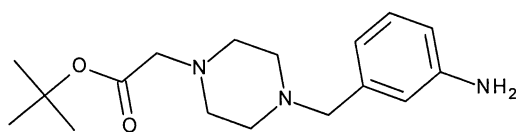
Dưới đây, thuật ngữ “NaH” nghĩa là natri hydrua (60% trong dầu khoáng); “DCM” nghĩa là diclometan; “q.s.” nghĩa là lượng tử sufficient; “Int.” nghĩa là hợp chất trung gian; “Co.” nghĩa là hợp chất; “DCE” nghĩa là 1,2-dicloetan; “DIPE” nghĩa là diisopropyl ete, “Boc” nghĩa là *tert*-butoxycarbonyl; “ACN” nghĩa là axetonitril; “BDS” nghĩa là silica được khử hoạt hóa bằng bazo; “NMP” nghĩa là 1-metyl-2-pyrrolidinon; “DMA” nghĩa là *N,N*-dimetylxetamit; “MeOH” nghĩa là metanol; “LC” nghĩa là sắc ký lỏng; “LCMS” nghĩa là Sắc ký lỏng/Phổ khối; “HATU” nghĩa là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat; “HPLC” nghĩa là sắc ký lỏng cao áp; “BINAP” nghĩa là [1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[diphenylphosphin] (racemic); “TFA” nghĩa là axit trifloaxetic; “m.p.” nghĩa là điểm nóng chảy; “N₂” nghĩa là nitơ; “RP” nghĩa là pha đảo; “min” nghĩa là phút; “h” nghĩa là giờ; “EtOAc” nghĩa là etyl axetat; “Et₃N” nghĩa là trietylamin; “PE” nghĩa là ete dầu mỏ; “EtOH” nghĩa là etanol; “THF” nghĩa là tetrahydrofuran; “Celite®” nghĩa là đất diatome; “DMF” nghĩa là *N,N*-dimetyl formamit; “DMSO” nghĩa là dimetyl sulfoxit; “iPrOH” nghĩa là 2-propanol; “iPrNH₂” nghĩa là isopropylamin; “SFC” nghĩa là Sắc ký lỏng siêu tới hạn; “DIPEA” nghĩa là *N,N*-diisopropyletylamin; “HBTU” nghĩa là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat; “w/v” nghĩa là trọng lượng/thể tích; “NaBH(OAc)₃” nghĩa là natri triaxetoxiborohydrit; “PPh₃” nghĩa là triphenylphosphin; “Et₂O” nghĩa là dietyl ete; “Pd/C” nghĩa là paladi trên cacbon; “Pt/C” nghĩa là platin trên cacbon; “Pd(OAc)₂” nghĩa là paladi(II) axetat; “Pd₂(dba)₃” nghĩa là tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi; “Et” nghĩa là etyl; “Me” nghĩa là metyl; “PdCl₂(dppf)-DCM” nghĩa là [1,1'-bis(diphenylphosphino-κP)feroxen]diclopaladi-diclometan (1:1); và “TLC” nghĩa là sắc ký lớp mỏng.

A. điều chế các hợp chất trung gianVí dụ A1a) Điều chế hợp chất trung gian 1

Phương pháp tổng hợp được thực hiện hai lần với các lượng giống nhau của 1-(3-nitrobenzyl)piperazin (20g; 84,74mmol).

Bổ sung từng phần NaH (60% trong dầu khoáng) (8,7g; 216,94mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(3-Nitrobenzyl)piperazin (40g; 180,784mmol) trong DMF (190mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Bổ sung từng giọt Tert-butyl bromoacetat (26,5mL; 180,784mmol) ở nhiệt độ 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Bổ sung nước và EtOAc vào và tách các lớp. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế chất rắn bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45μm 1000 g DAVISIL). Pha động (60% Heptan, 3% MeOH, 37% EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi.

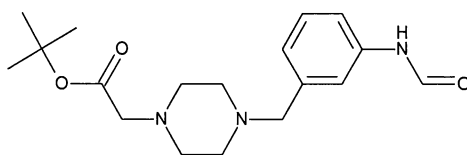
Tổng hiệu suất: 44,5g hợp chất trung gian 1 (73%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 2

Phương pháp tổng hợp được thực hiện hai lần với các lượng giống nhau của hợp chất trung gian 1 (9g; 26,833mmol).

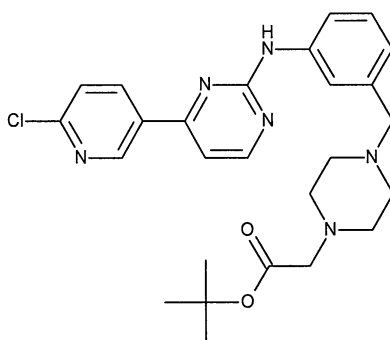
Hydro hóa hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (18g; 53,667mmol) trong MeOH (650mL) trong môi trường khí H₂ ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ trong phòng khi có mặt Raney niken (19g; 322,819mmol) làm chất xúc tác. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite® và làm bay hơi dịch lọc. Tổng hiệu suất 15,3g hợp chất trung gian 2 (93%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 3



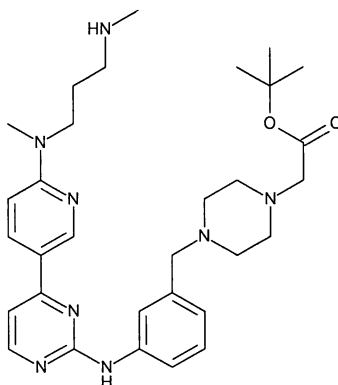
Bổ sung phenyl format (12,1mL, 110,667mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (16,9g; 55,334mmol) trong DCM (7mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm bay hơi dung môi để thu được 30,5g dầu màu nâu. Tinh chế dầu này bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300g MERCK). Pha động (40% Heptan, 10% MeOH, 50% EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 14,9g hợp chất trung gian 3 (81%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 4



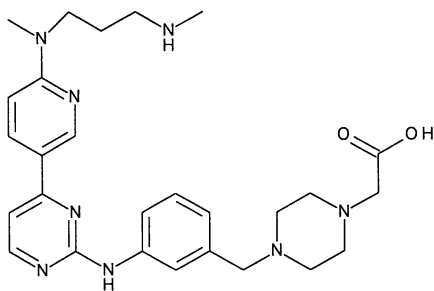
Bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (1,327g, 33,176mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 3 (3,687g, 11,059mmol) trong DMF (200mL) trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 2-Clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (WO 2009112439) (2,5g, 11,059mmol) vào và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung 5mL axit glacial axetic vào và ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm 3 lần bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 7,21g hợp chất trung gian 4 (92%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 10



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (2g, 2,828mmol) và N^1,N^3 -dimetyl-1,3-propandiamin (3,568mL, 28,281mmol) ở nhiệt độ 125°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng với EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, sau đó rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế bằng sắc ký trên cột SiO_2 , kiểu Grace Reveleris SRC, 80g, Si 40, trên hệ tinh chế Armen Spot II Ultimate sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải trong gradien bắt đầu từ 100% DCM và kết thúc bằng MeOH 5% và DCM 95%. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,63g hợp chất trung gian 10 (99,7%).

f) Điều chế hợp chất trung gian 11

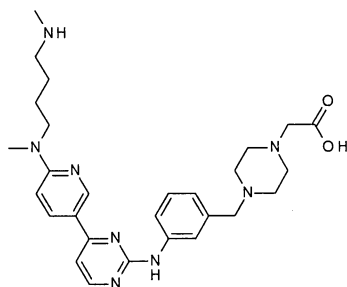


Muối HCl

Bổ sung HCl (4M trong dioxan) (5,4mL, 21,62mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 10 (1,25g, 2,162mmol) trong 1,4-dioxan (80mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Chất kết tủa màu vàng được tạo ra. Làm bay hơi dung môi để thu được 1,8g hợp chất trung gian 11.

f-2) Điều chế hợp chất trung gian 59

Cho hợp chất trung gian 4 phản ứng với N^1, N^4 -dimetyl-1,4-butandiamin theo các phương pháp tổng hợp tương tự như được mô tả lần lượt cho hợp chất trung gian 10 (A1.e) và hợp chất trung gian 11 (A1.f), để thu được hợp chất trung gian 59, được sử dụng để tổng hợp hợp chất 20:



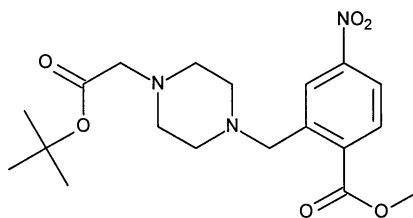
Muối HCl

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 59:

Muối HCl Hợp chất trung gian 62 (từ hợp chất trung gian 4 và 1,3-diamino-2-hydroxopropan; được sử dụng cho hợp chất 23)	Muối HCl Hợp chất trung gian 61 (từ hợp chất trung gian 4 và N-isopropyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 22)
Muối HCl Hợp chất trung gian 60 (từ hợp chất trung gian 4 và N-isopropyl-1,2-diaminoetan; được sử dụng cho hợp chất 21)	

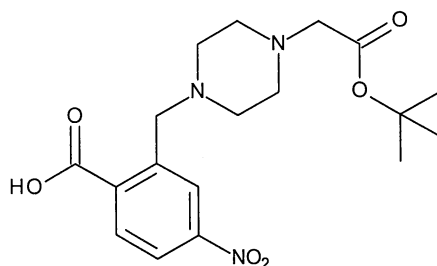
Ví dụ A2

a) Điều chế hợp chất trung gian 5



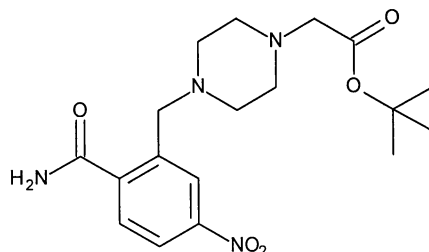
Khuấy dung dịch chứa metyl este của axit 2-bromometyl-4-nitrobenzoic (110g, 401mmol), tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (81g, 405mmol) và K_2CO_3 (q.s.) trong ACN (1000mL) trong 6 giờ ở nhiệt độ $50^\circ C$. Lọc sạch chất kết tủa và loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient chất rửa giải: PE/EtOAc từ 10/1 đến 1/1). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 130g hợp chất trung gian 5 (93%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 6



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 5 (91g, 231,3mmol) và LiOH (1mol/L trong nước; 693,9mL, 693,9mmol) trong THF (700mL) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến pH = 4-5 bằng cách bổ sung 2N HCl. Làm bay hơi dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và lọc để thu được 70g hợp chất trung gian 6 (80%).

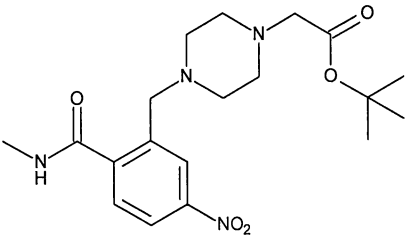
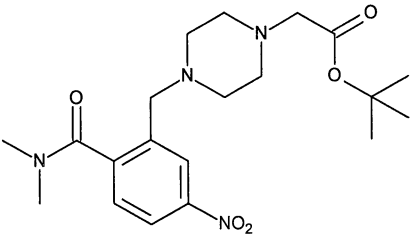
c) Điều chế hợp chất trung gian 7



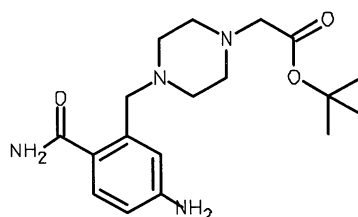
Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (33g, 87mmol), amoni hydroclorua (6,52g, 121,8mmol), 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat (14,11g, 104,4mmol), 3-etyl-1-

(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide.HCl (20,01g, 104,4mmol) và Et₃N (35,21g, 348mmol) trong DMF (250ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi hỗn hợp trong chân không, bổ sung nước vào phần cặn và chiết hỗn hợp trong nước này bằng DCM. Rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và lọc. Làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 18,8g hợp chất trung gian 7 (57%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 7:

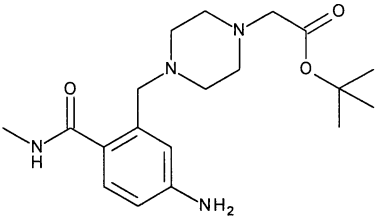
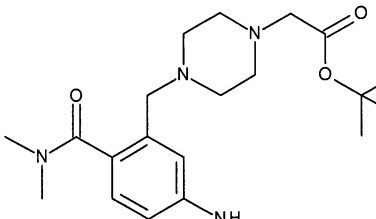
 Hợp chất trung gian 39 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và metylamin hydroclorua)	 Hợp chất trung gian 50 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 6 và dimethylamin hydroclorua)
---	---

d) Điều chế hợp chất trung gian 8

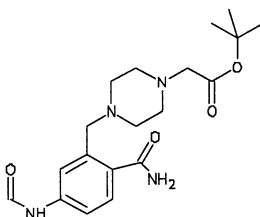


Bổ sung Pt/C (5%) (1g, 5,1mmol) dưới dạng chất xúc tác vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 7 (18,8 g, 49,7mmol) trong EtOH (350mL) và hydro hóa huyền phù thu được trong môi trường hydro trong 15 giờ ở nhiệt độ 40°C. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 16,0g hợp chất trung gian 8 (92%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 8:

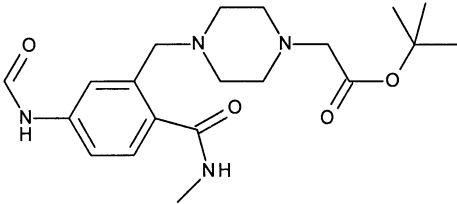
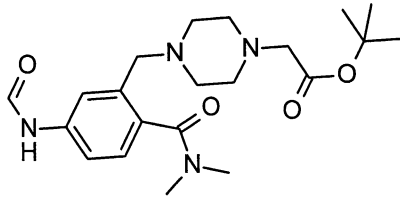
 Hợp chất trung gian 40 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 39)	 Hợp chất trung gian 51 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 50)
---	--

e) Điều chế hợp chất trung gian 9



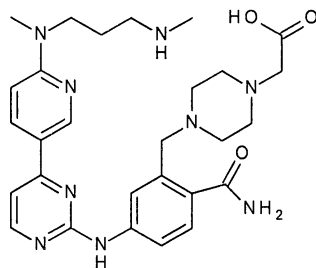
Bổ sung phenyl format (5,748 mL, 51,658mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (4,5g; 12,915mmol) trong DCM (62mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 3,3g hợp chất trung gian 9 (68%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 9:

 Hợp chất trung gian 41 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 40)	 Hợp chất trung gian 52 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 51)
---	--

f) Điều chế hợp chất trung gian 38

Hợp chất trung gian 9 còn được cho phản ứng theo các phương pháp tổng hợp tương tự như được mô tả lần lượt đối với hợp chất trung gian 4 (A1.d), hợp chất trung gian 10 (A1.e) và hợp chất trung gian 11 (A1.f), để thu được hợp chất trung gian 38, được sử dụng để tổng hợp hợp chất 10:

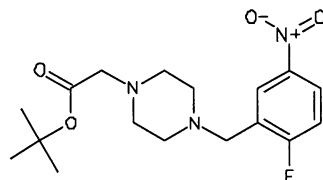


Muối HCl

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 38:

Muối HCl Hợp chất trung gian 42 (từ hợp chất trung gian 41 và N^1, N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 12)	Muối HCl Hợp chất trung gian 43 (từ hợp chất trung gian 41 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 13)
Muối HCl Hợp chất trung gian 48 (từ hợp chất trung gian 9 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 15)	Muối HCl Hợp chất trung gian 53 (từ hợp chất trung gian 52 và N^1, N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 17)
Muối HCl	

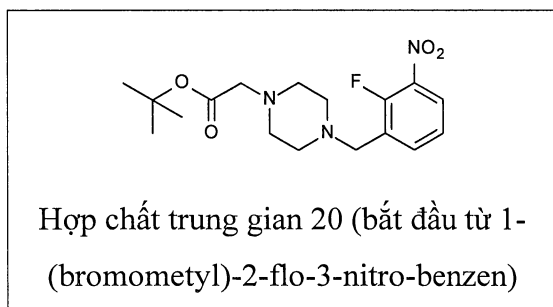
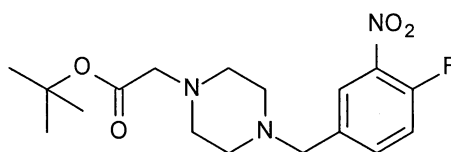
Hợp chất trung gian 54 (từ hợp chất trung gian 52 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 18)	
--	--

Ví dụ A3a-1) Điều chế hợp chất trung gian 12

Bổ sung tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (25,67g, 128mmol) vào huyền phù chứa 3-bromometyl-4-flonitrobenzen (Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37(9), 1362-70) (30g, 128mmol) và K_2CO_3 (35,3g, 256mmol) trong CH_3CN (400mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó lọc.

Làm bay hơi dung môi hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (PE/EtOAc 8/1 đến EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 28g hợp chất trung gian 12 (62% hiệu suất).

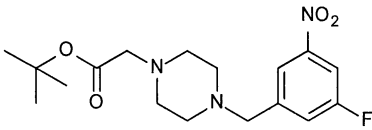
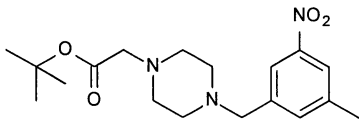
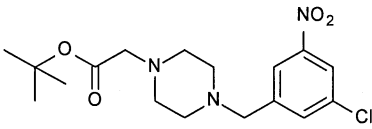
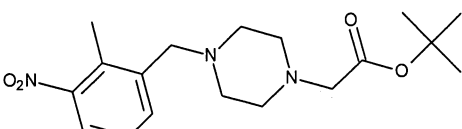
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 12:

a-2) Điều chế hợp chất trung gian 16

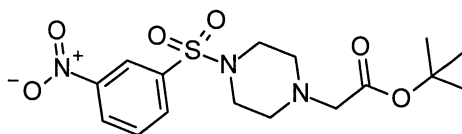
Bổ sung axit axetic (29,8g, 400mmol) vào dung dịch chứa 3-nitro-4-flobenzaldehyt (49g, 290mmol) và tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (66,3g,

331mmol) trong DCM (400ml) và khuấy hỗn hợp trong 60 phút. Sau đó bổ sung natri triaxetoxymethylborohydrit (77g, 364mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp (200mL) và chiết hỗn hợp hai pha thu được hai lần bằng DCM (200mL). Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa, làm khô, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (PE/EtOAc 40/1 đến 10/1). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 45g hợp chất trung gian 16 (44%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 16:

 Hợp chất trung gian 24 (bắt đầu từ 3-flu-5-nitrobenzaldehyt)	 Hợp chất trung gian 29 (bắt đầu từ 3-metyl-5-nitrobenzaldehyt)
 Hợp chất trung gian 34 (bắt đầu từ 3-clo-5-nitrobenzaldehyt)	 Hợp chất trung gian 55 (bắt đầu từ 2-metyl-3-nitrobenzaldehyt)

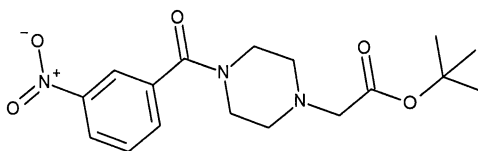
a-3) Điều chế hợp chất trung gian 68



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3-nitrobenzenesulfonyl clorua (5g, 22,561mmol) trong DCM (20mL) vào dung dịch đã khuấy chứa Et₃N (10,035mL, 72,195mmol) và tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (22,561mmol) trong DCM (80mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết hỗn hợp trong nước hai lần bằng

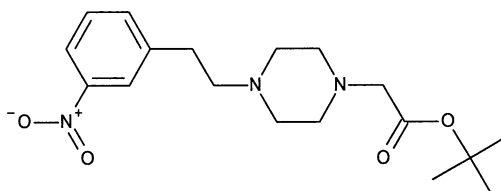
DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 10,08g hợp chất trung gian 68.

a-4) Điều chế hợp chất trung gian 72

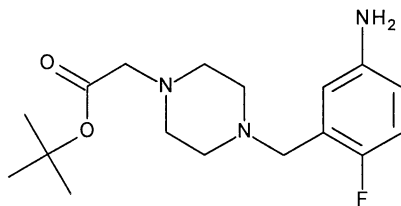


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3-nitrobenzoyl clorua (11,03g, 59,44mmol) trong DCM (100mL) vào dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (12,297mL, 59,44mmol) và DIPEA (11,267mL, 65,384mmol) trong DCM (300mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước. Pha loãng hỗn hợp với DCM và sau đó lắc mạnh. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi các dung môi chứa dịch lọc. Hiệu suất: 21,86g hợp chất trung gian 72 (100%).

a-5) Điều chế hợp chất trung gian 76



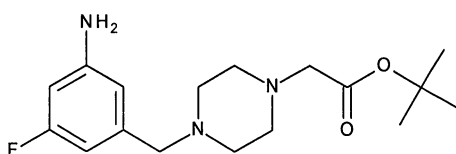
Khuấy dung dịch chứa 1-(2-bromoethyl)-3-nitrobenzen (8,4g, 36,512mmol), tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (8043,937mg, 40,163mmol) và DIPEA (6,921mL, 40,163mmol) trong DMA (73mL) ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, làm khô, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng nhanh trên silica gel (chất rửa giải DCM/MeOH 98/2). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 10,5g hợp chất trung gian 76 (82%).

b-1) Điều chế hợp chất trung gian 13

Hòa tan hợp chất trung gian 12 (28g, 79,2mmol) trong hỗn hợp của THF (40mL), H₂O (40mL) và MeOH (80mL). Bổ sung Fe (44,2g, 792mmol) và NH₄Cl (42,3g, 792mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp này. Bổ sung nước muối và DCM vào dịch lọc. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Hiệu suất: 24,3g hợp chất trung gian 13 (95%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 13:

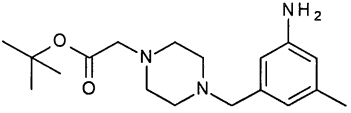
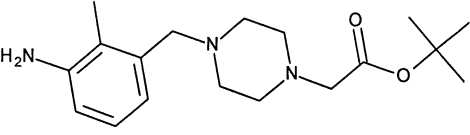
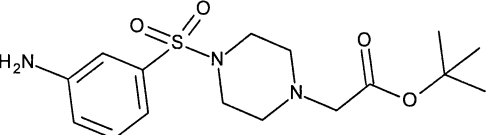
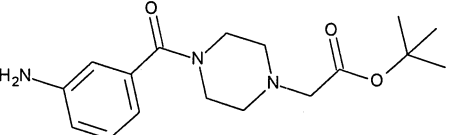
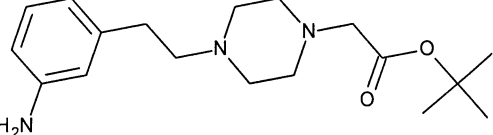
Hợp chất trung gian 17 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 16)	Hợp chất trung gian 35 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 34)
Hợp chất trung gian 21 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 20)	

b-2) Điều chế hợp chất trung gian 25

Hydro hóa huyền phù chứa hợp chất trung gian 24 (12g, 33,95mmol) và Pt/C 5% (1,5g) dưới dạng chất xúc tác trong EtOH (300mL) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí H₂. Lọc huyền phù trong điều kiện áp suất giảm. Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient rửa giải: PE/EtOAc từ 2/1 đến

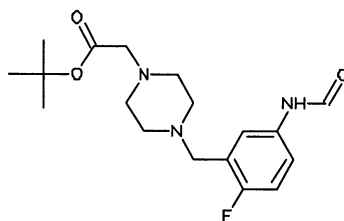
1/1). Gôm các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 7,2g hợp chất trung gian 25 (65,6%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 25:

 Hợp chất trung gian 30 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 29)	 Hợp chất trung gian 56 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 55)*
 Hợp chất trung gian 69 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 68)	 Hợp chất trung gian 73 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 72)
 Hợp chất trung gian 77 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 76)	

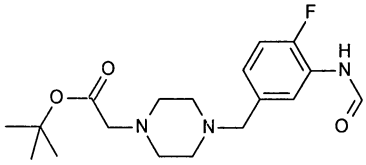
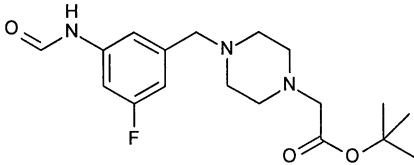
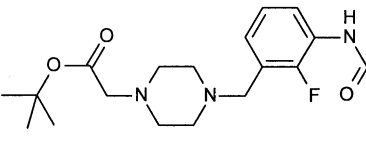
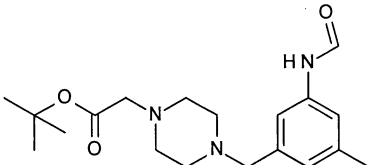
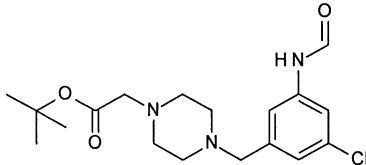
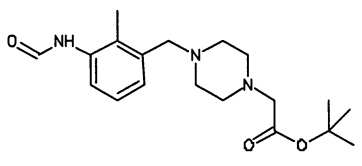
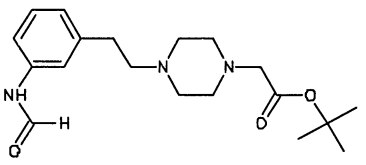
* Để tổng hợp hợp chất trung gian 56, Pd/C 10% trong MeOH được sử dụng trong môi trường H₂ ở áp suất 40psi trong 5 giờ, sau đó lọc hỗn hợp trên Celite®. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE/EtOAc 1/1).

c-1) Điều chế hợp chất trung gian 14



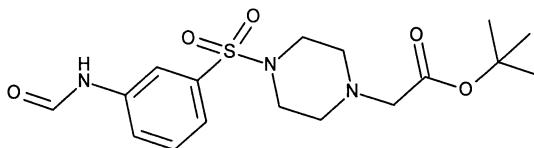
Bổ sung phenyl format (13,24g, 108,45mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (23,4g, 72,3mmol) trong DCM (200ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Làm bay hơi dung môi hữu cơ trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silica gel (PE/EtOAc 8/1 đến EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 17g hợp chất trung gian 14 (67% hiệu suất).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 14:

 Hợp chất trung gian 18 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 17)	 Hợp chất trung gian 26 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 15)
 Hợp chất trung gian 22 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 21)	 Hợp chất trung gian 31 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 30)
 Hợp chất trung gian 36 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 35)	 Hợp chất trung gian 57 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 56)
 Hợp chất trung gian 78 (bắt đầu từ	

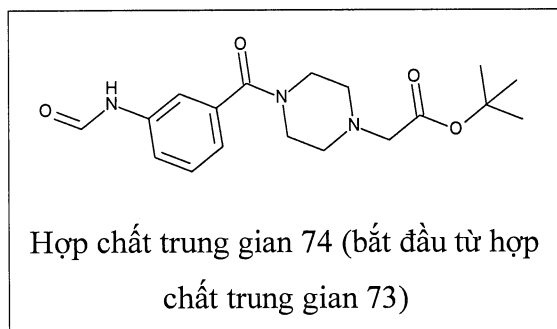
hợp chất trung gian 77)	
-------------------------	--

c-2) Điều chế hợp chất trung gian 70



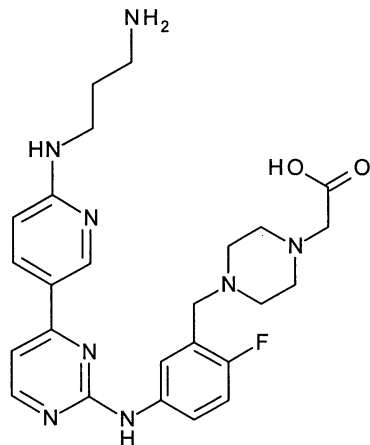
Bổ sung từng giọt phenyl format (2,098mL, 19,239mmol) vào hỗn hợp đã khuấy của hợp chất trung gian 69 (4,85g, 12,826mmol) trong DCM (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước. Pha loãng hỗn hợp với DCM và sau đó lắc mạnh. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế trên cột SiO_2 , kiểu Grace Reveleris SRC, 80g, Si 40, trên hệ tinh chế Armen Spot II Ultimate sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải trong gradien bắt đầu từ 100% DCM và kết thúc bằng MeOH 5% và DCM 95%. Kết hợp các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 3,78g hợp chất trung gian 70 (76%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 70:



d) Điều chế hợp chất trung gian 15

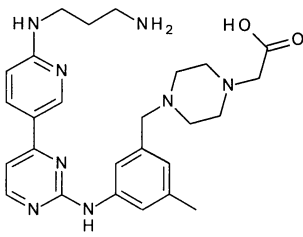
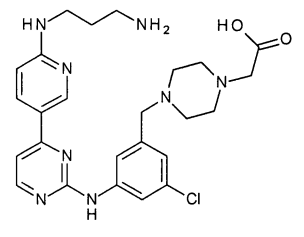
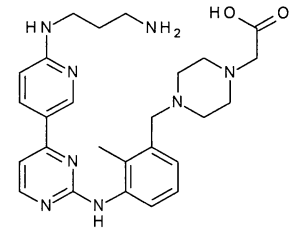
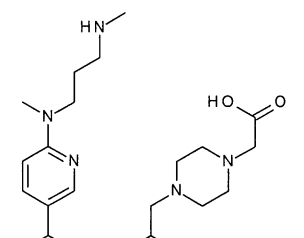
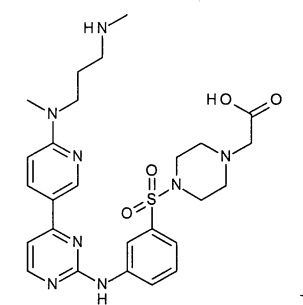
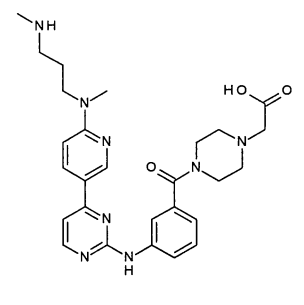
Hợp chất trung gian 14 còn được cho phản ứng theo các phương pháp tổng hợp tương tự như được mô tả lần lượt đối với hợp chất trung gian 4 (A1.d), hợp chất trung gian 10 (A1.e) và hợp chất trung gian 11 (A1.f), để thu được hợp chất trung gian 15, được sử dụng để tổng hợp hợp chất 2:

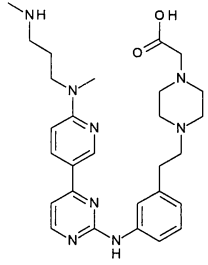
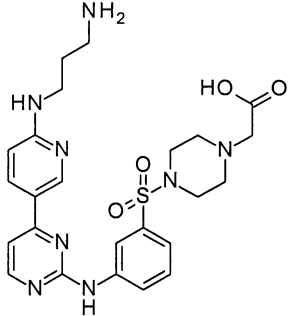
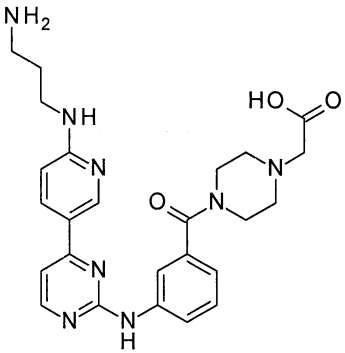
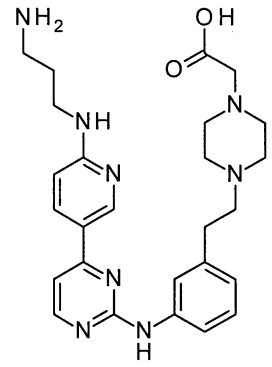


Muối HCl

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 15:

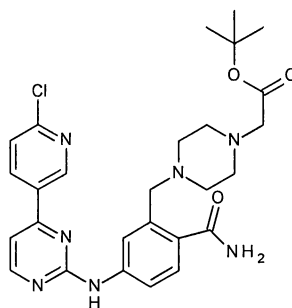
Muối HCl Hợp chất trung gian 19 (từ hợp chất trung gian 18 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 3)	Muối HCl Hợp chất trung gian 23 (từ hợp chất trung gian 22 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 4)
Muối HCl Hợp chất trung gian 27 (từ hợp chất trung gian 26 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 5)	Muối HCl Hợp chất trung gian 28 (từ hợp chất trung gian 26 và N^1,N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 6)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 32 (từ hợp chất trung gian 31 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 7 và 7a)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 37 (từ hợp chất trung gian 36 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 9 và 9a)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 58 (từ hợp chất trung gian 57 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 19)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 33 (từ hợp chất trung gian 31 và N^1, N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 8 và 8a)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 71 (từ hợp chất trung gian 70 và N^1, N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 27)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 75 (từ hợp chất trung gian 74 và N^1, N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 28)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 79 (từ hợp chất trung gian 78 và N^1,N^3-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 29)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 339 (từ hợp chất trung gian 70 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 116)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 340 (từ hợp chất trung gian 75 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 117)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 341 (từ hợp chất trung gian 78 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất 118)

Ví dụ A4

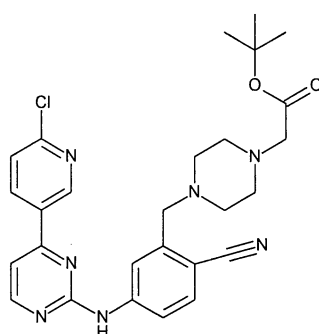
a) Điều chế hợp chất trung gian 44



Bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (1,052g, 26,298mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 9 (3,3g, 8,766mmol) trong DMF

(117ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Bổ sung 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (1,982g, 8,766mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng trên đá/nước. Khuấy lớp nước trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc sạch chất kết tủa và hòa tan trong EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh phần cặn từ ACN (60ml). Lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 3,43g hợp chất trung gian 44 (72%).

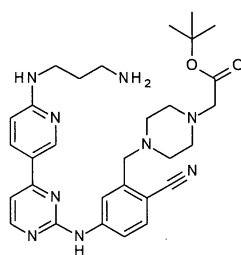
b) Điều chế hợp chất trung gian 45



Muối TFA

Bổ sung từng giọt trifloacetic anhydrit (1,671g, 7,955mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 44 (2,14g, 3,977mmol) và Et₃N (1,106mL, 7,955mmol) trong DCM (24mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô dung dịch đến thể tích 1/10. Sau khi giữ nguyên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 2,3g hợp chất trung gian 45.

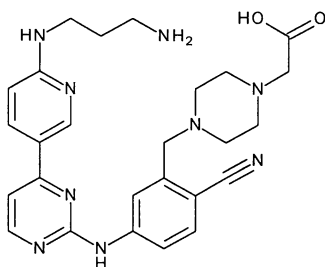
c) Điều chế hợp chất trung gian 46



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 45 (500mg) và 1,3-diaminopropan (1,126mL, 13,368mmol) ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau đó, bổ sung nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Gạn lớp nước. Khuấy phần cặn trong DIPE ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ. Gạn lớp DIPE. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không. Hiệu suất: 330mg hợp chất trung gian 46.

d) Điều chế hợp chất trung gian 47

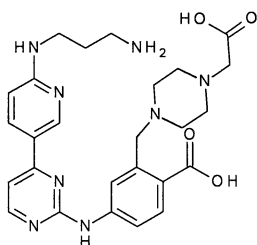


Muối TFA

Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 46 (330mg, 0,592mmol) trong hỗn hợp của trifloacetic anhydrit (10mL) và DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Cô dung dịch trong điều kiện áp suất giảm. Cùng làm bay hơi phần cặn với toluen cho đến khi khô. Hiệu suất: 330mg hợp chất trung gian 47 (được sử dụng để tổng hợp hợp chất 14).

Ví dụ A5

a) Điều chế hợp chất trung gian 49

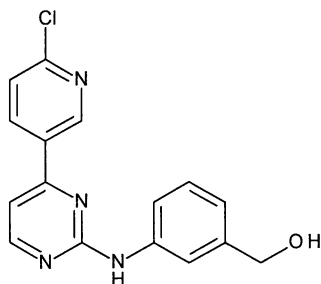


Muối HCl

Khuấy hợp chất 15 (380mg, 0,409mmol) trong HCl (4M trong 1,4-dioxan) (8,929mL, 35,716mmol) ở nhiệt độ 60°C trong 32 giờ. Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan) (4mL) vào dung dịch. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen (2x50mL). Phần cặn (hợp chất trung gian thô 49) được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo (tổng hợp hợp chất 16).

Ví dụ A6

a) Điều chế hợp chất trung gian 80

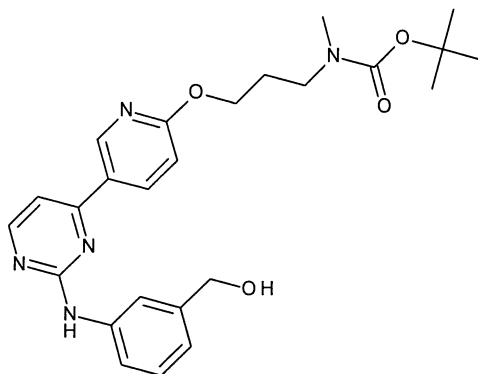


Gia nhiệt hỗn hợp của 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (WO 2009112439) (3g, 13,271mmol) và rượu 3-aminobenzyl (1,63g, 13,271mmol) trong n-butanol (16,8mL) trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong 5 phút. Đưa hỗn hợp phản ứng vào MeOH, pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch trong nước K₂CO₃ 10%. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi, để thu được 13,27g bột màu cam. Lặp lại phản ứng 3 lần. Tinh chế các phần cặn sau khi kết hợp bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 1000 g DAVISIL sử dụng NH₄OH, DCM, MeOH 0,1/97/3 làm chất rửa giải. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 5,7g hợp chất trung gian 80 (45,77%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 80:

Hợp chất trung gian 342 (từ 5-amino-2-(phenylmetoxy)-benzenmetanol)	Hợp chất trung gian 343 (từ 5-amino-2-clo-benzenmetanol)
--	---

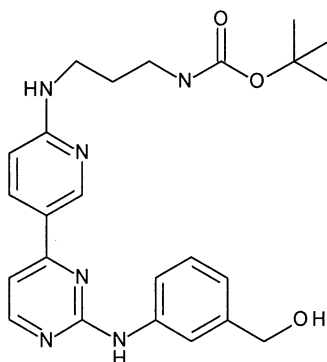
b-1) Điều chế hợp chất trung gian 81



Thực hiện phản ứng hai lần với các lượng được mô tả dưới đây.

Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 80 (0,5g, 1,6mmol) và 3-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)propanol (1,5g, 8mmol) trong kali tert-butoxit 1M trong 2-metyl-2-propanol (14mL, 14mmol) ở nhiệt độ 110°C trong 5 phút trong vi sóng (Biotage) trong ống bịt kín, một kiểu, 400W. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước. Lọc chất kết tủa trên Celite® và rửa bằng DCM (3 x). Tách các lớp hữu cơ sau khi kết hợp, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μm 300 g (Merck). Pha động NH_4OH , DCM, MeOH 0,1/97/3). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế (2-ethylpyridin 6 μm 150 x 21,2 mm); pha động (iPrNH₂, CO₂, MeOH 0,3/75/25). Hiệu suất: 332mg hợp chất trung gian 81 (22%).

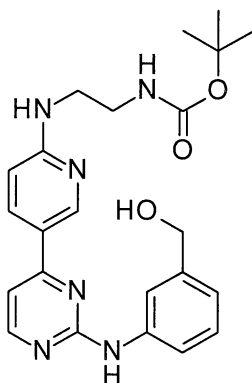
b-2) Điều chế hợp chất trung gian 85



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 80 (30g, 96mmol), 1,1-dimethylethyl este của axit N-(3-aminopropyl)-carbamic (84g, 480mmol) và NMP (120mL) trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế phân cận bằng

sắc ký cột trên silica gel (PE/EtOAc) từ 20/1 đến 1/2). Gom các phân mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 17g hợp chất trung gian 85 (39%).

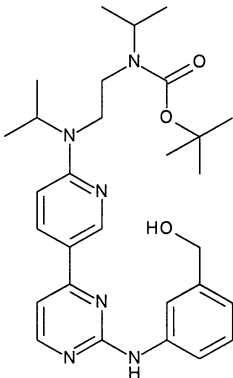
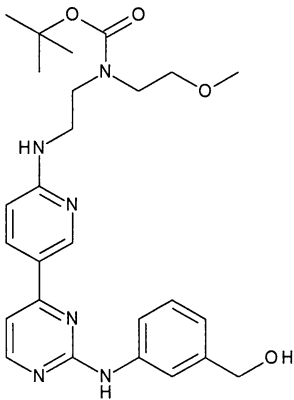
b-3) Điều chế hợp chất trung gian 344



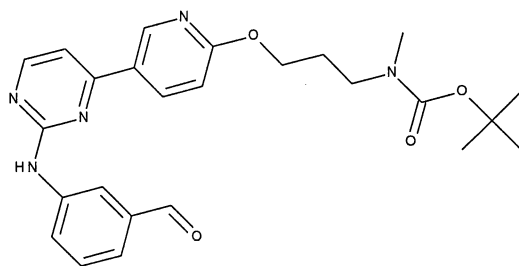
Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 80 (1g; 3,2mmol) trong etylendiamin (2mL) ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá và chiết lớp nước bằng hỗn hợp của DCM/MeOH 9/1. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô. Đưa phần cặn vào DCM (75mL) và xử lý bằng di-tert-butyl dicarbonat (973mg; 4,46mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô (chứa hợp chất trung gian 344) được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 344:

Hợp chất trung gian 345 (từ hợp chất	Hợp chất trung gian 346 (từ hợp chất trung gian 343 và 1,3-propandiamin)
---	---

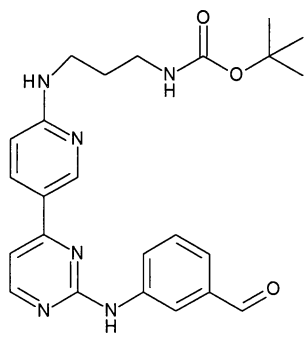
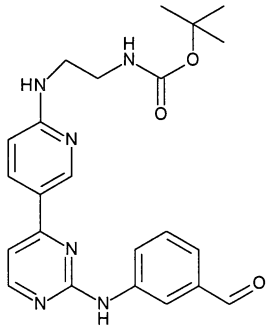
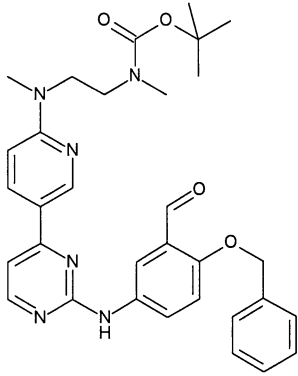
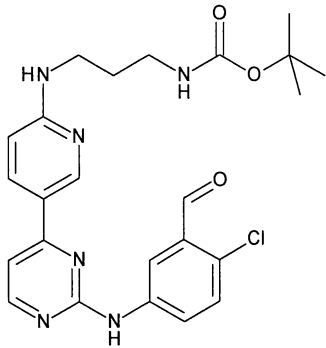
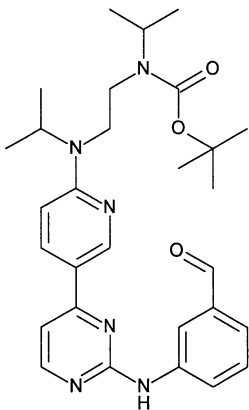
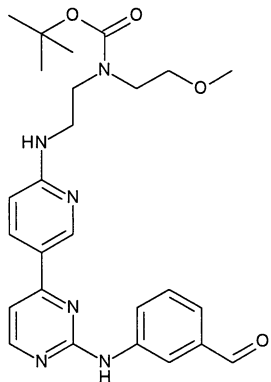
trung gian 342 và N^1,N^2-dimetyl-1,2-etandiamin)	
 Hợp chất trung gian 347 (từ hợp chất trung gian 80 và N^1,N^2-dimetyl-1,2-etandiamin)	 Hợp chất trung gian 349 (từ hợp chất trung gian 80 và N^1-(2-metoxyletyl)-1,2-etandiamin)

c) Điều chế hợp chất trung gian 82

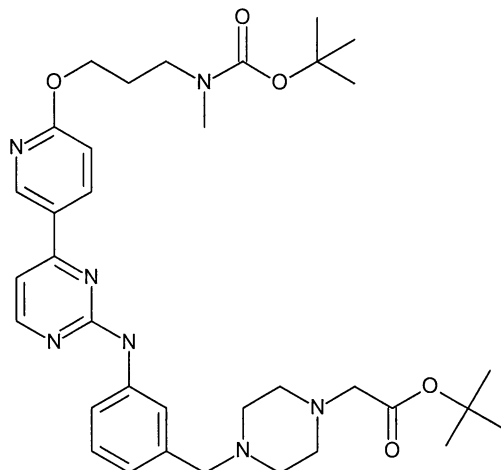


Bổ sung mangan dioxit (3,4g, 40,204mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 81 (340mg, 0,73mmol) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® mà sau đó được rửa bằng DCM (3x). Làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 209mg hợp chất trung gian 82 (62%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 82:

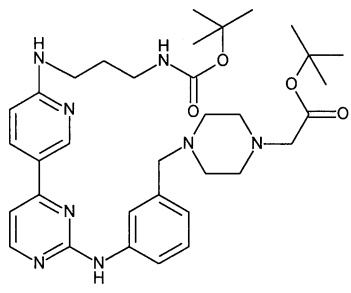
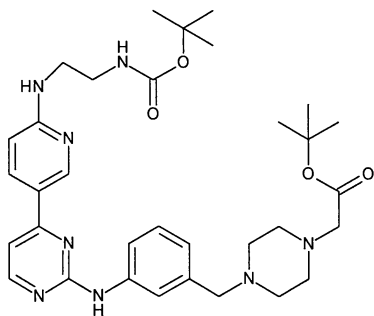
 Hợp chất trung gian 86 (từ hợp chất trung gian 85)	 Hợp chất trung gian 350 (từ hợp chất trung gian 344)
 Hợp chất trung gian 351 (từ hợp chất trung gian 345)	 Hợp chất trung gian 352 (từ hợp chất trung gian 346)
 Hợp chất trung gian 353 (từ hợp chất trung gian 347)	 Hợp chất trung gian 355 (từ hợp chất trung gian 349)

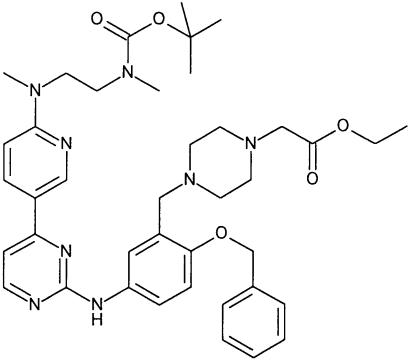
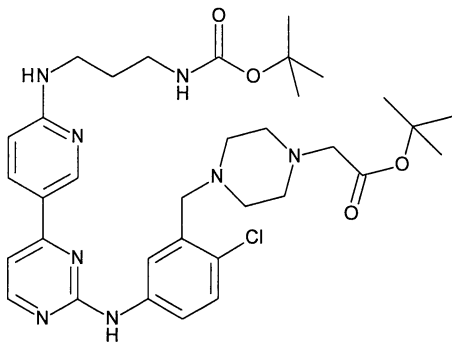
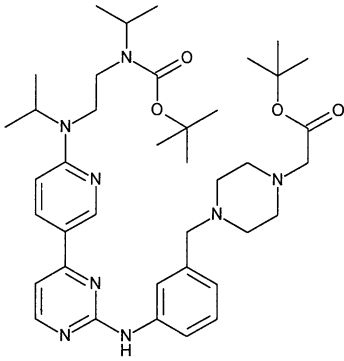
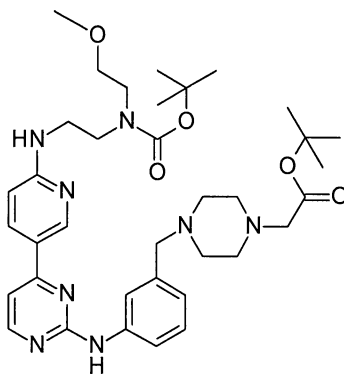
d) Điều chế hợp chất trung gian 83



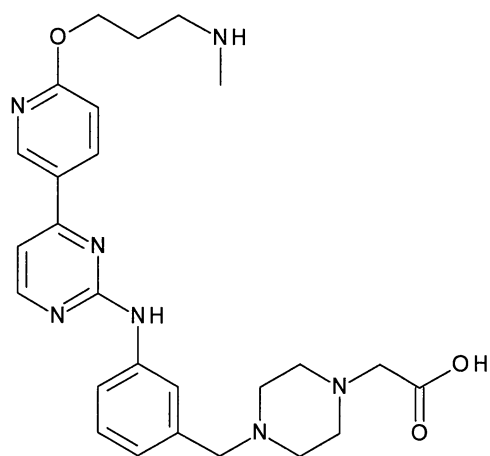
Bổ sung natri triaxetoxymorhydrit (132mg, 0,621mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 82 (192mg, 0,414mmol), DIPEA (142 μ L, 0,828mmol) và tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (166mg, 0,828mmol) trong 1,2-dicloetan (1,9mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút trong vi sóng biotage trong ống bịt kín, một kiểu, 400W. Bổ sung nước, kali carbonat 10% và DCM vào. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3x). Tách lớp hữu cơ, làm khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng trên silica gel (15-40 μ m/30g; gradien chất rửa giải DCM đến DCM-MeOH 4%-NH₄OH 0,4%). Làm bay hơi dung môi để thu được 196mg hợp chất trung gian 83 (73%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 83:

 Hợp chất trung gian 87 (từ hợp chất trung gian 86)	 Hợp chất trung gian 356 (từ hợp chất trung gian 350)
---	--

 Hợp chất trung gian 357 (từ hợp chất trung gian 351)	 Hợp chất trung gian 358 (từ hợp chất trung gian 352)
 Hợp chất trung gian 359 (từ hợp chất trung gian 353)	 Hợp chất trung gian 361 (từ hợp chất trung gian 355)

e) Điều chế hợp chất trung gian 84

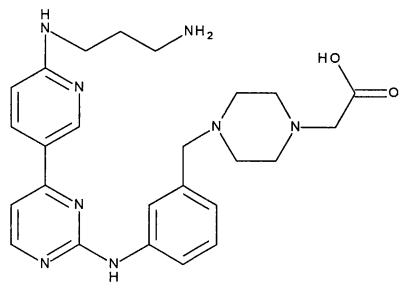
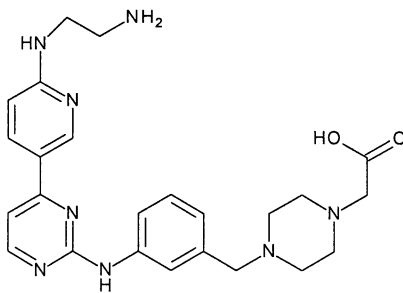
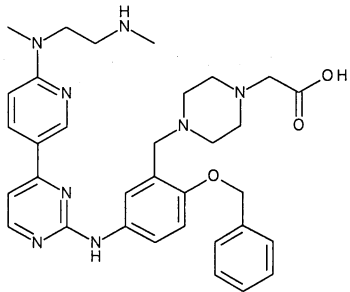
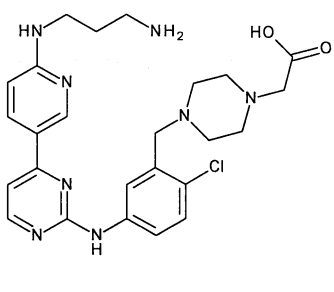


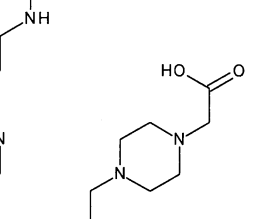
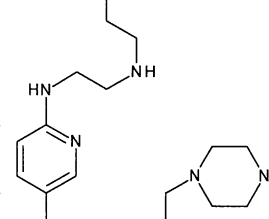
Muối TFA

Bổ sung TFA (6,1mL, 82,552mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 83 (260mg, 0,401mmol) trong DCM (6,2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi để thu được 600mg hợp chất trung gian 84 mà được sử dụng như vậy cho bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm.

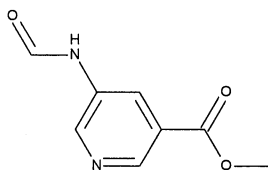
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 88:

 Muối TFA Hợp chất trung gian 88 (từ hợp chất trung gian 87; được sử dụng cho hợp chất 31)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 362 (từ hợp chất trung gian 356; được sử dụng cho hợp chất 119)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 363 (từ hợp chất trung gian 357; được sử dụng cho hợp chất trung gian 379)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 364 (từ hợp chất trung gian 358; được sử dụng cho hợp chất 120)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 365 (từ hợp chất trung gian 359; được sử dụng cho hợp chất 121)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 367 (từ hợp chất trung gian 361; được sử dụng cho hợp chất 123)
--	---

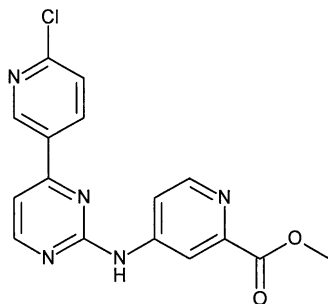
Ví dụ A7

aa) Điều chế hợp chất trung gian 96



Khuấy huyền phù chứa 3-amino-5-(metoxycarbonyl)pyridin (3,34g, 21,95mmol) và phenyl format (4,8mL, 43,90mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diisopropylete. Lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 4,59g hợp chất trung gian 96 dưới dạng chất rắn màu trắng đục (69%).

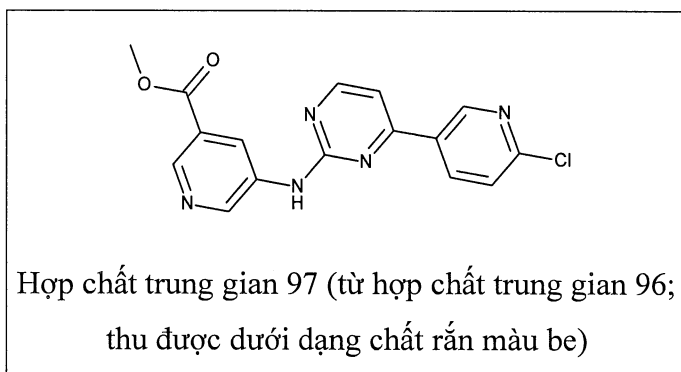
a) Điều chế hợp chất trung gian 89



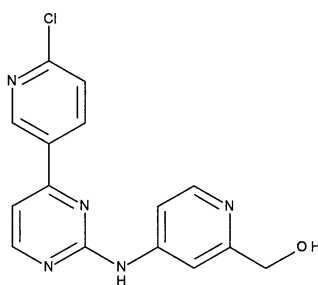
Bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (610mg; 15,25mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 4-(formylamino)-2-pyridincarboxylic (Journal of Antibiotics (1984), 37(5), 532-45) (2,29g; 12,71mmol) trong DMF (50mL) ở nhiệt độ

trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (WO 2009112439) (3,45g; 15,25mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp. Rửa chất kết tủa bằng nước (2x), sau đó làm khô. Kết hợp phần cặn với sản phẩm của cùng phản ứng được tiến hành trên metyl este của axit 4-(formylamino)-2-pyridincarboxylic (300mg; 1,67mmol) và 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (376mg; 1,67mmol). Tinh chế các phần cặn sau khi kết hợp bằng sắc ký lỏng điều chế trên (SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m, 450 g MATREX). Pha động (NH₄OH, DCM, MeOH 0,1/96/4). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,24g hợp chất trung gian 89 (chất rắn màu vàng) (25%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 89:



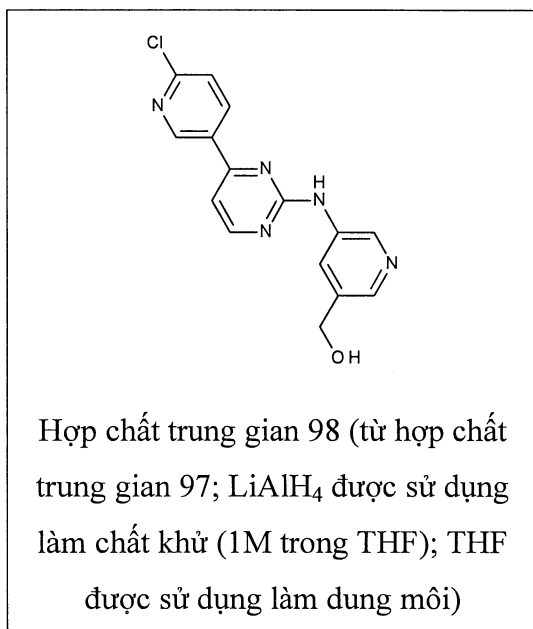
b) Điều chế hợp chất trung gian 90



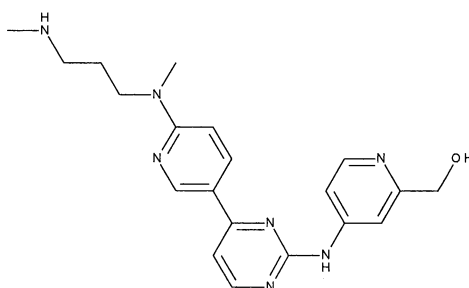
Bổ sung NaBH₄ (800mg, 21mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 89 (1,2g; 3,5mmol) trong MeOH (75mL) và THF (75mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Bổ sung nước và làm bay hơi các dung môi hữu cơ. Lọc sạch chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng trên silica gel [(SiOH không theo quy tắc, 20-45 μ m, 40g). Pha động: gradien từ DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0,1 đến

DCM, MeOH, NH_4OH 90/10/0,1. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi.
Hiệu suất: 460mg hợp chất trung gian 90 (41%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 90:

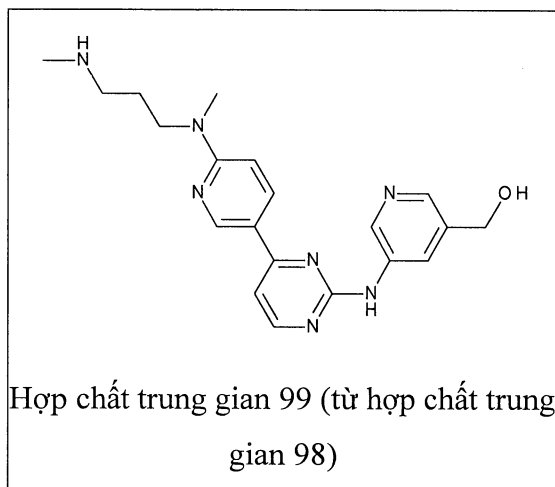


c) Điều chế hợp chất trung gian 91

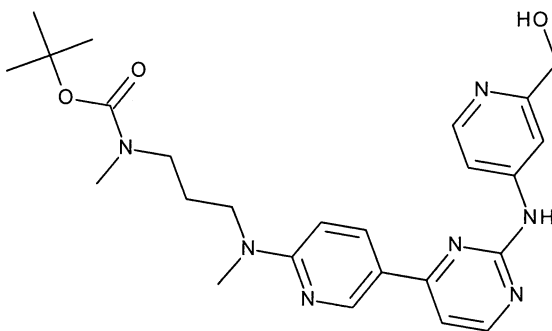


Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất trung gian 90 (460mg; 1,47mmol) và N^1,N^3 -dimetyl-1,3-propandiamin (1,2g; 11,7mmol) trong NMP (3,5mL) trong ống bịt kín ở nhiệt độ 135°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage Initiator EXP 60) với công suất ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế (Silica ổn định $5\mu\text{m}$ 150x30,0 mm). Pha động: gradien từ NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/95/5 đến NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/75/25. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 540mg hợp chất trung gian 91 (97%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 91:

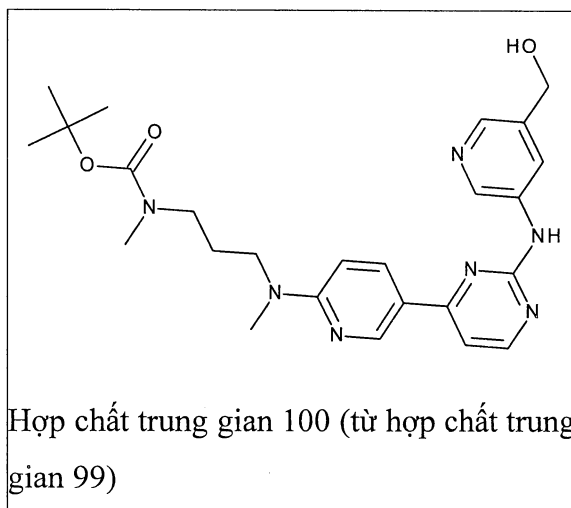


d) Điều chế hợp chất trung gian 92

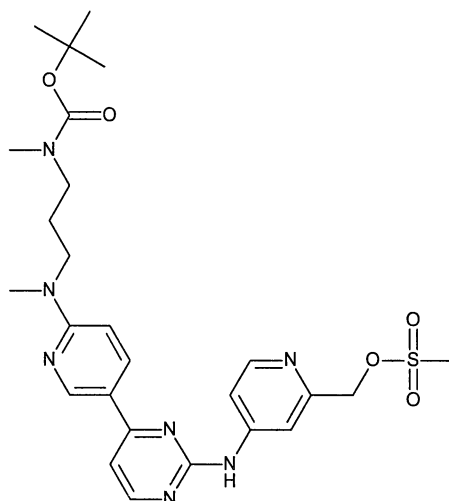


Bổ sung Di-tert-butyl dicarbonat (509mg; 2,3mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 91 (0,54g; 1,2mmol) trong DCM (10mL) và MeOH (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (Silica ổn định 5 μ m 150 x 30,0 mm). Pha động: gradien từ DCM, MeOH, NH₄OH 98/2/0,5 đến DCM, MeOH, NH₄OH 80/20/0,5. Làm bay hơi các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi đến khi khô. Hiệu suất: 220mg hợp chất trung gian 92 (39%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 92:

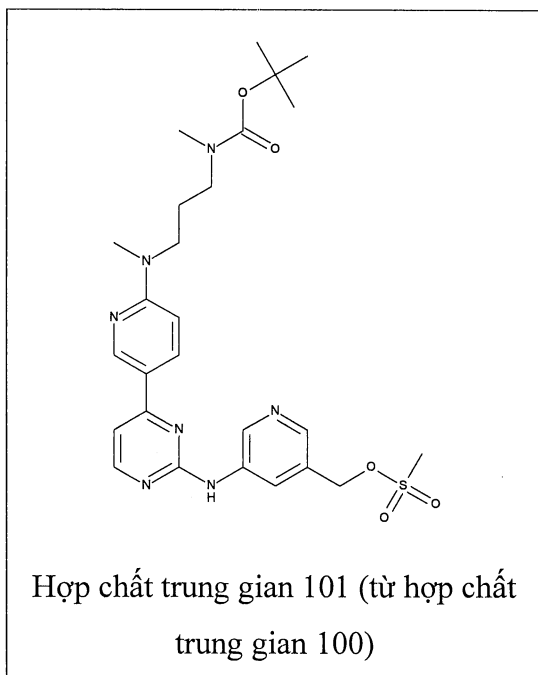


e) Điều chế hợp chất trung gian 93



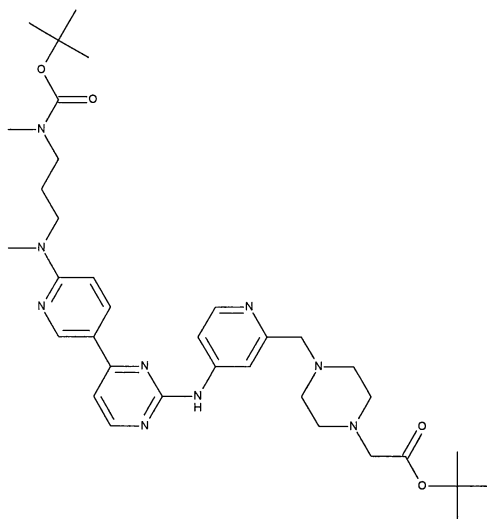
Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (136 μ L; 1,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 92 (210mg; 0,44mmol), DIPEA (383mg; 2,2mmol) trong DCM (4mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C trong 10 phút. Bổ sung nước và DCM vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 280mg hợp chất trung gian 93.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 93:



Hợp chất trung gian 93 và 101 thường thu được cùng với dẫn xuất của các hợp chất này, trong đó gốc mesylat được thay thế bằng gốc clo. Các hợp chất trung gian này được sử dụng dưới dạng các hỗn hợp (không được định lượng) trong bước phản ứng tiếp theo.

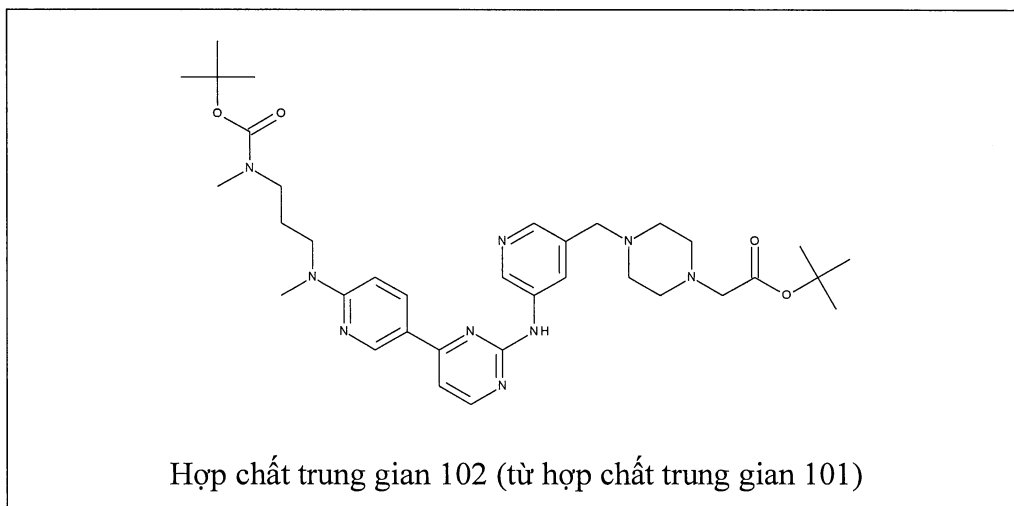
f) Điều chế hợp chất trung gian 94



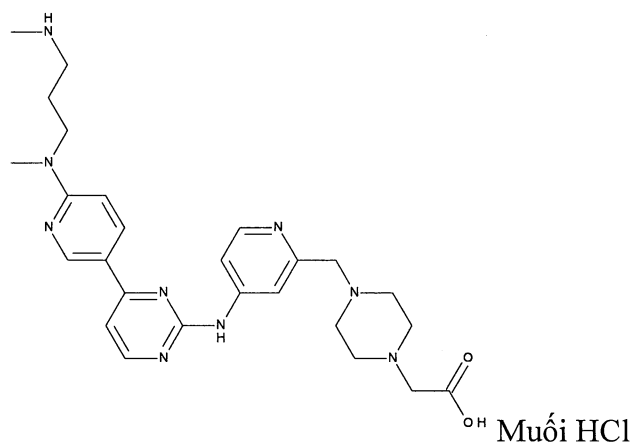
Bổ sung tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (279mg; 1,4mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 93 (480mg; 0,47mmol) và K_2CO_3 (257mg; 1,86mmol) trong DMF (2,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào. Chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng nước, làm

khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên (Silica ổn định $5\mu\text{m}$ $150 \times 30,0\text{mm}$). Pha động: gradien từ NH_4OH , DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH_4OH , DCM, MeOH 1,1/89/11). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 133mg hợp chất trung gian 94 (dầu màu vàng) (43%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 94:

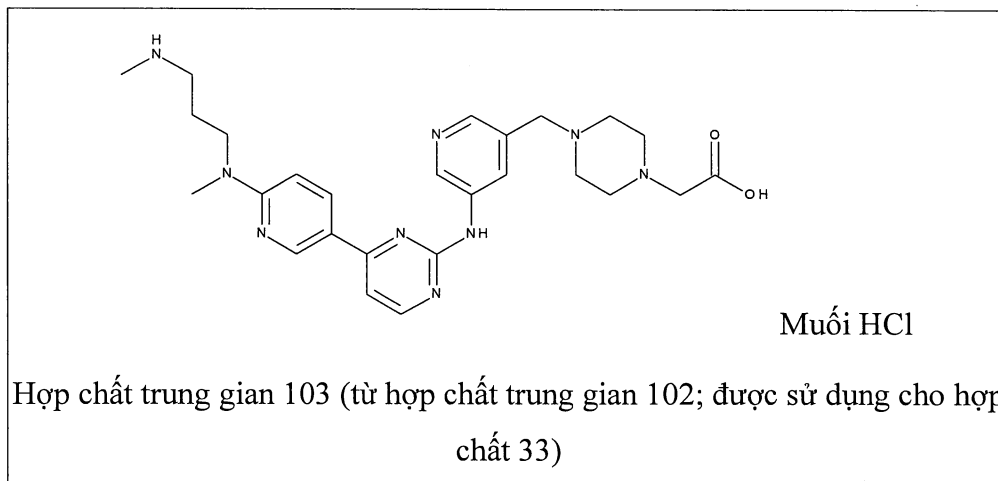


g) Điều chế hợp chất trung gian 95



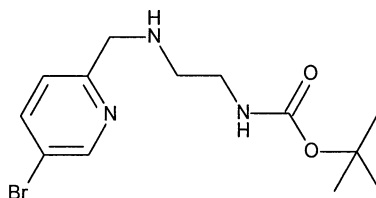
Bổ sung lần lượt HCl (37% trong H_2O) ($71\mu\text{L}$; $0,86\text{mmol}$) và nước cất ($0,5\text{mL}$) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 94 (133mg ; $0,17\text{mmol}$) trong 1,4-dioxan (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung dịch trong điều kiện áp suất giảm và cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen. Hiệu suất: 105mg hợp chất trung gian 95.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 95:



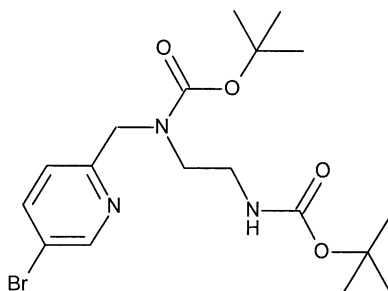
Ví dụ A8

a) Điều chế hợp chất trung gian 104



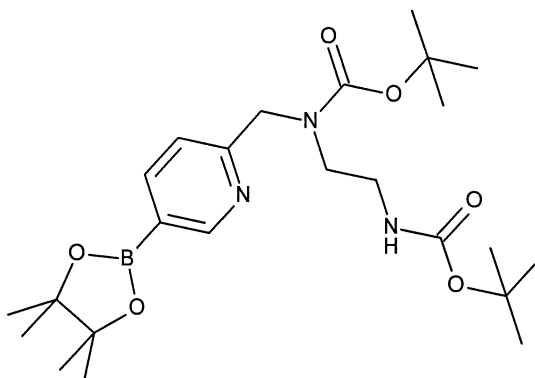
Bổ sung N-(tert-Butoxycarbonyl)-1,2-diaminoetan (8,613g, 53,761mmol) và MgSO_4 (9,707g, 80,642mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-formylpyridin (10g, 53,761mmol) trong DCM (208mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong dòng N_2 . Bổ sung từng phần $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10g, 53,761mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, rửa hỗn hợp phản ứng hai lần bằng dung dịch trong nước NaHCO_3 2M (2x 100mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn (21g) bằng máy lọc silicagel: chất rửa giải DCM/MeOH // từ 99,5/0,5 đến 96/4. Gom các phần tinh khiết và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 9,2g hợp chất trung gian 104 (51,82%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 105



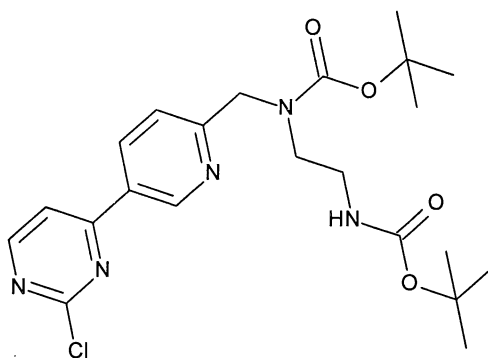
Bổ sung Tert-Butyl dicarbonat (14,958g; 68,535mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 104 (9,2g, 27,86mmol) trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó rửa bằng nước (2x 200mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô, lọc và làm bay hơi dung môi. Khuấy phần cặn (34g) trong DIPE (25ml). Lọc sạch chất kết tủa và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C. Hiệu suất: 9,6g hợp chất trung gian 105 (80,07%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 106



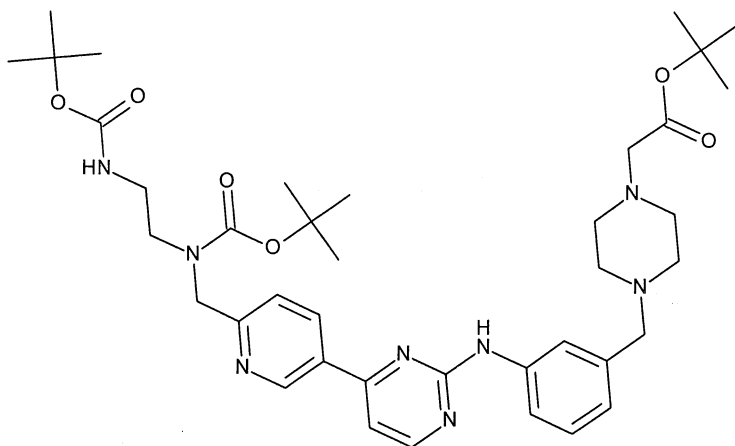
Bổ sung PdCl₂(dppf)-DCM (0,336g, 0,407mmol) vào hợp chất trung gian 105 (5g, 11,619mmol), kali axetat (34,856mmol) và bis(pinacolat)diboron (3,613g, 13,942mmol) trong 1,4-dioxan (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 48 giờ và sau đó pha loãng với 1,4-dioxan (80mL). Lọc lớp hữu cơ qua Dicalite[®]. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn (Hợp chất trung gian 106) được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

d) Điều chế hợp chất trung gian 107



Bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,256g, 0,349mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian thô 106 (5,547g) và 2,4-diclopyrimidin (5,193g, 34,86mmol) trong 1,4-dioxan (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch natri carbonat 2M (8,715mL, 17,43mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ và sau đó pha loãng với 1,4-dioxan (160mL). Lọc lớp hữu cơ qua Dicalite[®]. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cặn (13,25g) tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel: chất rửa giải DCM/MeOH // từ 100/0 đến 95/5. Gom các phân tinh khiết và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 5,15g hợp chất trung gian 107 (86,93%).

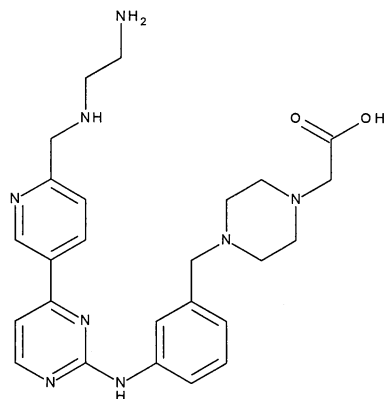
e) Điều chế hợp chất trung gian 108



Bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (0,577g, 14,416mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 3 (3,717g, 11,148mmol) trong DMA (54,26mL) trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng 40 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 . Bổ sung hợp chất trung gian 107 (2,1g, 3,44mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16

giờ. Sau đó, rót hỗn hợp lên trên đá/nước. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2x 200mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn (14g) bằng HPLC điều chế (Uptisphere® C18 ODB – 10µm, 200g, 5 cm). Pha động: dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, MeOH. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,513g hợp chất trung gian 108 (60,01%).

f) Điều chế hợp chất trung gian 109

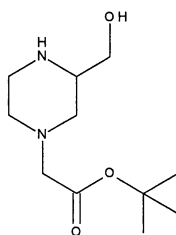


Muối HCl

Khuấy hợp chất trung gian 108 (5g, 6,822mmol) trong HCl 4M trong 1,4-dioxan (200mL) ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen (2x 50mL). Phần cặn (Hợp chất trung gian 109) (6,8g) được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

Ví dụ A9

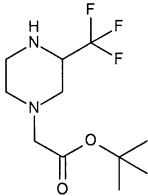
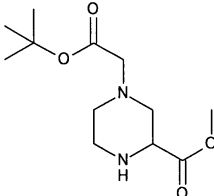
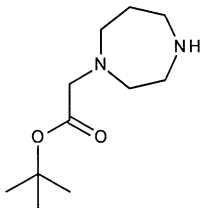
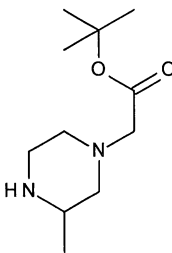
a-1) Điều chế hợp chất trung gian 110



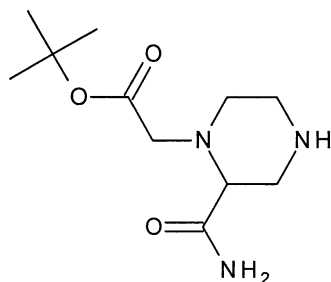
Bổ sung từng giọt Tert-butyl bromoacetat (3,2mL; 21,52mmol) trong ACN (20mL) trong 90 phút vào dung dịch chứa 2-piperazinmetanol (5g; 43,04mmol) và K₂CO₃ (4,5g; 32,28mmol) trong ACN (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, lọc hỗn hợp phản ứng này. Rửa chất kết tủa bằng hỗn hợp của DCM/MeOH (95/5) (3x). Làm bay hơi dịch lọc để thu được 5,02g dầu màu vàng. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45µm 450 g MATREX). Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH

1/87/12. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,4g hợp chất trung gian 110 dưới dạng dầu màu vàng (28%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 110:

 Hợp chất trung gian 119 (bắt đầu từ 2-(triflometyl)piperazin)	 Hợp chất trung gian 126 (bắt đầu từ methyl este của axit 2-piperazincarboxylic; DMF được sử dụng làm dung môi)
 Hợp chất trung gian 129 (bắt đầu từ homopiperazin; DCM được sử dụng làm dung môi; không bổ sung thêm bazơ)	 Hợp chất trung gian 134 (bắt đầu từ 2-methylpiperazin; DCM được sử dụng làm dung môi; không bổ sung thêm bazơ)

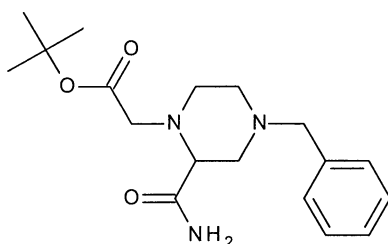
a-2) Điều chế hợp chất trung gian 115



Hợp chất trung gian 115

Bước thứ nhất:

Bổ sung từng giọt Tert-butyl bromoacetat (2,23mL) vào huyền phù chứa 4-(phenylmetyl)-2-piperazincarboxamit (4g; 18,24mmol) trong DCM (63mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Lọc sạch huyền phù. Rửa chất kết tủa hai lần bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc để thu được 4,16g chất rắn màu trắng đục. Tinh chế chất rắn màu trắng đục (4,16g) này bằng LC điều chế (Silica ổn định 50 μ m, 40g). Pha động: DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0,1). Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi đến khi khô, để thu được 2,67g hợp chất trung gian rắn màu trắng 115a (53%):

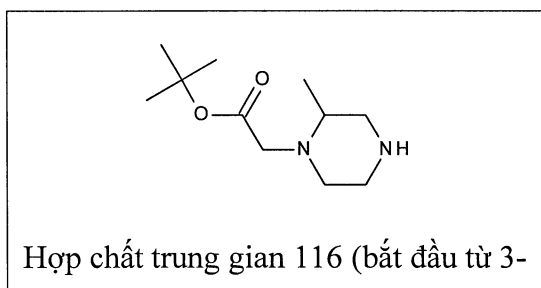


Hợp chất trung gian 115a

bước thứ hai:

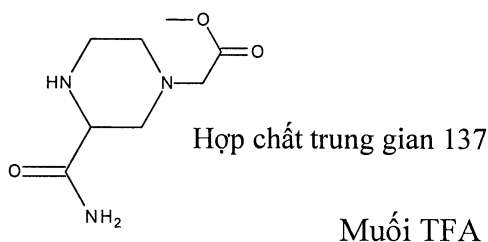
Hydro hóa hỗn hợp của hợp chất trung gian 115a (1,47g; 4,41mmol) trong MeOH (14,7mL) ở nhiệt độ trong phòng bằng Pd/C (150mg) dưới dạng chất xúc tác dưới áp suất 3 bar trong môi trường H₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thực hiện phản ứng lần thứ hai với 1,2g (3,6mmol) hợp chất trung gian 115a, và cả hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp để tiếp tục phản ứng. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite® và làm bay hơi dịch lọc để thu được chất rắn dính màu trắng. Tinh chế chất rắn bằng LC điều chế (Silica ổn định 30-45 μ m, 24g). Pha động: Gradient từ DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0,1 đến DCM, MeOH, NH₄OH 90/10/0,1). Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi đến khi khô để thu được hợp chất trung gian 115 dưới dạng chất rắn màu trắng đục (71%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 115:



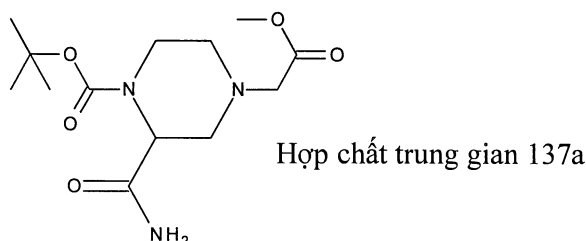
metyl-1-(phenylmetyl)piperazin); (bước
thứ nhất của phản ứng: NaH được bổ
sung, DMF được sử dụng làm dung
môi)

a-3) Điều chế hợp chất trung gian 137



Bước thứ nhất:

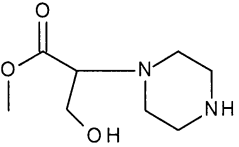
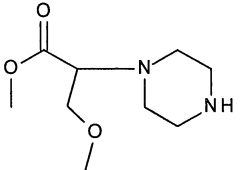
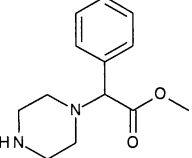
Bổ sung từng giọt Metyl bromoacetat (1,89mL; 19,89mmol) vào dung dịch chứa 1,1-dimethyletyl este của axit 2-(aminocarbonyl)-1-piperazincarboxylic (4,56g; 19,89mmol) và K_2CO_3 (4,1g; 29,83mmol) trong DMF (45mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Bổ sung nước và EtOAc vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi để thu được 6g dầu màu vàng. Tinh chế dầu này bằng LC điều chế (Silica ổn định 30-45 μ m, 80g). Pha động: Gradient: từ DCM tinh khiết đến DCM, MeOH, NH_4OH 97/3/0,1). Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi đến khi khô để thu được 5,32g hợp chất trung gian ở dạng dầu màu vàng 137a (88%):



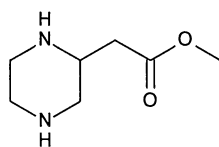
Bước thứ hai:

Bổ sung TFA (13mL; 170,24mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 137a (5,13g; 17,02mmol) trong DCM (33mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi để thu được 10,6g chất rắn màu trắng đục ở dạng muối TFA

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 137:

 Muối TFA Hợp chất trung gian 143 (bắt đầu từ methyl 2-bromo-3-hydroxypropionat và axit 1-piperazincarboxylic, 1,1-dimethyletyl este, axetat (1:1); DIPEA được sử dụng dưới dạng bazơ trong bước thứ nhất)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 146 (bắt đầu từ methyl 2-bromo-3-metoxypionat và axit 1-piperazincarboxylic, 1,1-dimethyletyl este, axetat (1:1); CH₃CN được sử dụng làm dung môi trong bước thứ nhất)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 196 (bắt đầu từ methyl 2-bromophenylaxetat và axit 1-piperazincarboxylic, 1,1-dimethyletyl este)	

a-4) Điều chế hợp chất trung gian 142

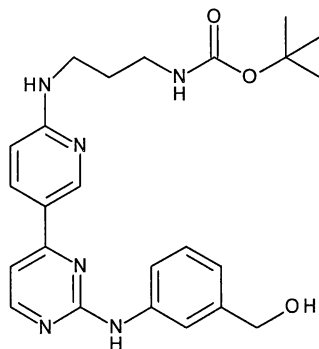


Muối HCl

Bổ sung MeOH (250mL) vào paladi hydroxit trên than đá hoạt hóa (4,558g, 32,454mmol) trong môi trường khí N₂. Bổ sung Metyl 1,4-dibenzylpiperazin-2-carboxylat (WO2004084898) (21,3g; 40,907mmol; độ tinh khiết 65%), HCl (6M trong iPrOH)(15mL, 90,0mmol) và khí H₂ (1834,4mL, 81,81mmol) vào. Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí H₂ cho đến khi 2 đương lượng H₂

được hấp thụ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc trên Dicalite[®] trong môi trường khí N₂.
 Làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 13,52g hợp chất trung gian 142.

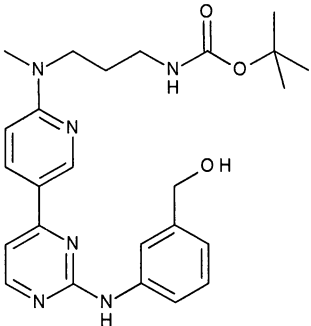
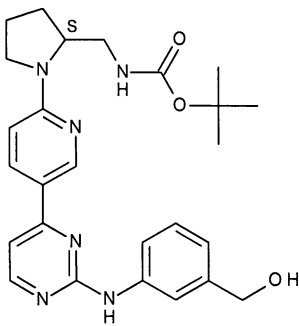
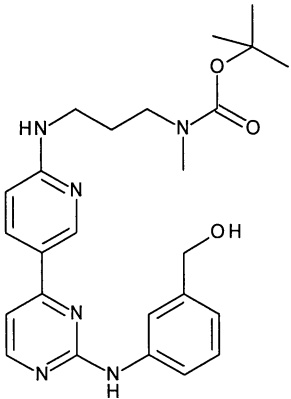
b) Điều chế hợp chất trung gian 85 (thay thế cho quy trình trong A6.b-2))



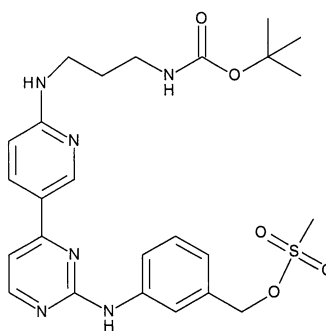
Khuấy hợp chất trung gian 80 (1,54g; 4,92mmol) và 1,1-dimetyletyl este của axit N-(3-aminopropyl)-carbamic (4,29g; 24,62mmol) trong NMP (3,9mL) ở nhiệt độ 140°C trong 6 giờ. Bổ sung nước và DCM vào. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 4,48g dầu màu nâu. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45μm 450 g MATREX). Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,1/93/7). Gom đoạn mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,4g hợp chất trung gian 85.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng trong A9.b) đối với hợp chất trung gian 85:

Hợp chất trung gian 122 (bắt đầu từ tert-butyl methyl[3-(metylamino)propyl]carbamat)	Hợp chất trung gian 149 (bắt đầu từ tert-butyl methyl[2-(metylamino)etyl]carbamat)
---	---

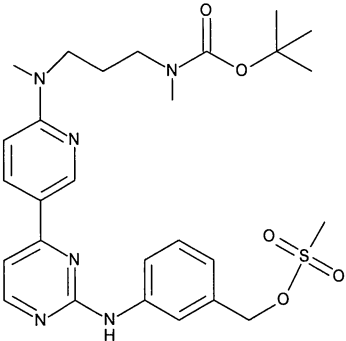
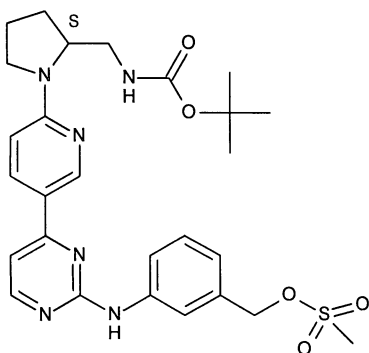
 Hợp chất trung gian 150 (bắt đầu từ tert-butyl [3-(methylamino)propyl]carbamate)	 Hợp chất trung gian 171 (bắt đầu từ 1,1-dimethylethyl este của axit N-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]-carbamic)
 Hợp chất trung gian 368 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 80 và 1,1-dimethylethyl este của axit N-(3-aminopropyl)-N-methyl-carbamic)	

c) Điều chế hợp chất trung gian 112



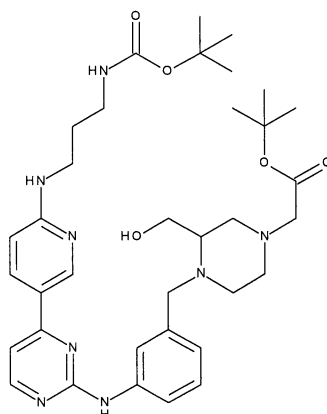
Bổ sung từng giọt Metansulfonyl clorua (945 μ L; 12,21mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85 (1,1g; 2,44mmol), DIPEA (2,13mL; 12,21mmol) trong DCM (70mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C trong 15 phút. Bổ sung nước và K₂CO₃ vào. Chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,79g hợp chất trung gian thô 112 dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 112:

 Hợp chất trung gian 123 (từ hợp chất trung gian 122)	 Hợp chất trung gian 172 (từ hợp chất trung gian 171)
--	---

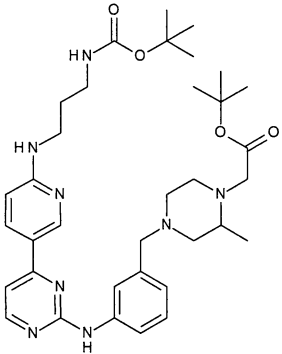
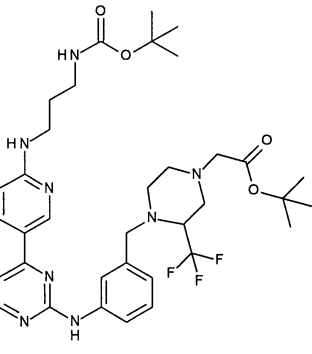
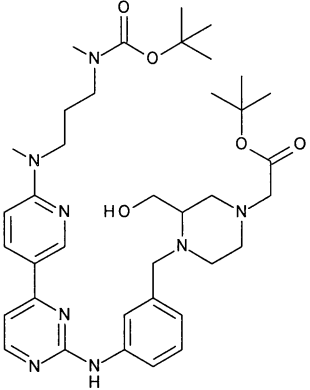
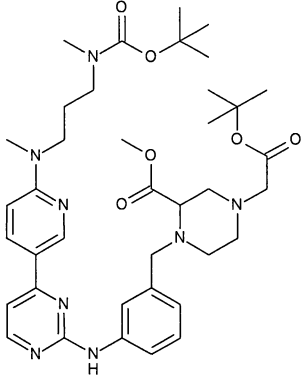
Hợp chất trung gian 112, 123 và 172 thường thu được cùng với dẫn xuất của các hợp chất này, trong đó gốc mesylat được thay thế bằng gốc clo. Các hợp chất trung gian này được sử dụng dưới dạng hỗn hợp (không được định lượng) trong bước phản ứng tiếp theo.

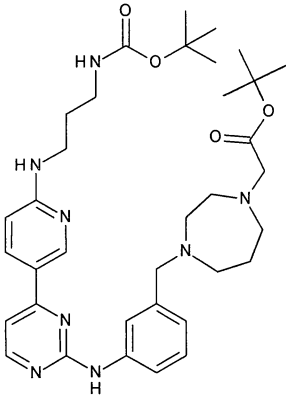
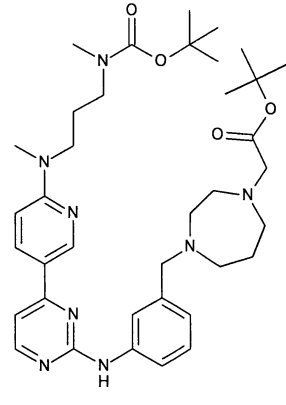
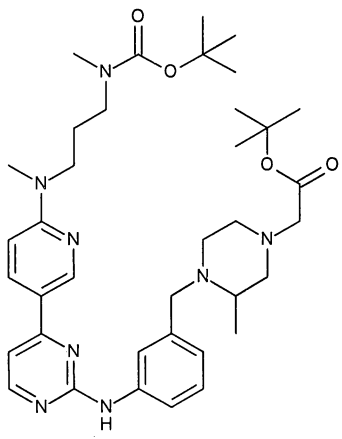
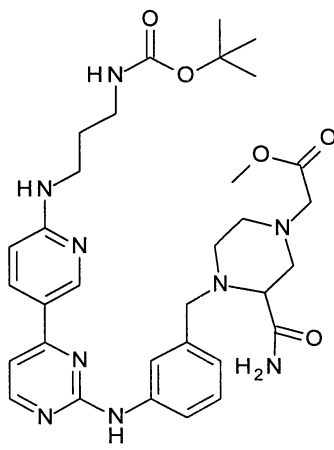
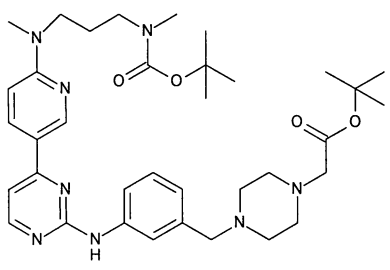
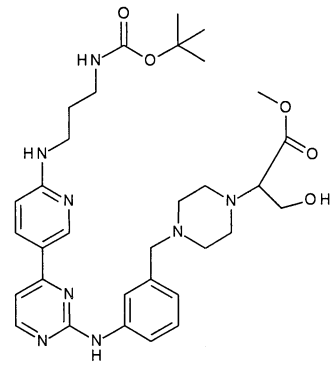
d-1) Điều chế hợp chất trung gian 113

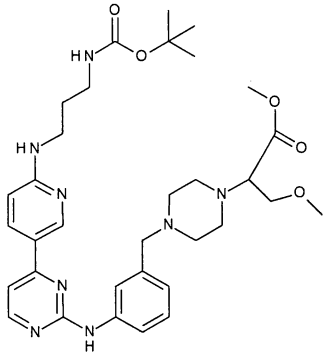
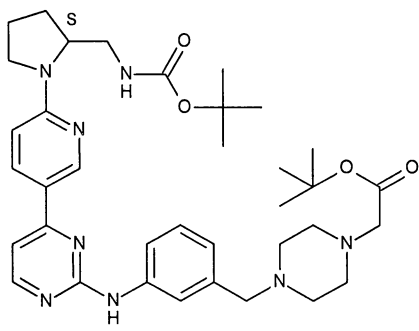
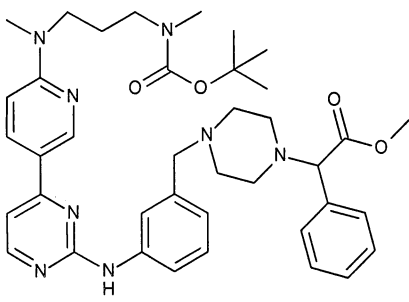
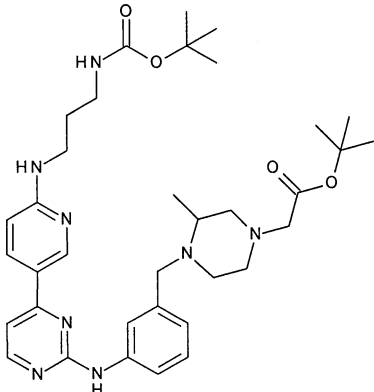
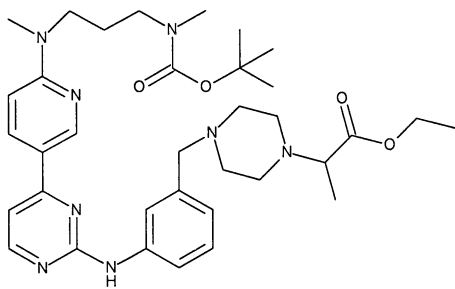


Bổ sung từng giọt hợp chất trung gian 112 (1,87g; 2,48mmol) hòa tan trong DMF (5,4mL) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 110 (1,14g; 4,95mmol) và K_2CO_3 (1,37g; 9,91mmol) trong DMF (1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bổ sung nước và EtOAc vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi, để thu được 2,78g dầu màu nâu. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK). Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH 0,1/94/6. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 645mg hợp chất trung gian 113 dưới dạng bột màu vàng (39%).

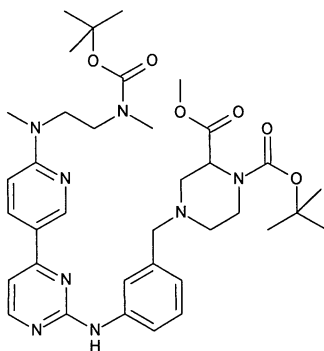
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 113:

 Hợp chất trung gian 117 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 116)	 Hợp chất trung gian 120 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 119)
 Hợp chất trung gian 124 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 110)	 Hợp chất trung gian 127 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 126)

 Hợp chất trung gian 130 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 129)	 Hợp chất trung gian 132 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 129)
 Hợp chất trung gian 135 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 134)	 Hợp chất trung gian 138 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 137)
 Hợp chất trung gian 140 (từ hợp chất trung gian 123 và tert-butyl este của axit (piperazin-1-yl)axetic (WO9322303 và	 Hợp chất trung gian 144 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 137)

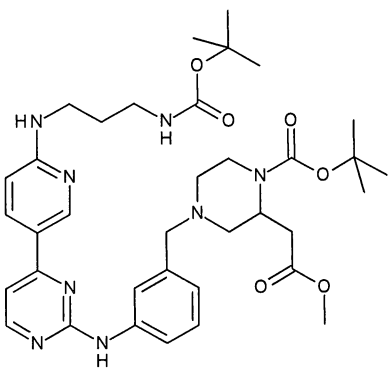
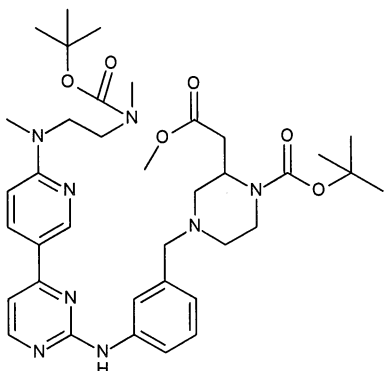
bán trên thị trường))	gian 112 và hợp chất trung gian 143)
 Hợp chất trung gian 147 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 146)	 Hợp chất trung gian 173 (từ hợp chất trung gian 172 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic)
 Hợp chất trung gian 197 (từ hợp chất trung gian 123 và hợp chất trung gian 196)	 Hợp chất trung gian 199 (từ hợp chất trung gian 112 và hợp chất trung gian 134)
 Hợp chất trung gian 312 (từ hợp chất trung gian 123 và methyl este của axit α-methyl-1-piperazinaxetic)	

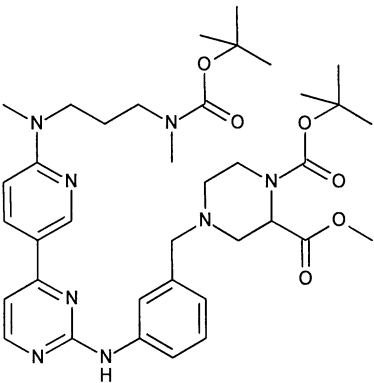
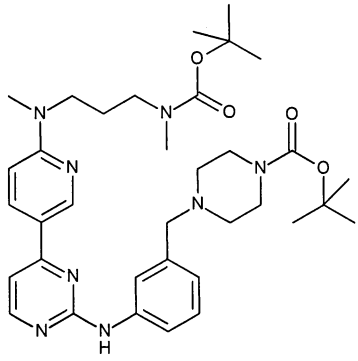
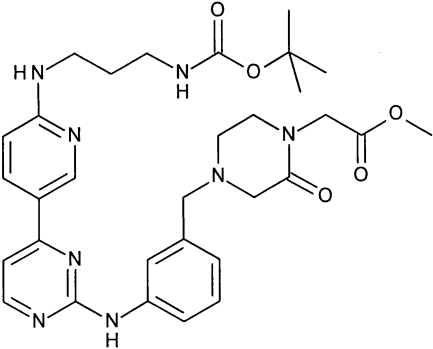
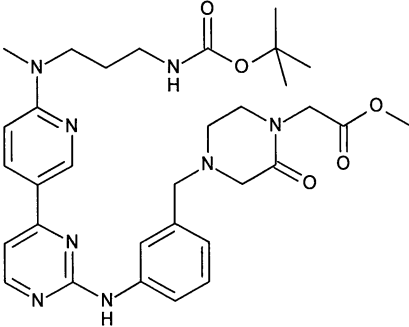
d-2) Điều chế hợp chất trung gian 151

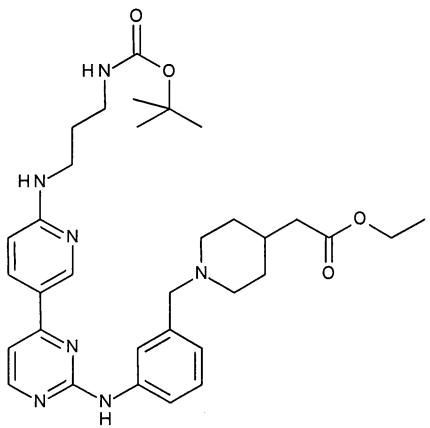
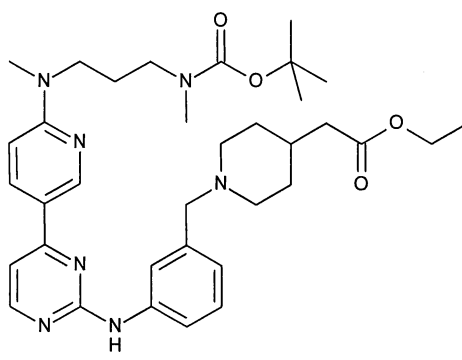
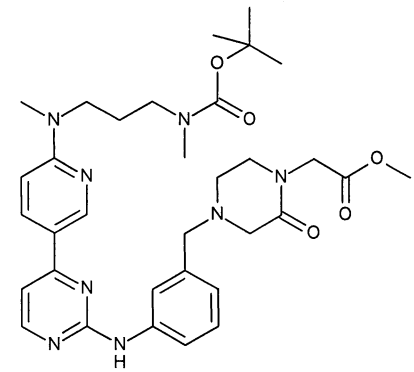
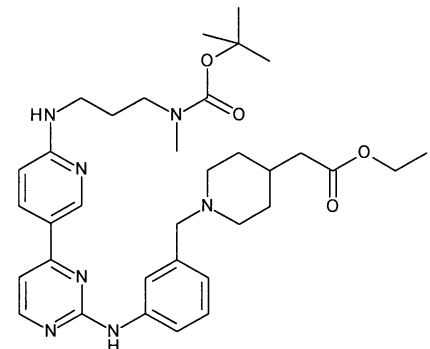


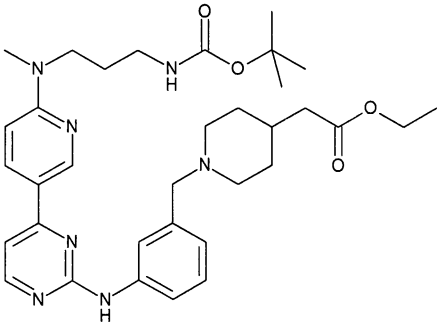
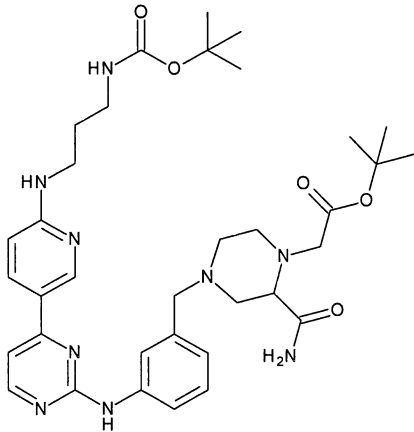
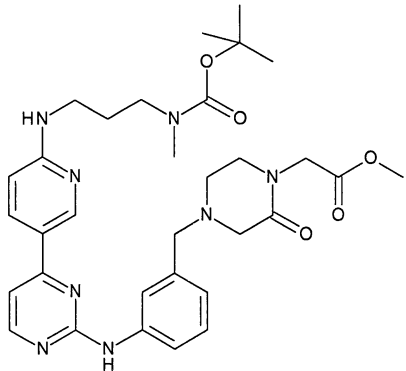
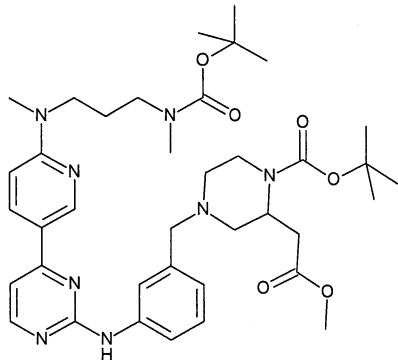
Hòa tan hợp chất trung gian 149 (0,7g; 1,51mmol) và DIPEA (0,77mL; 4,53mmol) trong DMF (8mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N₂. Bổ sung từng phần Metansulfonyl clorua (0,234mL; 3,02mmol) (3x 0,078mL) ở khoảng cách 5 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Cho hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, và sau đó bổ sung 1-(1,1-dimetyletyl) este của axit 1,2-piperazindicarboxylic (0,738g; 3,02mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, cô hỗn hợp đến khô. Hòa tan phần cặn trong DCM/MeOH 10/1 thể tích/thể tích (25mL) và rửa dung dịch này bằng dung dịch NaCO₃ 1M trong H₂O (15mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô (MgSO₄), lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% DCM/MeOH 9/1 thể tích/thể tích. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,978g hợp chất trung gian 151 (94%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 151:

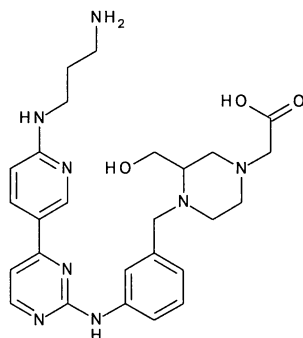
 Hợp chất trung gian 158 (từ hợp chất trung gian 85 và hợp chất trung gian 157); hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở	 Hợp chất trung gian 160 (từ hợp chất trung gian 149 và hợp chất trung gian 157)
---	---

nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N ₂	
 Hợp chất trung gian 162 (từ hợp chất trung gian 122 và 1-(1,1-dimethylethyl) 2-methyl este của axit 1,2-piperazindicarboxylic)	 Hợp chất trung gian 164 (từ hợp chất trung gian 122 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazincarboxylic); hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂
 Hợp chất trung gian 111 (từ hợp chất trung gian 85 và methyl 2-(2-oxopiperazin-1-yl)acetat hydroclorua; hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂	 Hợp chất trung gian 167 (từ hợp chất trung gian 150 và methyl 2-(2-oxopiperazin-1-yl)acetat hydroclorua; hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂

 Hợp chất trung gian 169 (từ hợp chất trung gian 85 và etyl este của axit methyl 2-(piperidin-4-yl)axetic); hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂	 Hợp chất trung gian 175 (từ hợp chất trung gian 122 và 4-(etoxycarbonylmethyl)piperidin); hỗn hợp phản ứng không được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂
 Hợp chất trung gian 180 (từ hợp chất trung gian 122 và hợp chất trung gian 179)	 Hợp chất trung gian 369 (từ hợp chất trung gian 368 và etyl este của axit 4-piperidinaxetic)

 Hợp chất trung gian 370 (từ hợp chất trung gian 150 và etyl este của axit 4-piperidinaxetic)	 Hợp chất trung gian 371 (từ hợp chất trung gian 85 và hợp chất trung gian 115)
 Hợp chất trung gian 372 (từ hợp chất trung gian 368 và metyl 2-(2-oxopiperazin-1-yl)axetat hydroclorua)	 Hợp chất trung gian 373 (từ hợp chất trung gian 122 và metyl este của 1-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-2-piperazinaxit axetic)

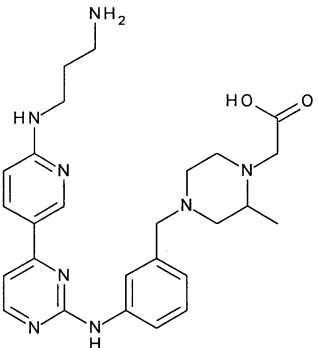
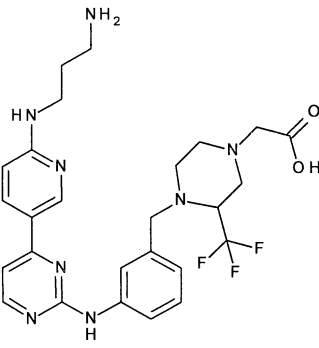
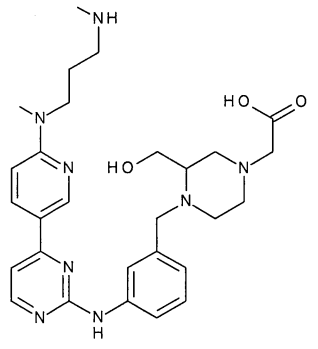
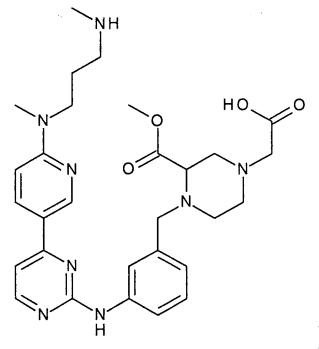
e-1) Điều chế hợp chất trung gian 114

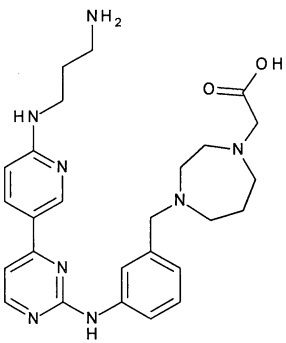
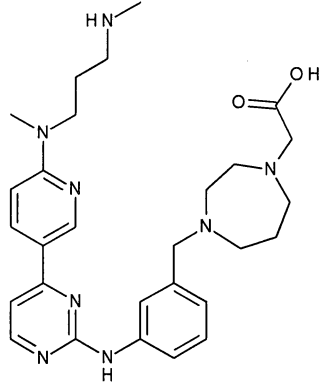
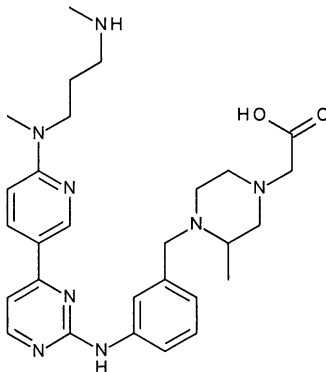
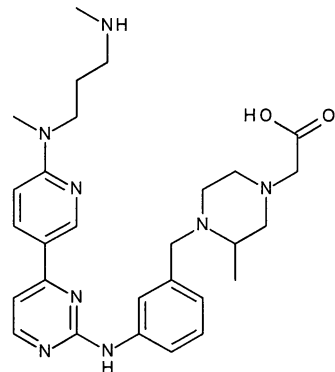
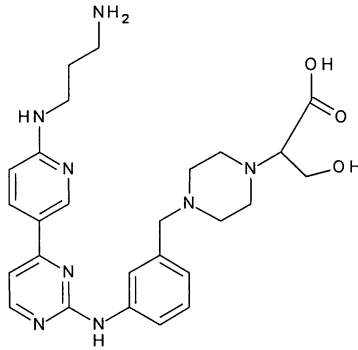
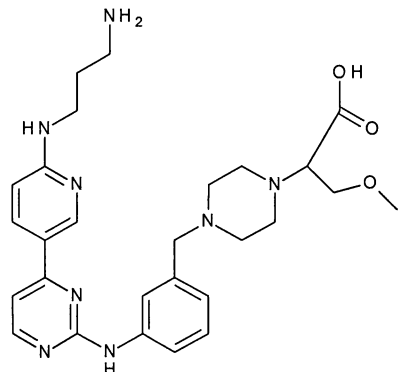


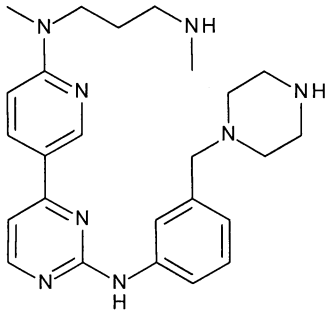
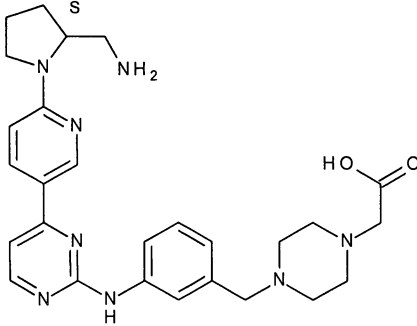
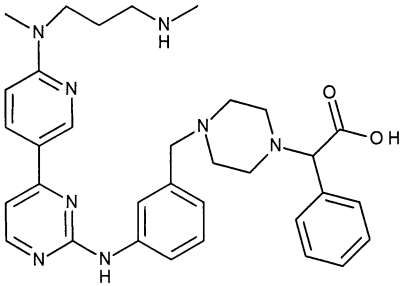
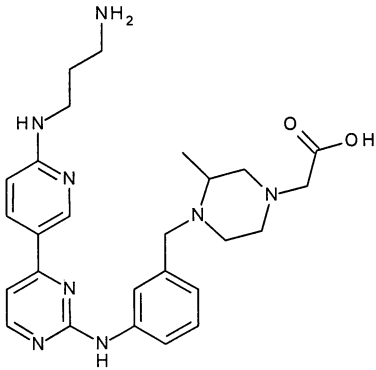
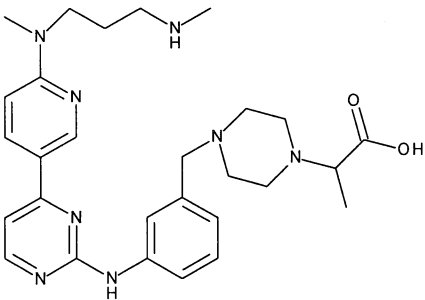
Muối HCl

Bổ sung HCl (37% trong H₂O) (334 μ L; 4,0mmol) sau đó là nước cất (2,9mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 113 (624mg; 0,8mmol) trong 1,4-dioxan (22mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung dịch trong điều kiện áp suất giảm và cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen. Làm khô phần cặn trong chân không ở nhiệt độ 70°C. Hiệu suất: 674mg hợp chất trung gian 114 dưới dạng bột màu nâu được sử dụng như vậy mà không tinh chế thêm trong bước phản ứng tiếp theo.

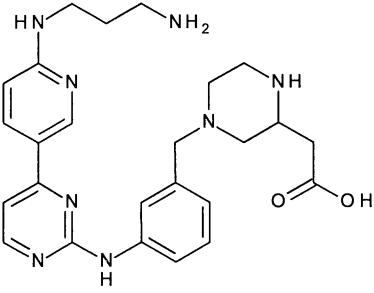
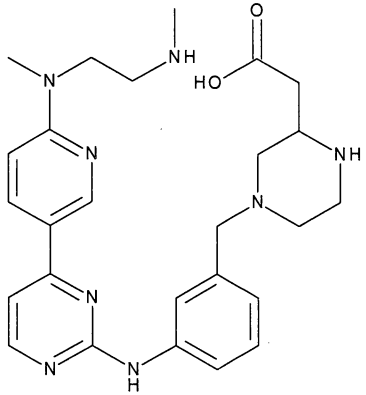
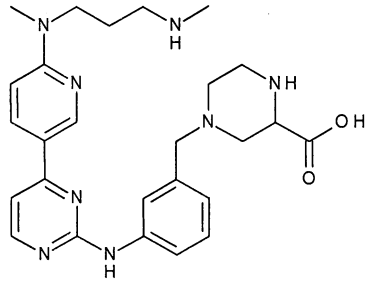
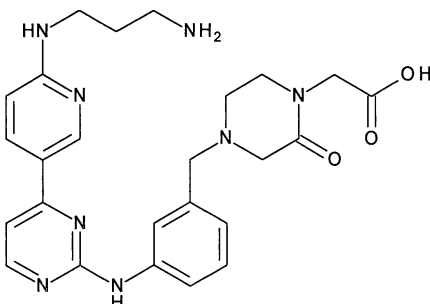
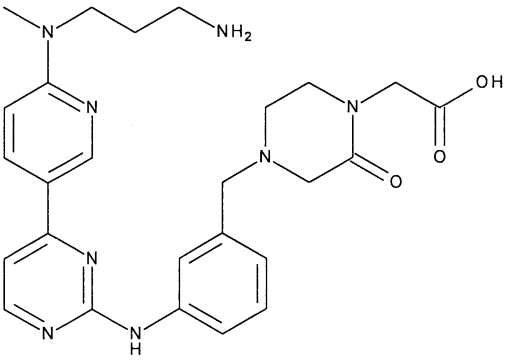
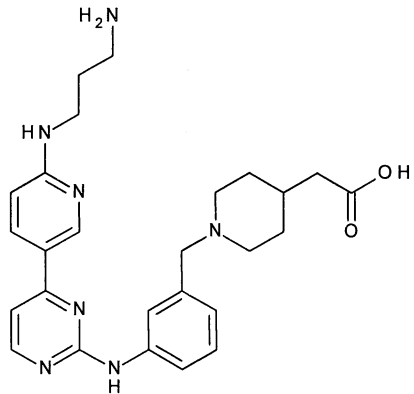
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 114:

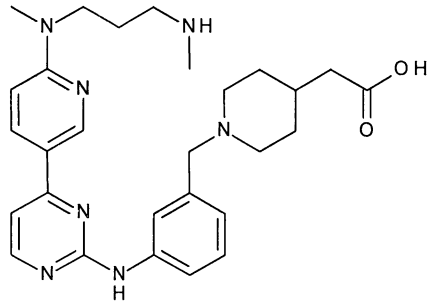
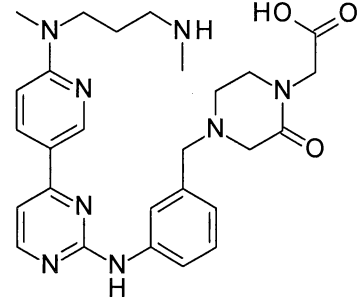
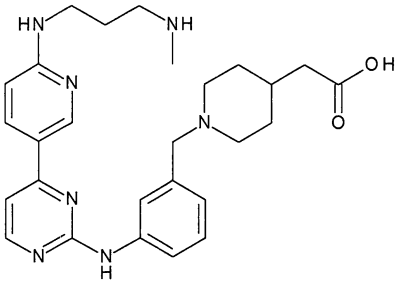
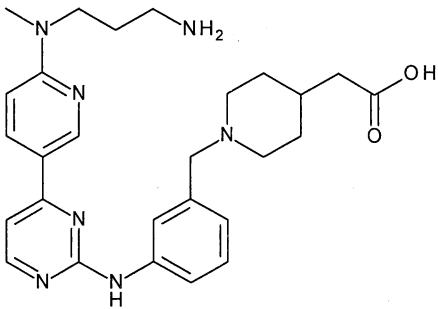
 Muối HCl Hợp chất trung gian 118 (từ hợp chất trung gian 117; được sử dụng cho hợp chất 49)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 121 (từ hợp chất trung gian 120; được sử dụng cho hợp chất 50)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 125 (từ hợp chất trung gian 124; được sử dụng cho hợp chất 51)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 128 (từ hợp chất trung gian 127; được sử dụng cho hợp chất 55)

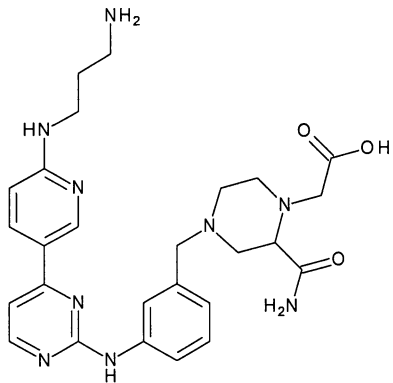
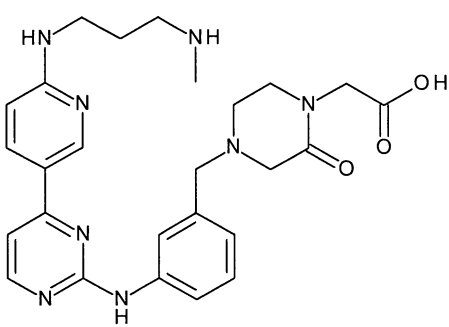
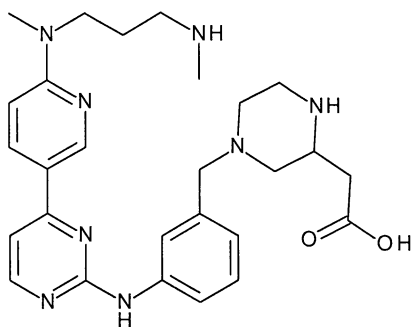
 Muối HCl Hợp chất trung gian 131 (từ hợp chất trung gian 130; được sử dụng cho hợp chất 56)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 133 (từ hợp chất trung gian 132; được sử dụng cho hợp chất 57)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 136 (từ hợp chất trung gian 135; được sử dụng cho hợp chất 58)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 11 (phương pháp điều chế khác cho A1.f) (từ hợp chất trung gian 140; được sử dụng cho hợp chất 1)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 145 (từ hợp chất trung gian 144; được sử dụng cho hợp chất 65)	 Muối HCl hợp chất trung gian 148 (từ hợp chất trung gian 147; được sử dụng cho hợp chất 66)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 165 (từ hợp chất trung gian 164; được sử dụng cho hợp chất 76)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 174 (từ hợp chất trung gian 173; được sử dụng cho hợp chất 80)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 198 (từ hợp chất trung gian 197; được sử dụng cho hợp chất 64; HCl 4M trong 1,4-dioxan được sử dụng, không bổ sung nước)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 200 (từ hợp chất trung gian 199; được sử dụng cho hợp chất 60)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 313 (từ hợp chất trung gian 312; được sử dụng cho hợp chất 76)	

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 152:

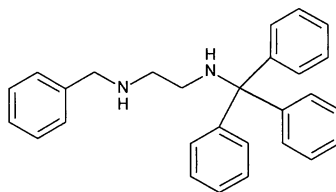
 Muối HCl Hợp chất trung gian 159 (từ hợp chất trung gian 158; được sử dụng cho hợp chất 70)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 161 (từ hợp chất trung gian 160; được sử dụng cho hợp chất 72)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 163 (từ hợp chất trung gian 162; được sử dụng cho hợp chất 74)	 Muối HCl hợp chất trung gian 166 (từ hợp chất trung gian 111; được sử dụng cho hợp chất 77)
 Muối HCl	 Muối HCl

Hợp chất trung gian 168 (từ hợp chất trung gian 167; được sử dụng cho hợp chất 78)	Hợp chất trung gian 170 (từ hợp chất trung gian 169; được sử dụng cho hợp chất 79)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 176 (từ hợp chất trung gian 175; được sử dụng cho hợp chất 81)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 181 (từ hợp chất trung gian 180; được sử dụng cho hợp chất 82)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 374 (từ hợp chất trung gian 369; được sử dụng cho hợp chất 124)	 HCl Hợp chất trung gian 375 (từ hợp chất trung gian 370; được sử dụng cho hợp chất 125)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 376 (từ hợp chất trung gian 371; được sử dụng cho hợp chất 126)	 HCl Muối Hợp chất trung gian 377 (từ hợp chất trung gian 372; được sử dụng cho hợp chất 127)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 378 (từ hợp chất trung gian 373; được sử dụng cho hợp chất 128)	

Ví dụ A10

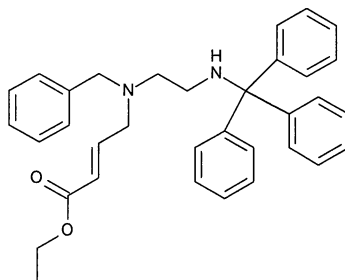
a) Điều chế hợp chất trung gian 153



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa triphenylmetyl clorua (27,9g, 0,1mmol) trong DCM (150mL) vào dung dịch đá lạnh chứa N-benzyl-1,2-etandiamin (15g, 0,1mmol) và Et₃N (10,5mL, 0,075mmol) trong DCM (20mL) trong 3 giờ. Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong một giờ nữa. Lọc sạch nguyên liệu không tan và

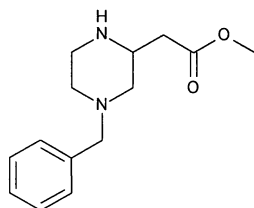
cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 20 đến 100%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 11,6g hợp chất trung gian 153 (30%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 154



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa etyl este của axit (E)-4-bromo-2-butenic (7,6g, 29,5mmol, độ tinh khiết 75%) trong DCM (200ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 153 (11,6g, 29,5mmol) và K_2CO_3 (8,17g, 59,1mmol) trong DCM (200mL) trong 3 giờ. Sau đó khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 20 đến 100%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 13,6g hợp chất trung gian 154.

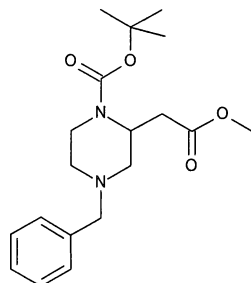
c) Điều chế hợp chất trung gian 155



Bổ sung axetyl clorua (32mL, 450mmol) vào MeOH (225mL) đồng thời làm lạnh bằng đá trong môi trường khí N_2 . Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch HCl 2M thu được trong MeOH vào hợp chất trung gian 154 (13,6g, 26,9mmol) và hồi lưu hỗn hợp trong 10 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô. Phân bố phần cặn giữa DCM (150mL) và Na_2CO_3 2M (250mL; dung dịch trong nước). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sau đó tinh chế dầu bằng sắc ký cột trên silica gel trước tiên rửa giải bằng DCM và

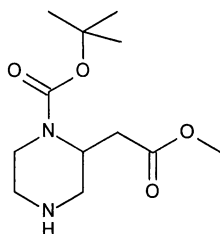
sau đó bằng MeOH 10% trong DCM. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 5,93g hợp chất trung gian 155 (88%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 156

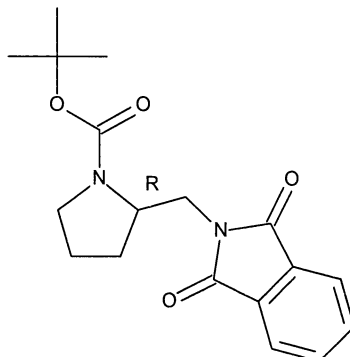


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa tert-butoxycarbonyl anhydrit (5,2g, 23,8mmol) trong DCM (50mL) vào hợp chất trung gian 155 (5,93g, 23,8mmol) đồng thời làm lạnh trong đá. Sau đó, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó tinh chế dầu thô thu được bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp của heptan/EtOAc (thể tích/thể tích) với tỷ lệ 8 đến 1. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 5,64g hợp chất trung gian 156 (68%).

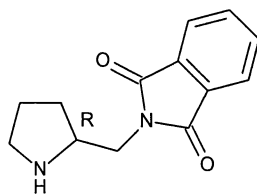
e) Điều chế hợp chất trung gian 157



Hydro hóa dung dịch chứa hợp chất trung gian 156 (5,64g, 16,2mmol) và Pd/C (10%) (0,56g) dưới dạng chất xúc tác trong MeOH (100mL) trong môi trường H₂ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Celite® và cô dịch lọc. Hiệu suất: 4,2g hợp chất trung gian 157 dưới dạng dầu trong (100%).

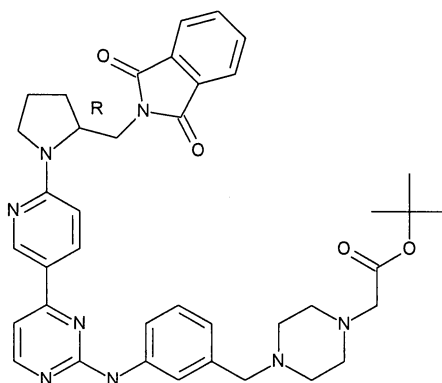
Ví dụ A11a) Điều chế hợp chất trung gian 63

Bổ sung từng giọt Diisopropylazodicarboxylat (3,5mL; 18mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa Boc-D-prolinol (3g; 15mmol), phthalimit (2,6g; 18mmol) và PPh_3 (6g; 18mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 0-5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ đã tách trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Kết tinh phần cặn từ Et_2O . Lọc sạch chất rắn và làm bay hơi dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45 μm 450 g MATREX). Pha động (75% heptan, 25% EtOAc). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 4,6g hợp chất trung gian 63 (93%).

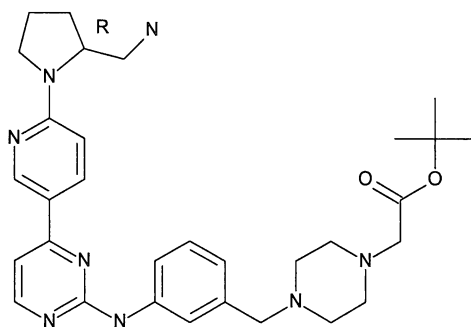
b) Điều chế hợp chất trung gian 64

Muối HCl

Khuấy hợp chất trung gian 63 (830mg; 2,5mmol) trong HCl 5M (10mL; trong nước) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng với Et_2O . Lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 494mg hợp chất trung gian 64.

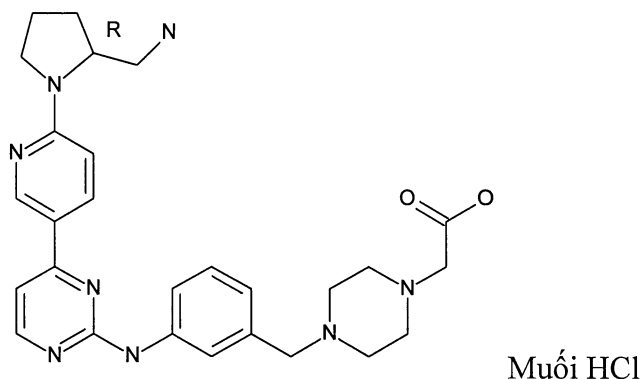
c) Điều chế hợp chất trung gian 65

Khuấy hợp chất trung gian 4 (224mg, 0,45mmol), hợp chất trung gian 64 (301mg) và Na_2CO_3 (239mg; 2,3mmol) trong DMSO (0,8mL) ở nhiệt độ 130°C trong 18 giờ. Bổ sung nước vào. Lọc sạch chất rắn và đưa vào DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (Sunfire Silica $5\mu\text{m}$ $150 \times 30,0$ mm). Pha động (Gradient từ 71% heptan, 1% MeOH, 28% EtOAc đến 0% Heptan, 20% MeOH, 80% EtOAc). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 128mg hợp chất trung gian 65.

d) Điều chế hợp chất trung gian 66

Bổ sung hydrazin monohydrat ($180\mu\text{L}$, 3,7mmol) vào huyền phù chứa hỗn hợp của hợp chất trung gian 65 (128mg, 0,19mmol) trong EtOH (3mL) và 1,4-dioxan (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Bổ sung nước vào và làm bay hơi dung môi hữu cơ. Chiết hỗn hợp trong nước hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và làm bay hơi. Hiệu suất: 83mg hợp chất trung gian 66 (80%).

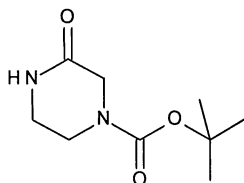
e) Điều chế hợp chất trung gian 67



Bổ sung HCl (37% trong H₂O) (62μL, 0,74mmol) và nước cất (0,8mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 66 (83mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Làm bay hơi dung dịch trong điều kiện áp suất giảm và cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen. Hiệu suất: 91mg hợp chất trung gian 67 dưới dạng bột màu vàng, được sử dụng như vậy mà không tinh chế thêm trong bước phản ứng tiếp theo (tổng hợp hợp chất 26).

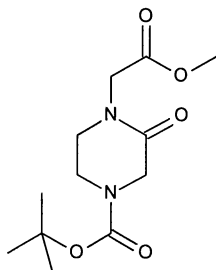
Ví dụ A12

a) Điều chế hợp chất trung gian 177



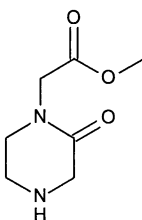
Hòa tan 2-Piperazinon (2,5g; 24,97mmol) trong DCM (55ml). Bổ sung từng giọt dung dịch chứa tert- butyloxycarbonyl anhydrit (5,45g, 24,97mmol) trong DCM (20mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và làm khô trong điều kiện chân không cao, ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn chứa hợp chất trung gian 177 (5,1g) được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

b) Điều chế hợp chất trung gian 178

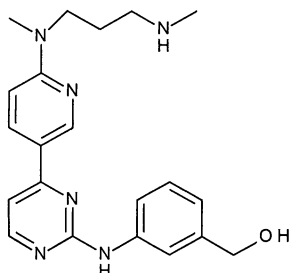


Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng) (0,24g; 5,99mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 177 (1g; 4,99mmol) trong DMF (8mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 10 phút. Bổ sung methyl bromoacetat (0,522mL; 5,49mmol) vào. Loại bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau đó, ngừng phản ứng bằng H₂O (2ml). Bổ sung dung dịch NaCl bão hòa trong nước (20mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (14ml). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 40% DCM và 60% DCM/MeOH 9/1, thể tích/thể tích. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,14g hợp chất trung gian 178 (84%).

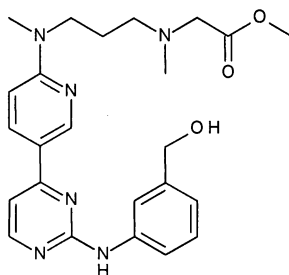
c) Điều chế hợp chất trung gian 179



Hòa tan hợp chất trung gian 178 (1,14g; 4,19mmol) trong HCl 4M trong 1,4-dioxan (10,5mL; 41,9mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung diethyl ete vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Lọc hỗn hợp. Làm khô sản phẩm rắn trong điều kiện chân không cao, ở nhiệt độ trong phòng. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM. Bổ sung nhựa trao đổi ion Amberlyst A-26 (OH) (q.s.) cho đến khi đạt pH bazơ và lắc hỗn hợp trong 20 phút. Lọc hỗn hợp và rửa nhựa trao đổi ion xen kẽ bằng DCM (3x 5mL) và MeOH (2x 5mL). Làm bay hơi các dung dịch sau khi kết hợp để thu được 0,498g hợp chất trung gian 179 (69%).

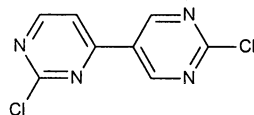
Ví dụ A13a) Điều chế hợp chất trung gian 182

Bổ sung *N*1,*N*3-dimetyl-1,3-propandiamin (9,05g; 88,55mmol) vào hợp chất trung gian 80 (5,54g; 17,71mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Khuấy phần cặn với NaOH 1M (25mL) trong 1 giờ. Lọc sạch sản phẩm rắn, rửa bằng H₂O (50ml) và làm khô trong điều kiện chân không cao, ở nhiệt độ trong phòng để thu được 5,95g hợp chất trung gian 182 (89%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 183

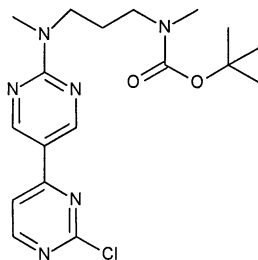
Tạo huyền phù hợp chất trung gian 182 (0,7g; 1,85mmol) trong hỗn hợp của CH₃CN (6mL) và DMF (2mL). Bổ sung lần lượt K₂CO₃ (0,282g; 2,04mmol) và metyl bromoaxetat (0,176mL; 1,85mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (30mL) và rửa bằng H₂O (15mL). Chiết lớp nước một lần nữa bằng EtOAc (30mL). Làm khô các lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của 100% DCM đến 30% DCM và 70% DCM/MeOH 9/1, thể tích/thể tích. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,512g hợp chất trung gian 183 (61%).

Ví dụ A14a) Điều chế hợp chất trung gian 186



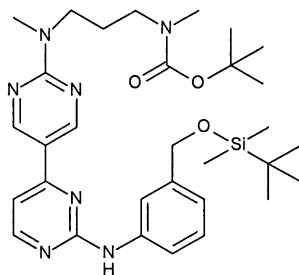
Bổ sung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,52g) và PPh_3 (3,93g) vào hỗn hợp của axit (2-clopyrimidin-5-yl)boronic (47,5g; 300mmol), 2,4-diclopyrimidin (49,16g; 330mmol), K_2CO_3 (124,2g), THF (720mL) và H_2O (750mL) trong môi trường khí N_2 . Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 50°C . Tách lớp hữu cơ ở nhiệt độ 50°C . Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: DCM). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 30g hợp chất trung gian 186 (44%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 187



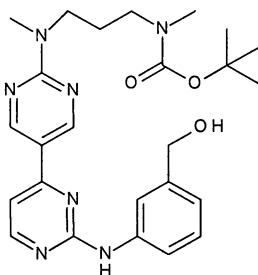
Bổ sung từng giọt $\text{N,N'$ -dimetyl-1,3-propandiamin (0,512mL; 4,096mmol) vào hợp chất trung gian 186 (500mg; 2,202mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung DCM (10mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonat (1,6g; 7,331mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với diisopropyl ete và lọc. Làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu trong mờ màu vàng. Tinh chế dầu thô bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh pha bình thường trên silica gel SF25-60g; chất rửa giải MeOH 2% trong DCM. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hiệu suất: 808mg hợp chất trung gian 187 ở dạng chất trong mờ màu vàng nhạt (93%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 188



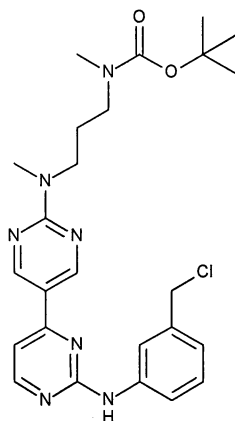
Bổ sung LiHMDS (1M trong THF) (0,2mL; 0,2mmol) vào dung dịch chứa tert-butyldimethylsilyl 3-aminobenzyl ete (30mg; 0,126mmol) trong THF (2,5mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung hợp chất trung gian 187 (24mg; 0,0611mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng trong nước axit và chiết bằng EtOAc. Cô các lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với toluen. Hiệu suất: 50mg hợp chất trung gian 188 ở dạng dầu màu đỏ sẫm mà được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

d) Điều chế hợp chất trung gian 189



Bổ sung axit axetic vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 188 (50mg; 0,053mmol) trong hỗn hợp của nước (0,45mL) và THF (0,45mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch trong nước NaOH 1M. Bổ sung EtOAc và nước vào hỗn hợp. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cao áp pha đảo trên Hyperprep C18 HS BDS, kích cỡ lỗ 100Å, cỡ hạt 8μm (Shandon). Pha động: Gradient từ 80% amonibicarbonat trong H₂O (0,25%) và 20% axetonitril, đến 40% amonibicarbonat trong H₂O (0,25%) và 60% axetonitril trong 40 phút. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 71mg hợp chất trung gian 189 dưới dạng chất rắn màu vàng.

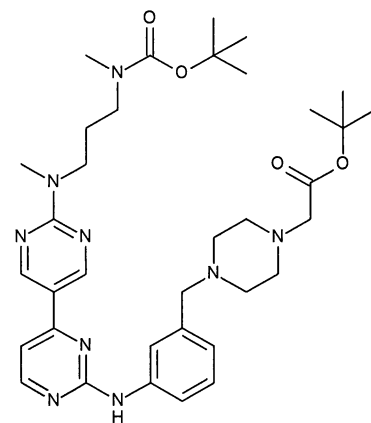
e) Điều chế hợp chất trung gian 190



Bổ sung từng giọt Metansulfonyl clorua (0,0573mL; 0,74mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 189 (71mg; 0,148mmol) và Et₃N (0,123mL; 0,888mmol) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, làm nguội hỗn hợp bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 10mg hợp chất trung gian 190 (9%).

Hợp chất trung gian 190 thu được cùng với dẫn xuất trong đó gốc clo được thay thế bằng gốc mesylat. Hợp chất trung gian 190 được sử dụng dưới dạng hỗn hợp (không được định lượng) trong bước phản ứng tiếp theo.

f) Điều chế hợp chất trung gian 191

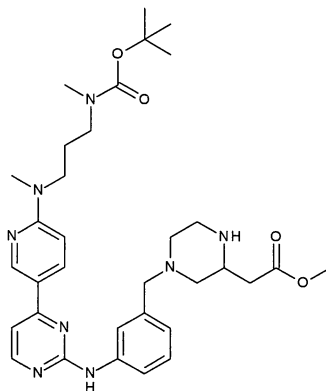


Khuấy dung dịch chứa tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (10mg; 0,0137mmol) và hợp chất trung gian 190 (11,277mg; 0,0546mmol) và Et₃N (0,00228mL; 0,0164mmol) trong DMF (0,13mL) ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ

bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 10mg hợp chất trung gian 191.

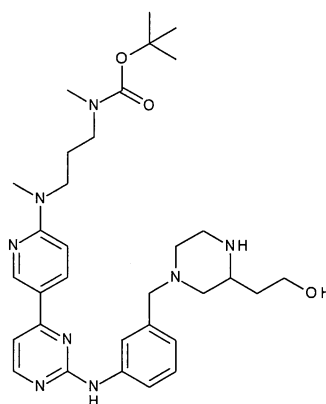
Ví dụ A15

a) Điều chế hợp chất trung gian 192



Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,575mL; 7,423mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 122 (1,91g; 3,711mmol) trong DCM (50mL) và Et_3N (5,159mL; 37,115mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó, bổ sung hợp chất trung gian 142 (2,828g) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó bổ sung nước vào, và chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng nước, làm khô (MgSO_4), lọc, và làm bay hơi dung môi. Phần cặn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. Hiệu suất: 3,05g hợp chất trung gian 192.

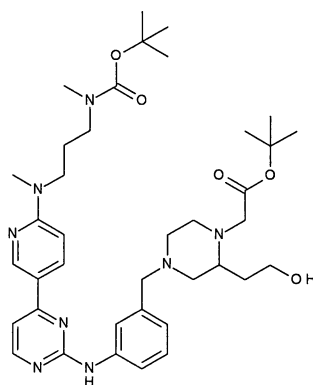
b) Điều chế hợp chất trung gian 193



Bổ sung LiBH_4 (1,422mL; 2,844mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 192 (2g; 1,422mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản

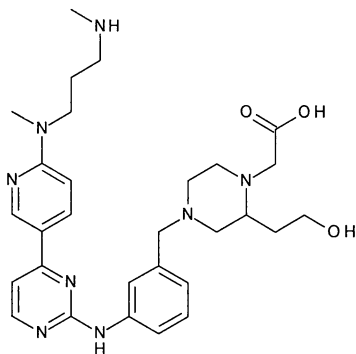
ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung MeOH (10mL) và nước (10mL) vào và chiết sản phẩm bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế trên cột SiO_2 (Grace Reveleris SRC, 80g, Si 40) trên hệ tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải, gradien: từ 100% DCM đến DCM 95%/MeOH 5%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 316mg hợp chất trung gian thô 193 (được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm).

c) Điều chế hợp chất trung gian 194



Bổ sung từng giọt Tert-butyl bromoacetat (0,0474mL; 0,321mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 193 (0,316g) và Na_2CO_3 (0,034g; 0,321mmol) trong DMF (134,933mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Sau đó, bổ sung nước và chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô (MgSO_4), lọc và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế trên cột SiO_2 (Grace Reveleris SRC, 80g, Si 40) trên hệ tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải, gradien: từ 100% DCM đến DCM 95%/MeOH 5%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 46mg hợp chất trung gian 194.

d) Điều chế hợp chất trung gian 195

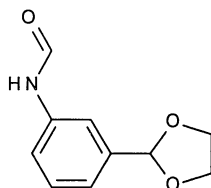


Muối HCl

Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan; 0,144mL; 0,574mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 194 (46mg; 0,0574mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 57mg hợp chất trung gian 195 (được sử dụng mà không tinh chế thêm để điều chế hợp chất 63).

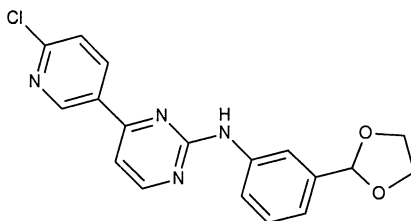
Ví dụ A16

a) Điều chế hợp chất trung gian 201



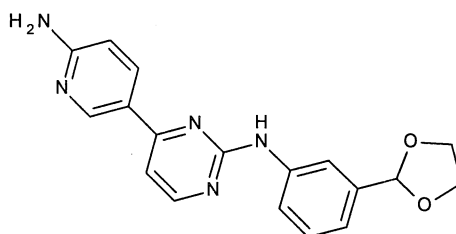
Bổ sung phenylformat (10,56mL; 96,86mmol) vào dung dịch 3-aminobenzaldehyt etylen axetal (8g; 48,43mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 40 phút. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45μm 400 g MATREX, pha động: 90% Heptan, 10% EtOAc). Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 9,3g hợp chất trung gian 201.

b) Điều chế hợp chất trung gian 202



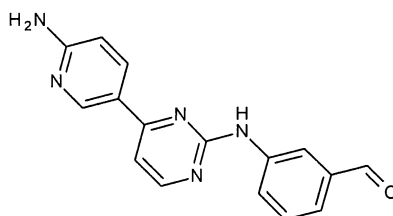
Bổ sung từng phần NaH (60% trong dầu) (955mg; 23,887mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 201 (3,85g; 19,906mmol) trong DMF (70mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau đó bổ sung 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (4,5g; 19,906mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung 22,2mL dung dịch 2N NaOH trong H₂O và 30mL MeOH vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước, chiết hai lần bằng DCM, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450g MATREX: Pha động 50% heptan, 50% EtOAc. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 4,06g hợp chất trung gian 202 (58%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 203



Bổ sung amoniac (50mL; ngưng tụ ở -78°C) vào hợp chất trung gian 202 (4g; 11,274mmol) trong THF (35mL) trong bình bịt kín. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C trong 15 giờ, dưới áp suất bằng 82 bar. Lọc sạch chất kết tủa và làm khô để thu được 2,4g hợp chất trung gian 203 dưới dạng chất rắn màu nâu (64%). Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,1/97/3. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,2g hợp chất trung gian 203 (32%).

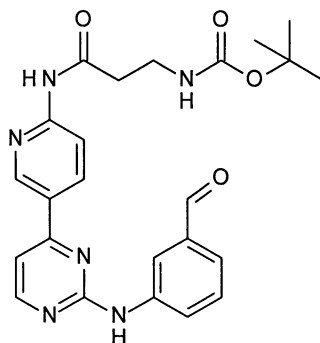
d) Điều chế hợp chất trung gian 204



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 203 (3,3g; 8,561mmol) và axit p-toluensulfonic (1,68g; 8,561mmol) trong axeton (50mL) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong

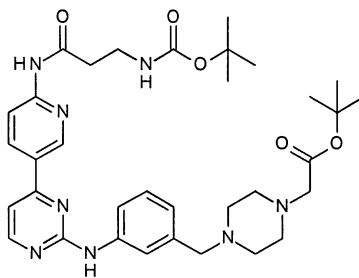
phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp với DCM và K_2CO_3 10% trong H_2O . Gạn lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 2,5g hợp chất trung gian 204 (100%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 205



Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 204 (2,5g; 8,582mmol), *N*-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]- β -alanin, (4,9g; 25,746mmol), HATU (9,8g; 25,746mmol), và Et_3N (8,4mL; 60,073mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và H_2O . Gạn lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: 98% DCM, 2% MeOH. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 6g hợp chất trung gian 205 (100%).

f) Điều chế hợp chất trung gian 206

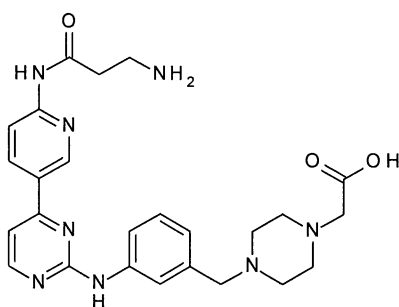


Thực hiện phản ứng trong thiết bị vi sóng (Biotage) trong ống bọt kín, (một kiểu 400W).

Bổ sung natri triaxetoxymorhydrit (1,7g, 7,823mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 205 (3,6g, 5,215mmol) và tert-butyl este của axit piperazin-1-axetic (2,1g, 10,43mmol) trong DCE (16mL) và DIPEA (1,8mL, 10,43mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Bổ sung nước, K_2CO_3 10% trong H_2O và DCM

vào. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3x). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μm 300g MERCK. Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/96/4. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 285mg hợp chất trung gian 206.

g) Điều chế hợp chất trung gian 207

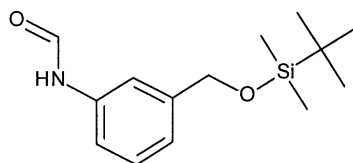


Muối TFA

Bổ sung TFA (6,6mL; 85,864mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 206 (270mg; 0,417mmol) trong DCM (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất trung gian 207 dưới dạng dầu màu nâu mà được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ A17

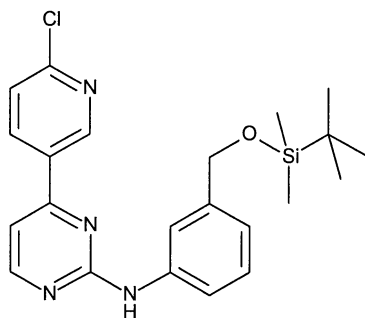
a) Điều chế hợp chất trung gian 208



Bổ sung phenyl format (10,6mL; 96,876mmol) vào dung dịch chứa 3-[[[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]methyl]anilin (Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(23), 7503-7511) (11,5g; 48,438mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μm 330 g. Pha động: 80% Heptan, 20% EtOAc. Gom các phần tinh khiết và loại bỏ dung môi trong chân không. Hiệu suất: 2,7g (21%) hợp chất trung gian 208, và 18,7g nguyên liệu không tinh khiết. Tinh chế nguyên liệu không tinh khiết này bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH

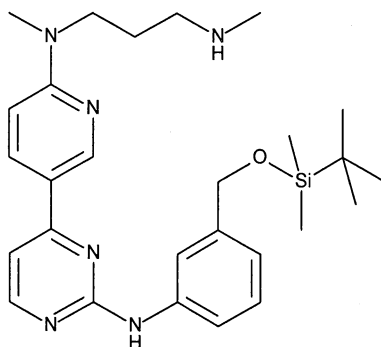
không theo quy tắc 20-45 μ m 450g MATREX. Pha động: 75% Heptan, 25% EtOAc. Gom các phần tinh khiết và loại bỏ dung môi trong chân không. Hiệu suất: 9,4g (73%) hợp chất trung gian 208.

b) Điều chế hợp chất trung gian 209



Thực hiện phản ứng 5 lần với các lượng tương tự của hợp chất trung gian 208 (10g; 37,675mmol). Bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (9g; 226,05mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 208 (50g; 188,375mmol) trong DMF (600mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút và sau đó bổ sung 2-clo-4-(6-Clopyridin-3-yl)pyrimidin (Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543) (42,6g; 188,375mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch trong nước NaOH 2N (60mL) và MeOH (80mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 1000 g DAVISIL. Pha động: 70% heptan, 30% EtOAc). Làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 61,7g hợp chất trung gian 209 (77%).

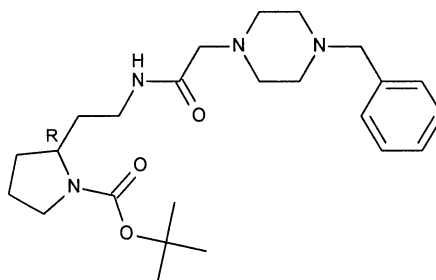
c) Điều chế hợp chất trung gian 311



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 209 (10g; 23,42mmol) và N,N'-dimethyl-1,3-propan diamin (11,8mL; 93,67mmol) ở nhiệt độ 135°C trong 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450 g MATREX. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 1/90/10. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 9,58g hợp chất trung gian 311.

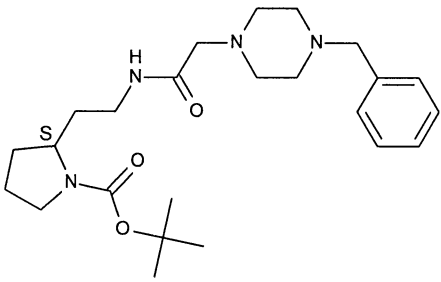
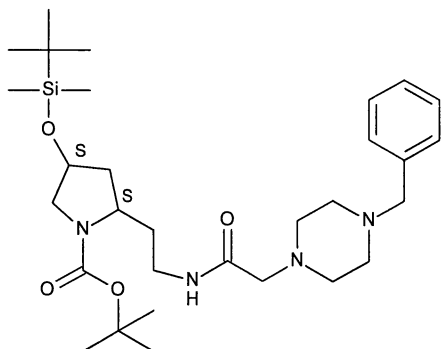
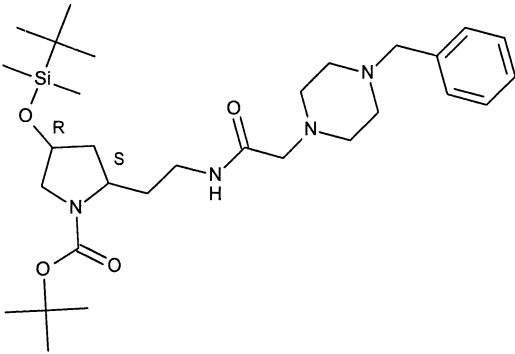
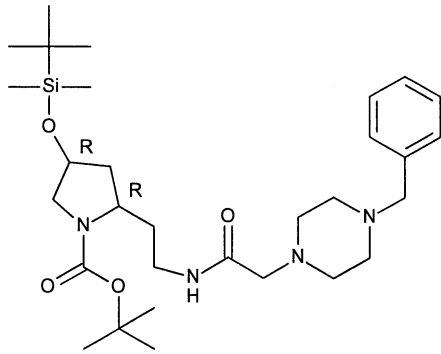
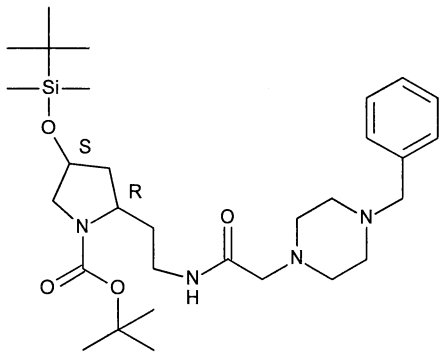
Ví dụ A18

a) Điều chế hợp chất trung gian 210



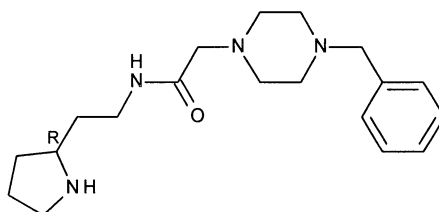
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (1mL; 12,74mmol) trong ACN (8mL) vào dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (2R)-2-(2-aminoethyl)-1-pyrrolidincarboxylat (2,1g; 9,80mmol) và Et₃N (2,7mL; 19,60mmol) trong ACN (24mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-Benzylpiperazin (5,1mL; 29,40mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450 g MATREX. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/95/5 Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn dạng dầu (màu nâu) bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450 g MATREX. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/95/5. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 3,2g hợp chất trung gian 210 (76%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 210:

 Hợp chất trung gian 217 (từ S)-2-(aminoethyl)-1-N-boc-pyrolidin và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 218)	 Hợp chất trung gian 225 (từ hợp chất trung gian 224 và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 226)
 Hợp chất trung gian 237 (từ hợp chất trung gian 236 và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 238)	 Hợp chất trung gian 245 (từ <i>tert</i>-butyl (2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(2-aminoethyl)-4-[(<i>tert</i>-butyldimethyl-silyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat (WO2010138666) và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 246)
 Hợp chất trung gian 279 (từ <i>tert</i>-butyl 2-	

Hợp chất trung gian 258 (từ hợp chất trung gian 257 và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 259)	(2-aminoethyl)-1-pyrolidincarboxylat và 1-benzylpiperazin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 280)
---	--

b) Điều chế hợp chất trung gian 211

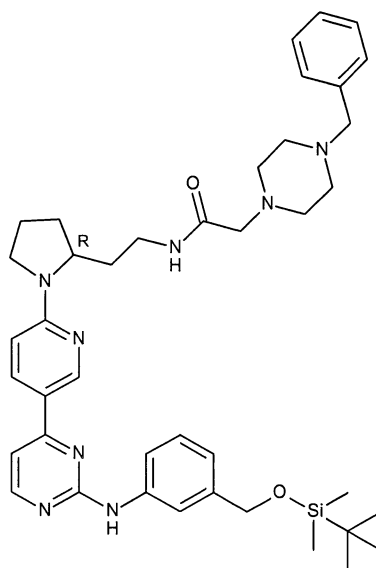


Bổ sung TFA (11mL; 145,85mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 210 (3,14g; 7,29mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung thêm TFA (30 đương lượng; 16,3mL; 218,77mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước và K₂CO₃ rắn vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM, tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cực bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica 15-40μm, 80 g. Pha động: Gradient từ DCM, MeOH, NH₄OH 95/5/0,1 đến DCM, MeOH, NH₄OH 90/10/0,1. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,9g hợp chất trung gian 211 (79%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 211:

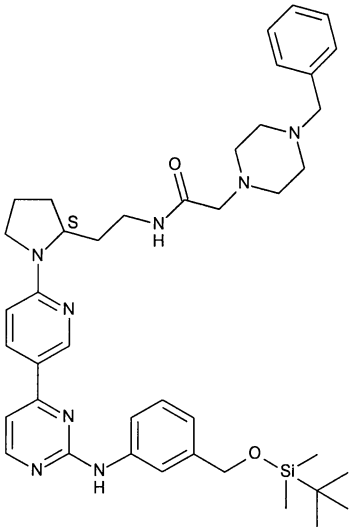
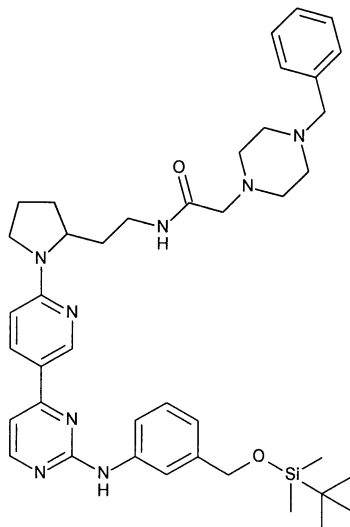
Hợp chất trung gian 218 (từ hợp chất trung gian 217; được sử dụng cho hợp chất trung gian 219)	Hợp chất trung gian 280 (từ hợp chất trung gian 279; được sử dụng cho hợp chất trung gian 281)
---	---

c) Điều chế hợp chất trung gian 212

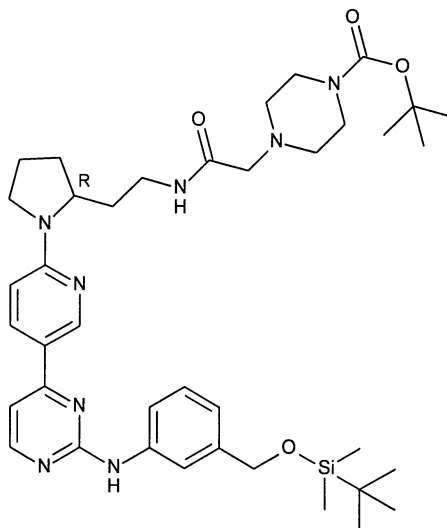


Khuấy dung dịch chứa hợp chất trung gian 209 (500mg; 1,17mmol), hợp chất trung gian 211 (697mg; 2,11mmol) và K_2CO_3 (809mg; 5,86mmol) trong DMF (800 μ L) ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Bổ sung nước và DCM vào. Tách lớp hữu cơ làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: 40% heptan, MeOH 10%, 50% EtOAc. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: 40% heptan, MeOH 10%, 50% EtOAc. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 637mg hợp chất trung gian 212 (75%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 212:

 Hợp chất trung gian 219 (từ hợp chất trung gian 218 và hợp chất trung gian 209; được sử dụng cho hợp chất trung gian 220)	 Hợp chất trung gian 281 (từ hợp chất trung gian 280 và hợp chất trung gian 209; được sử dụng cho hợp chất trung gian 282)
--	---

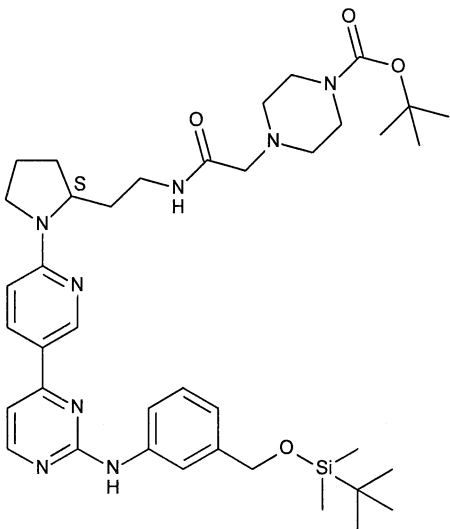
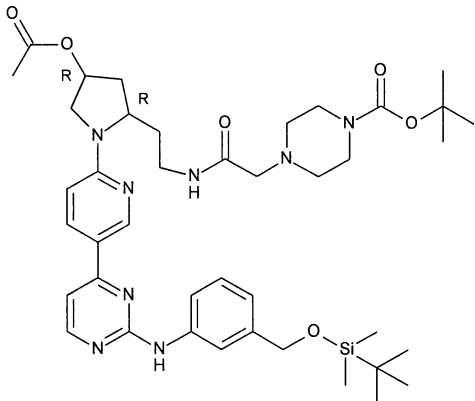
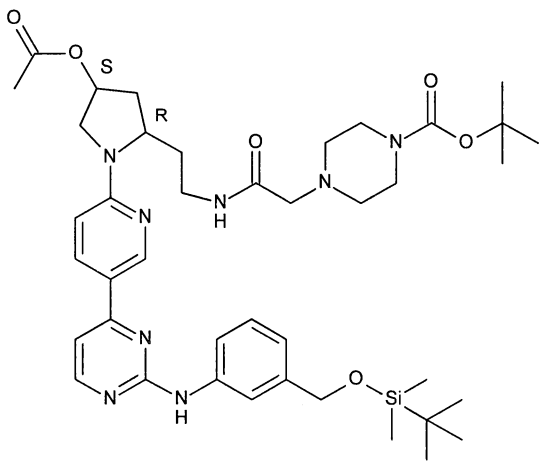
d-1) Điều chế hợp chất trung gian 213

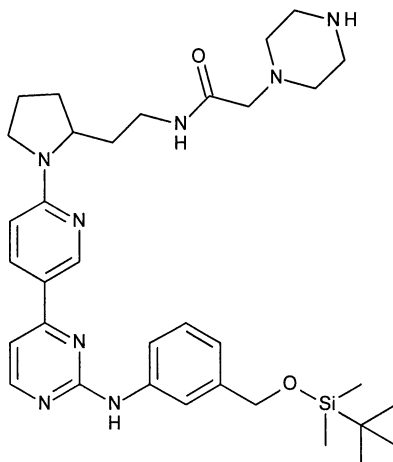


Hydro hóa huyền phù chứa hợp chất trung gian 212 (633mg; 0,88mmol), tert-butyloxycarbonyl anhydrit (230mg; 1,05mmol) và Pd/C (10%) dưới dạng chất xúc tác (63mg) trong MeOH (6,5mL) trong môi trường H₂ bằng 5 bar ở nhiệt độ 50°C trong bình bịt kín trong 12 giờ. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite®. Rửa Celite® bằng hỗn hợp của DCM/MeOH (3x). Làm bay hơi dịch lọc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều

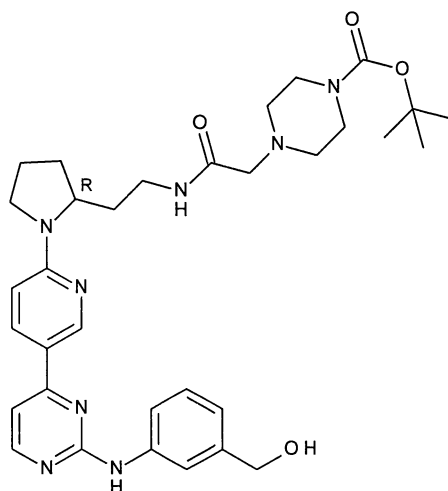
chế trên Silica 15-40 μ m, 30 g. Pha động: Gradient từ DCM, MeOH, NH₄OH 99/1/0,1 đến DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0,1. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 298mg hợp chất trung gian 213 dưới dạng dầu màu vàng (46%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 213:

 Hợp chất trung gian 220 (từ hợp chất trung gian 219; được sử dụng cho hợp chất trung gian 221)	 Hợp chất trung gian 249 (từ hợp chất trung gian 248; được sử dụng cho hợp chất trung gian 250)
 Hợp chất trung gian 263 (từ hợp chất trung gian 262; được sử dụng cho hợp chất trung gian 264)	

d-2) Điều chế hợp chất trung gian 282

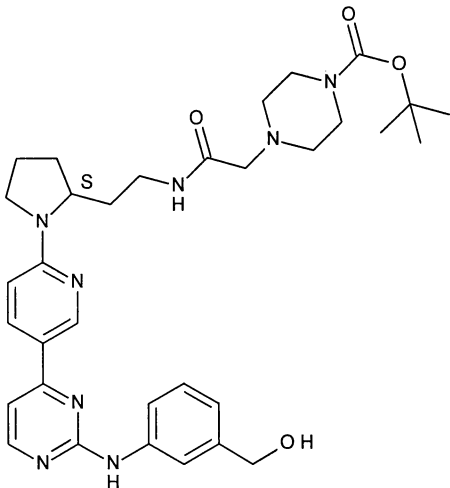
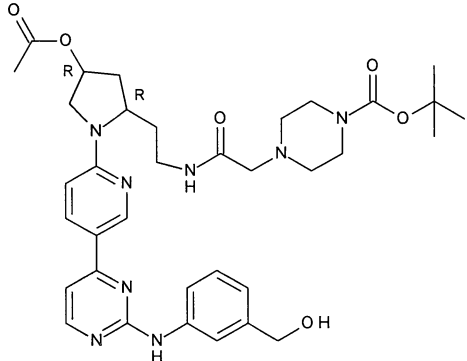
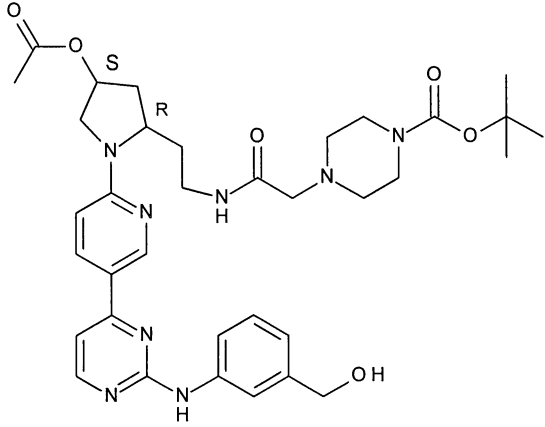
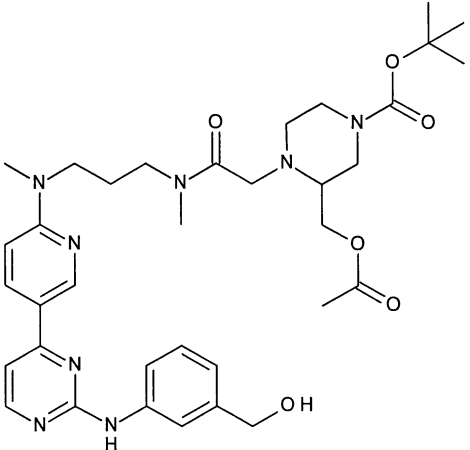
Hydro hóa huyền phù chứa hợp chất trung gian 281 (520mg; 0,72mmol) và Pd/C (10%) dưới dạng chất xúc tác (50mg) trong MeOH (10mL) ở nhiệt độ 50°C dưới áp suất 5 bar của môi trường H₂ trong bình bịt kín trong 12 giờ. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite®. Rửa Celite® bằng hỗn hợp của DCM/MeOH (3x). Làm bay hơi dịch lọc để thu được 472mg hợp chất trung gian 282 (dạng dầu).

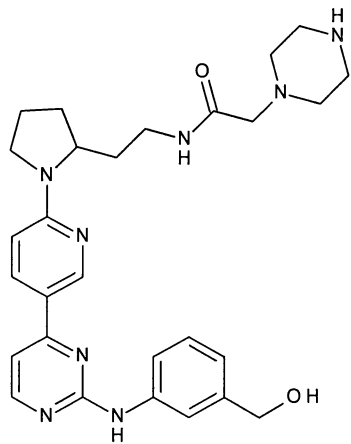
e) Điều chế hợp chất trung gian 214

Bổ sung từng giọt Tetrabutylamoni florua 1M (0,80mL; 0,80mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 213 (292mg; 0,40mmol) trong THF (5,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước và làm bay hơi dung môi hữu cơ. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều

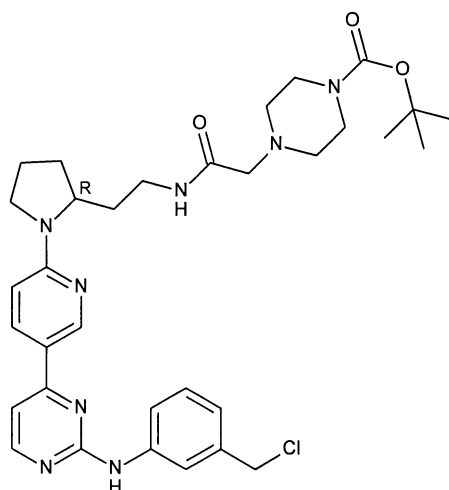
chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 24 g. Pha động: từ DCM, MeOH, NH₄OH 98/2/0,1 đến DCM, MeOH, NH₄OH 96/4/0,1). Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 191mg hợp chất trung gian 214 dưới dạng dầu màu vàng (78%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 214:

 Hợp chất trung gian 221 (từ hợp chất trung gian 220; được sử dụng cho hợp chất trung gian 222)	 Hợp chất trung gian 250 (từ hợp chất trung gian 249; được sử dụng cho hợp chất trung gian 251)
 Hợp chất trung gian 264 (từ hợp chất trung gian 263; được sử dụng cho hợp chất trung gian 265)	 Hợp chất trung gian 276 (từ hợp chất trung gian 275; được sử dụng cho hợp chất trung gian 277)

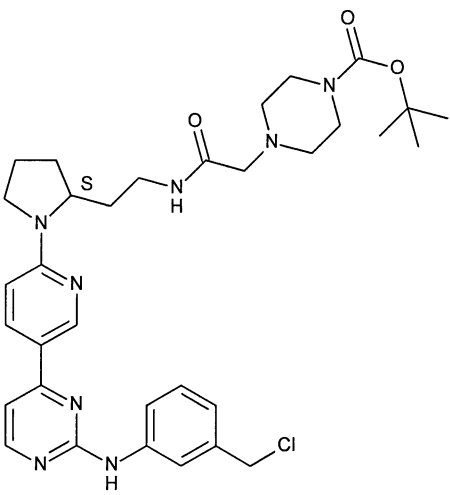
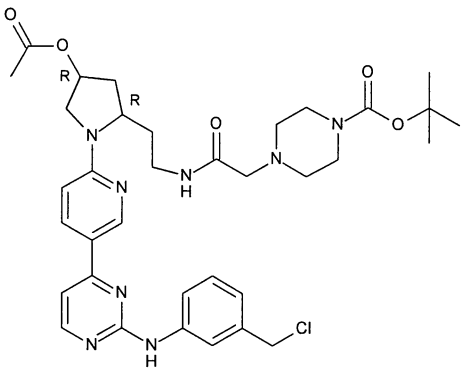
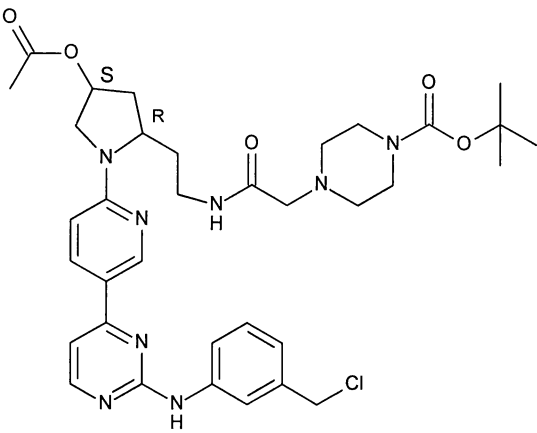
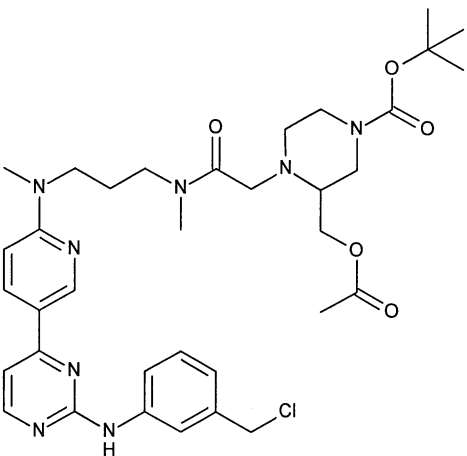
 Hợp chất trung gian 283 (từ hợp chất trung gian 282; được sử dụng cho hợp chất trung gian 284)	
---	--

f) Điều chế hợp chất trung gian 215



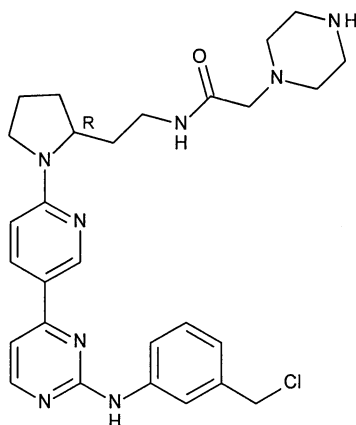
Bổ sung từng giọt Metansulfonyl clorua (117 μ L; 1,52mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 214 (187mg; 0,30mmol) và DIPEA (265 μ L; 1,52mmol) trong DCM (7,3mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 303mg hợp chất trung gian 215 dưới dạng dầu màu cam mà được sử dụng như vậy mà không cần sự tinh chế bất kỳ trong bước phản ứng tiếp theo.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 215:

 Hợp chất trung gian 222 (từ hợp chất trung gian 221; được sử dụng cho hợp chất trung gian 223)	 Hợp chất trung gian 251 (từ hợp chất trung gian 250; được sử dụng cho hợp chất trung gian 252)
 Hợp chất trung gian 265 (từ hợp chất trung gian 264; được sử dụng cho hợp chất trung gian 266)	 Hợp chất trung gian 277 (từ hợp chất trung gian 276; được sử dụng cho hợp chất trung gian 278)

Hợp chất trung gian 215, 222, 251, 277 và 265 thu được cùng với dẫn xuất của các hợp chất này, trong đó gốc clo được thay thế bằng gốc mesylat. Các hợp chất trung gian này được sử dụng dưới dạng hỗn hợp (không được định lượng) trong bước phản ứng tiếp theo.

g-1) Điều chế hợp chất trung gian 216

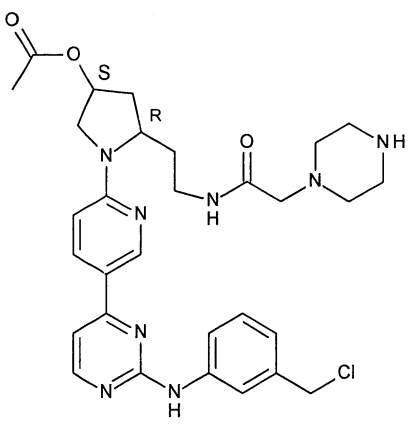
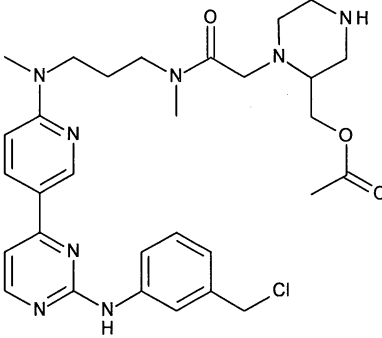


Muối TFA

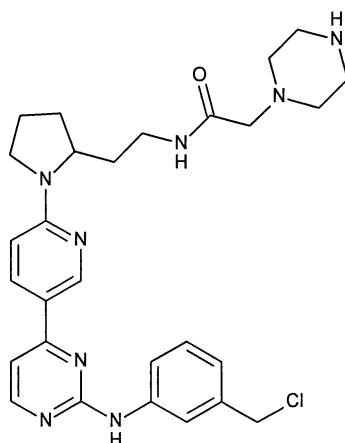
Bổ sung từng giọt axit trifloaxetic (3mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 215 (303mg; thô) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi. Đưa phần cặn vào DCM và làm bay hơi dung môi (lặp lại 3 lần). Hiệu suất: 600mg hợp chất trung gian 216 dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng như vậy mà không cần sự tinh chế bất kỳ trong bước phản ứng tiếp theo (tổng hợp hợp chất 86).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 216:

Muối TFA Hợp chất trung gian 223 (từ hợp chất trung gian 222; được sử dụng cho hợp chất 88)	Muối TFA Hợp chất trung gian 252 (từ hợp chất trung gian 251; được sử dụng cho hợp chất trung gian 253)
--	--

 TFA Muối Hợp chất trung gian 266 (từ hợp chất trung gian 265; được sử dụng cho hợp chất trung gian 267)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 278 (từ hợp chất trung gian 277; được sử dụng cho hợp chất 93)
--	--

g-2) Điều chế hợp chất trung gian 284

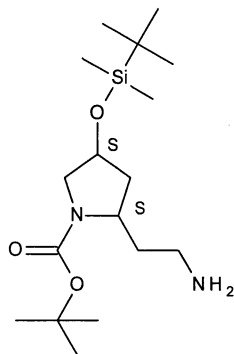


Muối HCl

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (1,65mL; 22,55mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 283 (233mg; 0,45mmol) trong DCE (54mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô để thu được 387mg hợp chất trung gian 284 (được sử dụng để tổng hợp hợp chất 87).

Ví dụ A19

a) Điều chế hợp chất trung gian 224

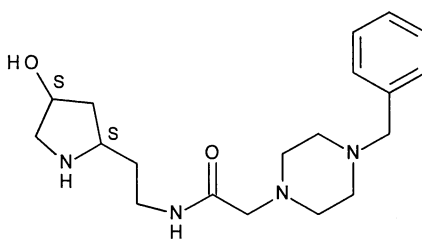


Hydro hóa huyền phù chứa 1,1-dimetyletyl (2S,4S)-2-(xyanometyl)-4-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oxy]-1-pyrrolidincarboxylat (WO/2009026197) (4,59g; 13,48mmol), Raney niken dưới dạng chất xúc tác (4,8g) và Et₃N (3,75mL; 26,96mmol) trong MeOH (25mL) qua đêm trong môi trường H₂ có áp suất 3,5 bar ở nhiệt độ trong phòng trong bình bịt kín. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite®. Rửa Celite® bằng DCM và MeOH (3x). Làm bay hơi dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45μm 450 g MATREX. Pha động NH₄OH, DCM, MeOH 0,6/90/10. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 2,65g hợp chất trung gian 224 (57%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 225

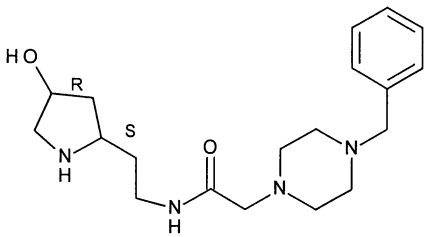
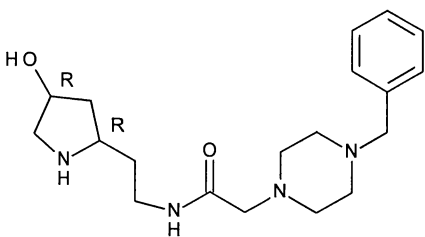
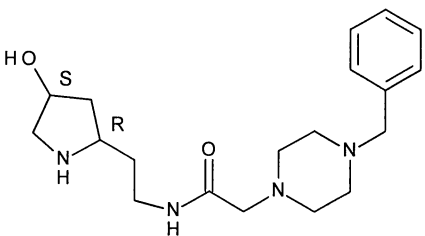
Xem trong bảng của Ví dụ A18.a

c) Điều chế hợp chất trung gian 226

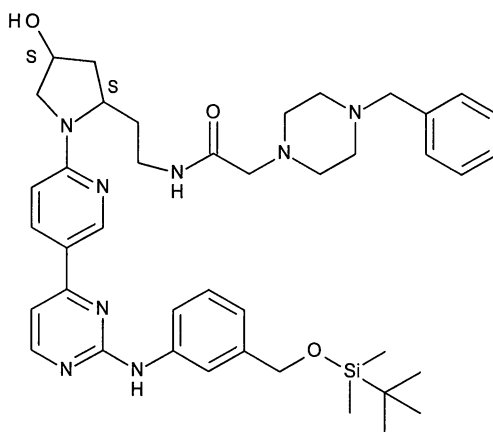


Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 225 (2,47g; 4,404mmol) trong HCl 5 M (17,6mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diisopropylete. Lọc sạch chất kết tủa (màu nâu) và hòa tan trong hỗn hợp DCM/MeOH. Làm bay hơi dung dịch (35°C) để thu được 2g hợp chất trung gian 226.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 226:

 Hợp chất trung gian 238 (từ hợp chất trung gian 237; được sử dụng cho hợp chất trung gian 238)	 Hợp chất trung gian 246 (từ hợp chất trung gian 245; được sử dụng cho hợp chất trung gian 247)
 Hợp chất trung gian 259 (từ hợp chất trung gian 258; được sử dụng cho hợp chất trung gian 261)	

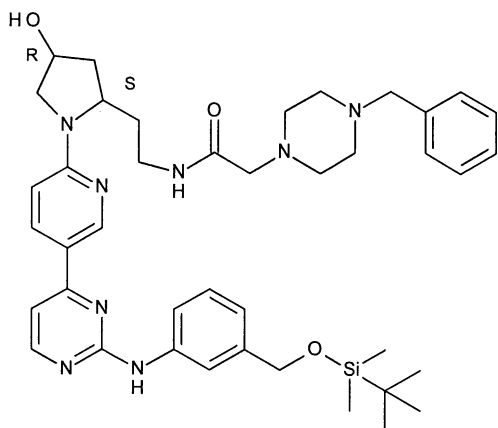
d) Điều chế hợp chất trung gian 227



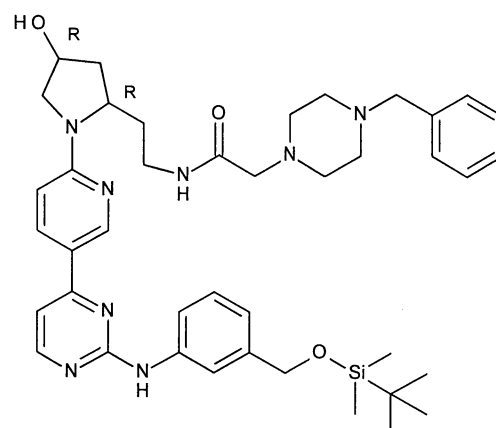
Khuấy huyền phù chứa hợp chất trung gian 226 (1,9g; 5,045mmol), Na_2CO_3 (1,7g; 16,144mmol) trong DMSO (3,8mL) ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Sau đó bổ sung hợp chất trung gian 209 (862mg; 2,018mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 130°C trong 18 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM,

làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μm 300 g MERCK. Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/95/5. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 1g hợp chất trung gian 227 (67%).

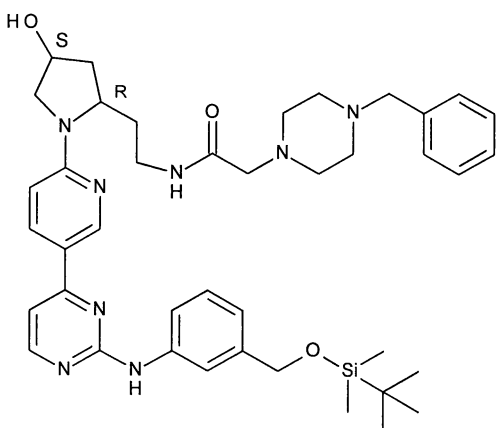
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 227:



Hợp chất trung gian 239 (từ hợp chất trung gian 238; được sử dụng cho hợp chất trung gian 240)

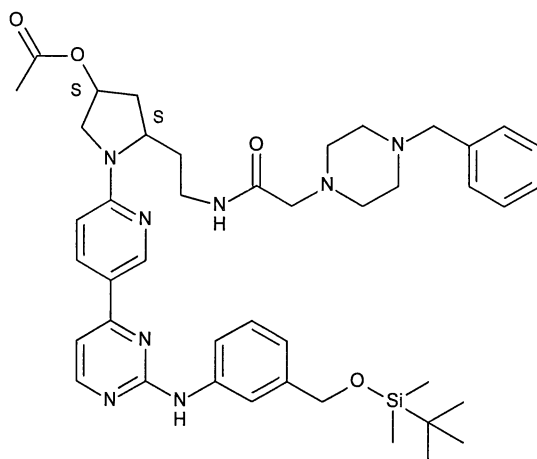


Hợp chất trung gian 247 (từ hợp chất trung gian 246; được sử dụng cho hợp chất trung gian 248)



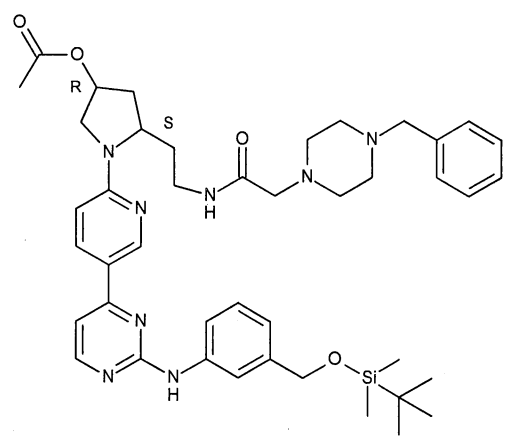
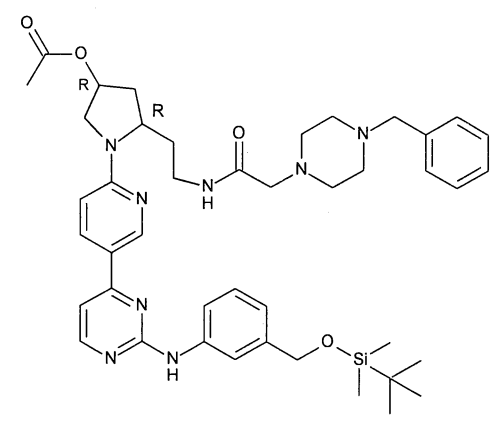
Hợp chất trung gian 261 (từ hợp chất trung gian 259; được sử dụng cho hợp chất trung gian 262)

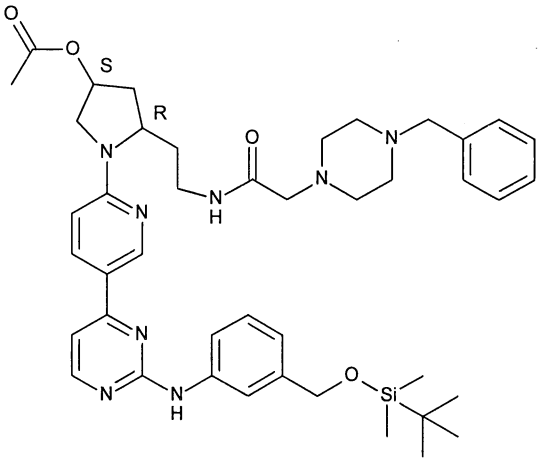
e) Điều chế hợp chất trung gian 228



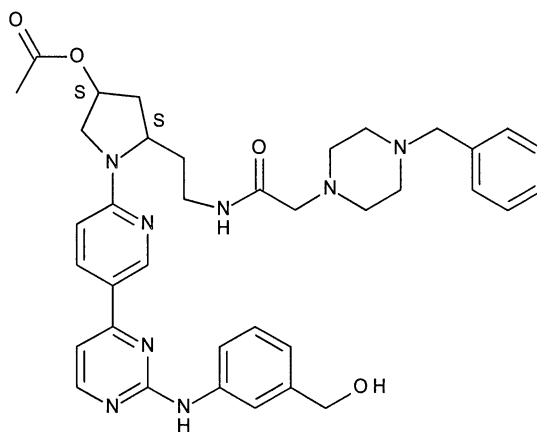
Bổ sung axetic anhydrit (192 μ L; 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 227 (1g; 1,4mmol), pyridin (164 μ L; 2mmol) và 4-dimetylaminopyridin (17mg; 0,14mmol) trong DCM (2,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM (2 x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên (Silica ổn định 5 μm 150 x 30,0 mm). Pha động: Gradient từ NH_4OH , DCM, MeOH 0/100/0 đến NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/95/5. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 492mg hợp chất trung gian 228 (46%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 228:

 Hợp chất trung gian 240 (từ hợp chất trung gian 239; được sử dụng cho hợp chất trung gian 241)	 Hợp chất trung gian 248 (từ hợp chất trung gian 247; được sử dụng cho hợp chất trung gian 249)
---	--

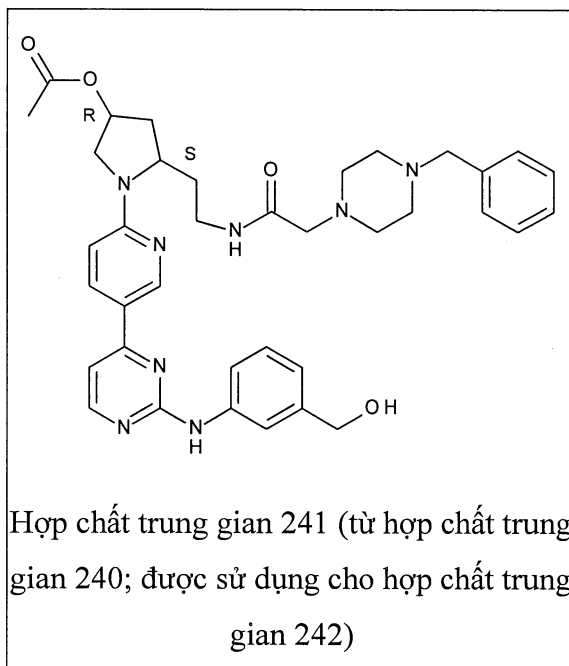
 Hợp chất trung gian 262 (từ hợp chất trung gian 261; được sử dụng cho hợp chất trung gian 263)	
---	--

f) Điều chế hợp chất trung gian 229

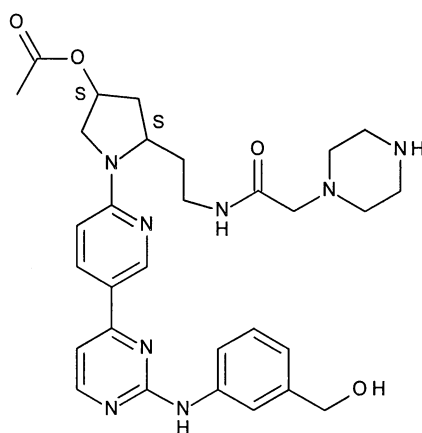


Bổ sung từng giọt Tetrabutylamoni florua 1M (1,3mL; 1,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 228 (492mg; 0,63mmol) trong THF (8mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước và dung dịch trong nước NH₄Cl 10% vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica ổn định 5μm 150 x 30,0mm. Pha động: Gradient từ NH₄OH, DCM, MeOH 0/100/0 đến % NH₄OH, DCM, MeOH 0,7/90/10. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 476mg hợp chất trung gian 229.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 229:

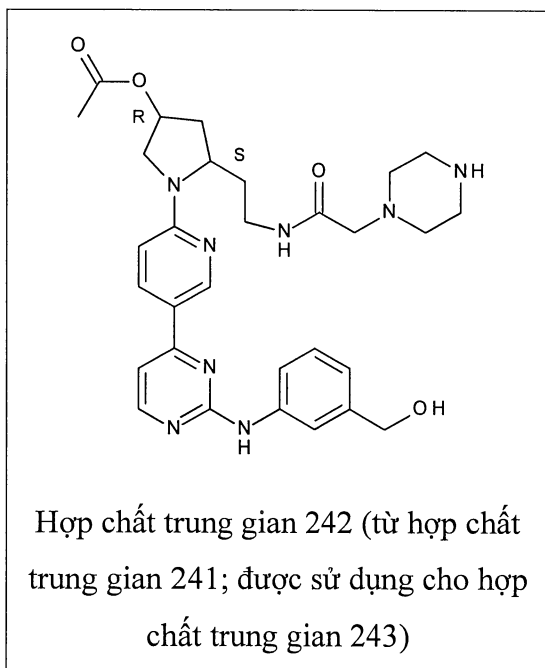


g) Điều chế hợp chất trung gian 230

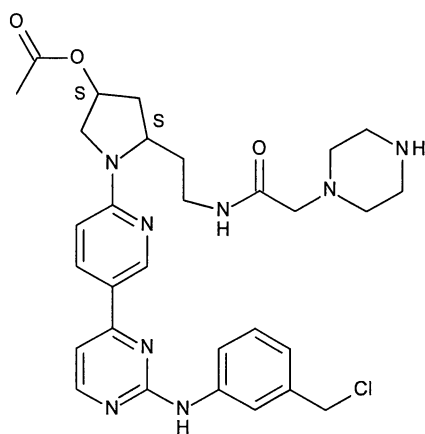


Hydro hóa huyền phù chứa hợp chất trung gian 229 (476mg; 0,72mmol) và Pd/C (10%) dưới dạng chất xúc tác (50mg) trong MeOH (15mL) trong môi trường H₂ bằng 4 bar ở nhiệt độ 30°C trong bình bịt kín trong 12 giờ. Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite®. Rửa Celite® bằng hỗn hợp của DCM/MeOH (3x). Làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 398mg hợp chất trung gian 230.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 230:



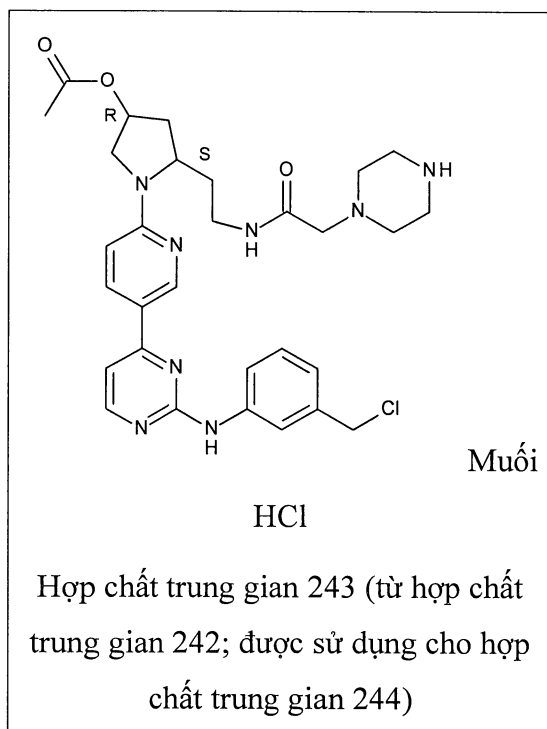
h) Điều chế hợp chất trung gian 231



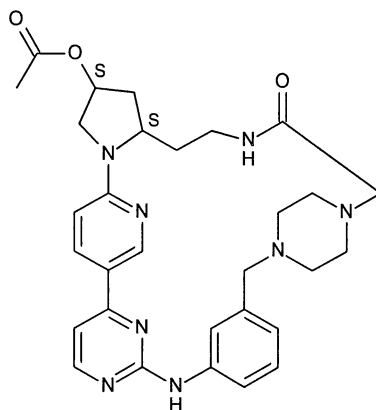
Muối HCl

Bổ sung từng giọt Thionyl clorua (2mL; 28mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 230 (350mg; 0,56mmol) trong DCE (80mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô. Hiệu suất: 393mg hợp chất trung gian 231 được sử dụng như vậy mà không cần sự tinh chế bất kỳ trong bước phản ứng tiếp theo.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 231:

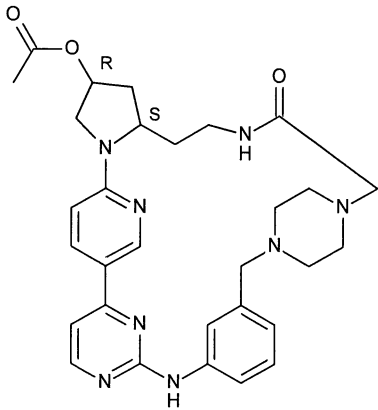
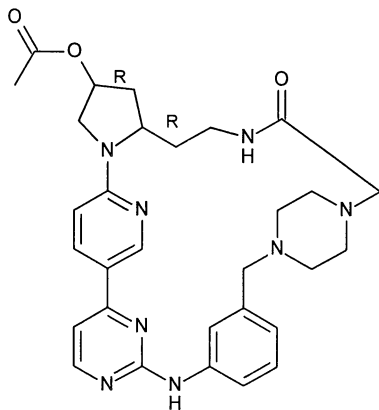
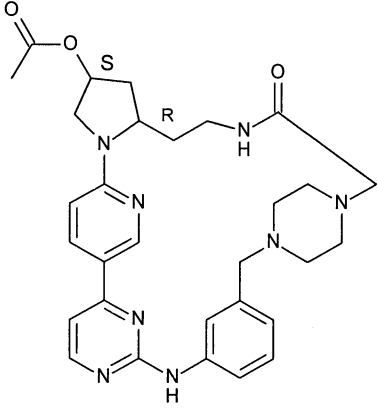


i) Điều chế hợp chất trung gian 232



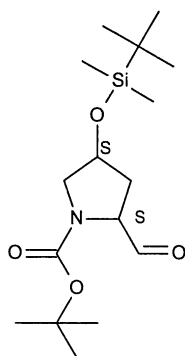
Bổ sung K_2CO_3 (1,7g; 12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 231 (393mg) trong DMF (130mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $50^\circ C$ trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi. Đưa phần cặn vào nước, chiết hai lần bằng DCM, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên $15-40\mu m$ bất thường 30 g Merck. Pha động: $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0,3/97/3. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 110mg hợp chất trung gian 232.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 232:

 Hợp chất trung gian 244 (từ hợp chất trung gian 243; được sử dụng cho hợp chất 90)	 Hợp chất trung gian 253 (từ hợp chất trung gian 252; được sử dụng cho hợp chất 91)
 Hợp chất trung gian 267 (từ hợp chất trung gian 266; được sử dụng cho hợp chất 96)	

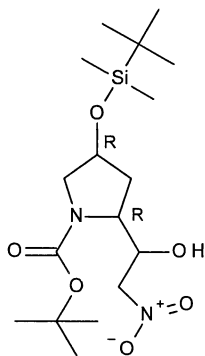
Ví dụ A20

a-1) Điều chế hợp chất trung gian 260



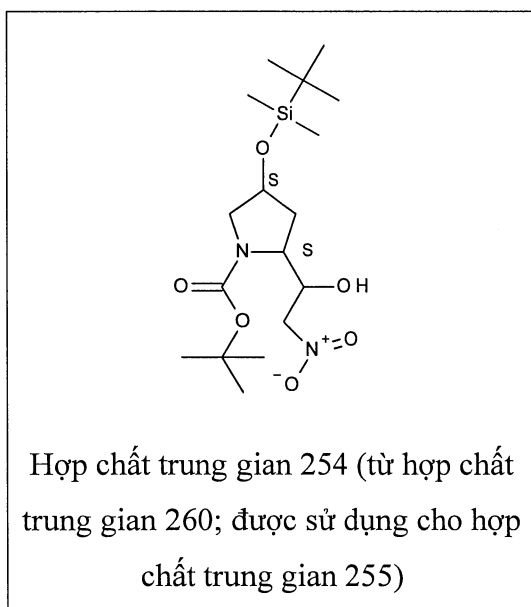
Bổ sung lithi borohydrit (69mL; 138mmol; 2M trong THF) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(1,1-dimethyletyl) 2-metyl este của axit (2*S*,4*S*)-4-[[1-(1,1-dimethyletyl)dimethylsilyl]oxy]-1,2-pyrolidindicarboxylic (32g, 89mmol) trong THF (58mL) ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Bổ sung đá vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x). Rửa các lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng dung dịch trong nước NH₄Cl 10%, làm khô (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn (29,8g) trong DMSO (27mL) và DCM (123mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N₂. Bổ sung Et₃N (21,5mL; 154,59mmol) và sau đó pyridin lưu huỳnh trioxit (48-50%) (19,7g; 123,67mmol) vào dung dịch đã khuấy trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Bổ sung EtOAc vào. Trước tiên rửa hỗn hợp bằng HCl 0,5N và sau đó là bằng nước muối. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp. Lấy phần cặn trong Et₂O/heptan 70/30, rửa lần lượt bằng HCl 1M và nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 9,76g hợp chất trung gian 260 dưới dạng dầu không màu được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo (điều chế hợp chất trung gian 254).

a-2) Điều chế hợp chất trung gian 233

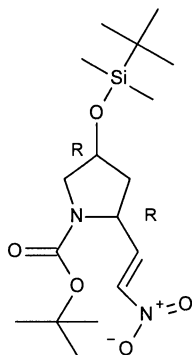


Bổ sung từng giọt Et_3N (1,9mL; 13,4mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1,1-dimethylethyl este của axit (2*R*,4*R*)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-formyl-1-pyrrolidincarboxylic (4,4g; 13,4mmol) (Bioorganic & Medicinal Chemistry 10 (2002) 1595–1610) trong nitrometan (22mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong toluen và làm bay hơi ba lần để thu được 5,2g hợp chất trung gian 233 được sử dụng như vậy mà không cần sự tinh chế bất kỳ trong bước phản ứng tiếp theo.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 233:



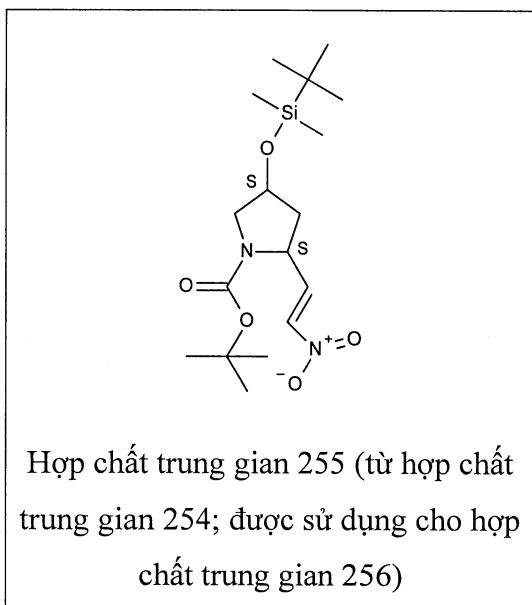
b) Điều chế hợp chất trung gian 234



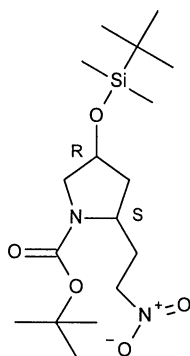
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa SOCl_2 (1,3mL; 17mmol) trong DCM (20mL) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 233 (5,2g) và Et_3N (7,4mL; 53mmol)

trong DCM (65mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút nữa. Làm bay hơi dung môi. Đưa phần cặn vào Heptan/EtOAc (70/30). Lọc sạch chất kết tủa và làm bay hơi dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μm 450 g MATREX). Pha động: 70% Heptan, 30% EtOAc. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 3,1g hợp chất trung gian 234.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 234:



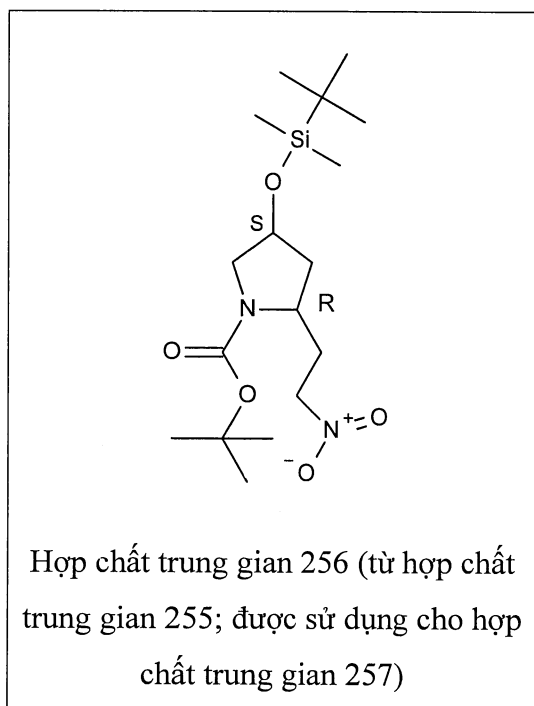
c) Điều chế hợp chất trung gian 235



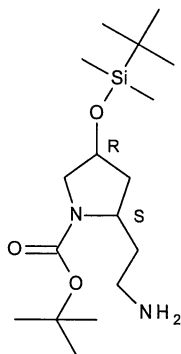
Bổ sung nước cất (25mL) vào huyền phù chứa NaBH_4 (1,6g; 41,6mmol) trong THF (150mL) ở nhiệt độ -20°C trong môi trường N_2 . Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 234 (3,1g; 8,3mmol) trong THF (26mL) ở nhiệt độ -20°C trong 30

phút. Sau 30 phút nữa, dừng cẩn thận phản ứng lạnh bằng HCl 1N trong H₂O (30mL). Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc. Tinh chế dung dịch bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: 85% heptan, 15% EtOAc). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 2,4g hợp chất trung gian 235 (77%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 235:



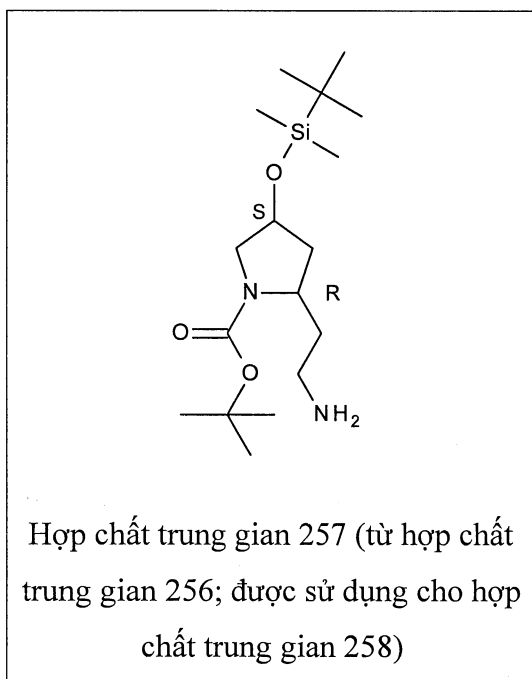
d) Điều chế hợp chất trung gian 236



Hydro hóa huyền phù chứa hợp chất trung gian 235 (2,4g; 6,4mmol) và Raney niken dưới dạng chất xúc tác (2,2g) trong EtOH (22mL) trong môi trường H₂ có áp suất 3,5 bar ở nhiệt độ trong phòng trong bình bịt kín. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ.

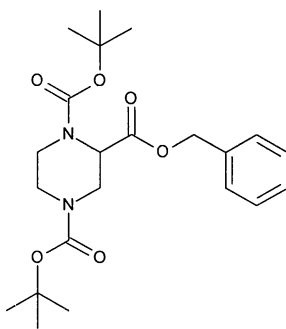
Lọc sạch chất xúc tác trên tấm Celite®. Rửa Celite® bằng DCM và MeOH. Làm bay hơi dịch lọc để thu được 2,28g hợp chất trung gian 236.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 236:



Ví dụ A21

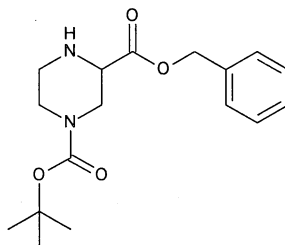
a) Điều chế hợp chất trung gian 268



Bổ sung từng giọt benzyl bromua (2,8mL; 23,61mmol) vào huyền phù chứa axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic (3g; 9,08mmol) và K_2CO_3 (1,63g; 11,81mmol) trong DMF (30mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm nguội một phần hỗn hợp phản ứng bằng nước và bổ sung EtOAc vào. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cặn bằng LC điều chế (Silica ổn

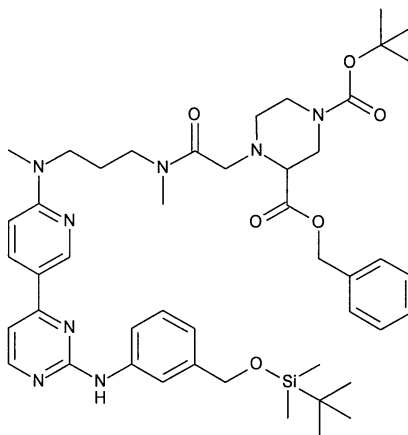
định 30-45 μ m, 10g). Pha động: Gradient từ 90% heptan, 10% EtOAc đến 80% heptan, 20% EtOAc. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi đến khi khô để thu được 112mg hợp chất trung gian 268 (3%). Bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng còn lại. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Phần cặn được đưa vào trong ACN. Lọc chất kết tủa, rửa bằng ACN và làm khô để thu được 2,05g hợp chất trung gian 268 (54%). Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (Silica ổn định 30-45 μ m, 10 g. Pha động: Gradient từ 90% heptan, 10% EtOAc đến 80% heptan, 20% EtOAc. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi đến khi khô để thu được 1,34g hợp chất trung gian 268 (35%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 269



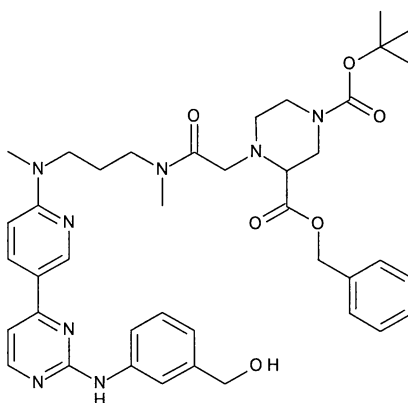
Bổ sung TFA (6,15mL; 80,38mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 268 (3,38g; 8,04mmol) trong DCM (16mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa K_2CO_3 10% trong H_2O và DCM vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g (MERCK). Pha động: Gradient từ heptan, MeOH, EtOAc 40/10/50 đến NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/95/5. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 315mg hợp chất trung gian 269 (12%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 270



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua ($85\mu\text{L}$; $1,07\text{mmol}$) trong ACN ($0,8\text{mL}$) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 311 (404mg ; $0,82\text{mmol}$) và Et_3N ($228\mu\text{L}$; $1,64\text{mmol}$) trong ACN (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 11 giờ. Bổ sung hợp chất trung gian 269 (315mg ; $0,98\text{mmol}$) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 13 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica ổn định $5\mu\text{m}$ $150\times 30,0\text{ mm}$. Pha động: Gradient từ NH_4OH , DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH_4OH , DCM, MeOH 1/90/10. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 242mg hợp chất trung gian 270 (35%).

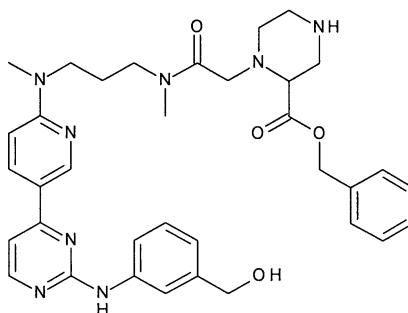
d) Điều chế hợp chất trung gian 271



Bổ sung từng giọt tetrabutylamoni florua 1M ($302\mu\text{L}$; $0,30\text{mmol}$) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 270 (234mg ; $0,27\text{mmol}$) trong THF ($2,9\text{mL}$) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước. Làm bay hơi THF. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên

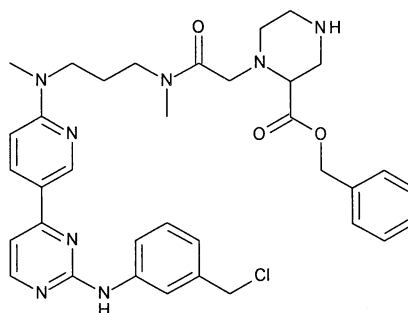
MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica ổn định 5μm 150x30,0 mm. Pha động: Gradient từ NH₄OH, DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH, DCM, MeOH 1/90/10. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 138mg hợp chất trung gian 271 (68%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 272

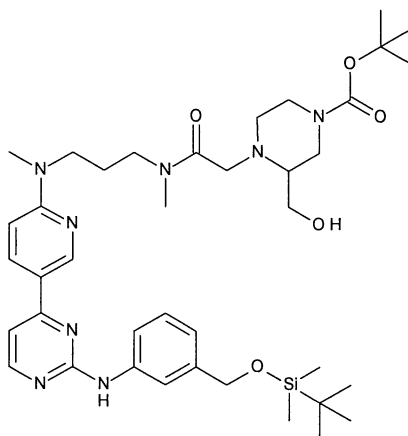


Bổ sung HCl (4 M trong dioxan) (149μL; 0,60mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 271 (110mg; 0,15mmol) trong dioxan (330μL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Bổ sung nước và dung dịch chứa K₂CO₃ 10% trong H₂O vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 86mg hợp chất trung gian 272 được sử dụng như vậy cho bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm.

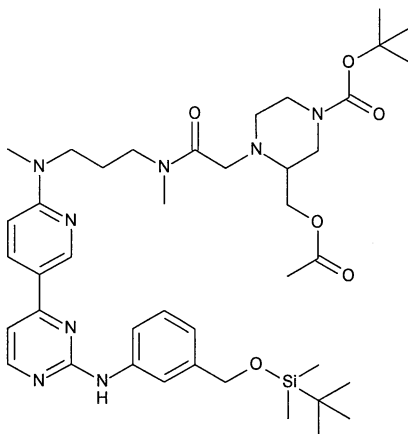
f) Điều chế hợp chất trung gian 273



Bổ sung từng giọt thionyl Clorua (491μL; 6,73mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 272 (86mg) trong DCE (16mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô để thu được 113mg hợp chất trung gian 273 được sử dụng như vậy cho bước phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm (tổng hợp hợp chất 92).

Ví dụ A22a) Điều chế hợp chất trung gian 274

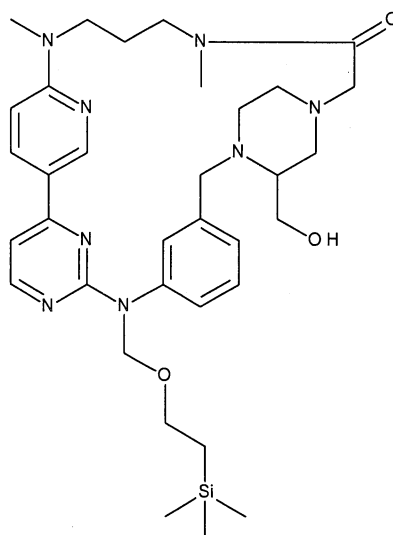
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (199 μ L; 2,50mmol) trong ACN (1,75mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 311 (949mg; 1,93mmol) và Et₃N (536 μ L; 3,85mmol) trong THF (4,75mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung 4-N-Boc-2-hydroxymethylpiperazin (500mg; 3,85mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 6 giờ. Bổ sung nước và dung dịch chứa K₂CO₃ 10% trong H₂O vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/95/5. Gom các phân mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được hợp chất trung gian 274 với hiệu suất 68%.

b) Điều chế hợp chất trung gian 275

Bổ sung axetic anhydrit (189 μ L; 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 274 (1g; 1,34mmol), pyridin (161 μ L; 2mmol) và 4-dimethylaminopyridin (16,3mg; 0,13mmol) trong DCM (2,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450 g MATREX. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,1/97/3. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 780mg hợp chất trung gian 275 dưới dạng bột màu nâu (74%).

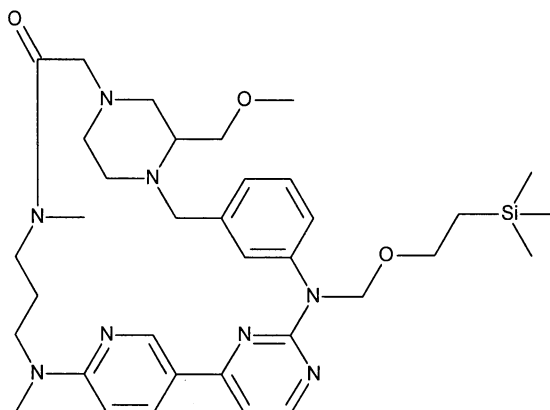
Ví dụ A23

a) Điều chế hợp chất trung gian 285



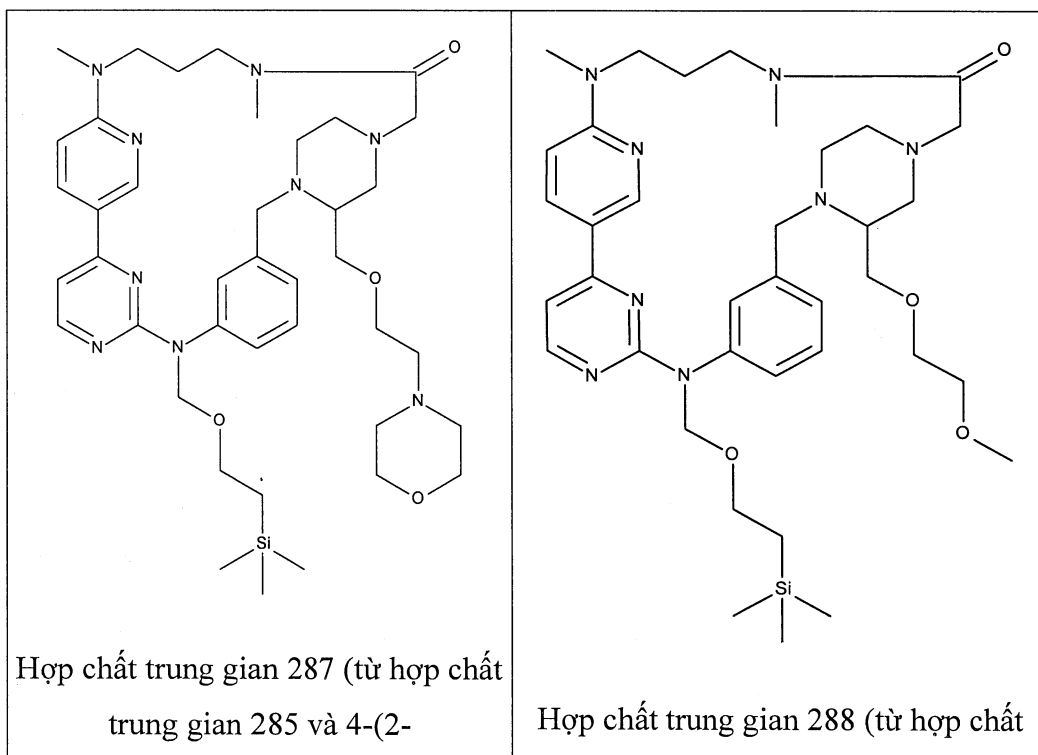
Bổ sung 138mg (3,46mmol) NaH 60% phân tán trong dầu khoáng vào dung dịch chứa 1,7g hợp chất 51 (3,29mmol) trong DMF (25,5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 2-(Trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (611 μ L; 3,46mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào. Lọc sạch chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô để thu được 1,55g hợp chất trung gian 285 dưới dạng chất rắn màu cam được sử dụng như vậy mà không tinh chế thêm trong bước phản ứng tiếp theo.

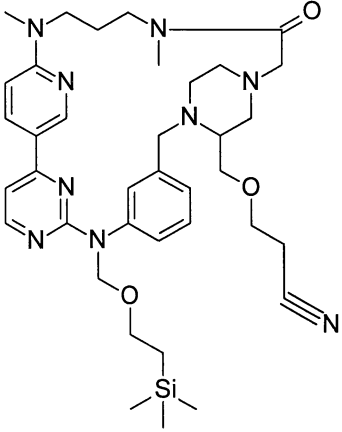
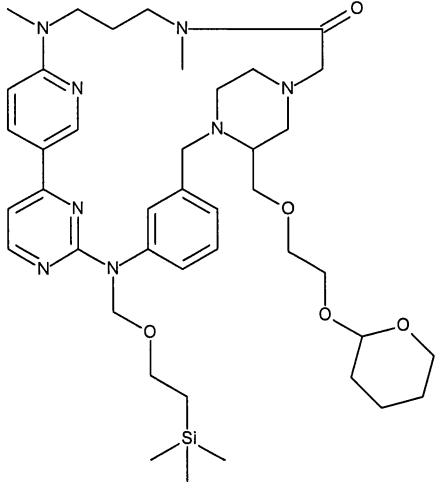
b) Điều chế hợp chất trung gian 286



Bổ sung NaH 60% phân tán trong dầu khoáng (65mg; 1,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 285 (300mg; 0,46mmol) trong DMF (4,5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung Iodometan (92μL; 1,48mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước. Lọc sạch chất kết tủa, đưa vào DCM, làm khô trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi để thu được 335mg hợp chất trung gian 286.

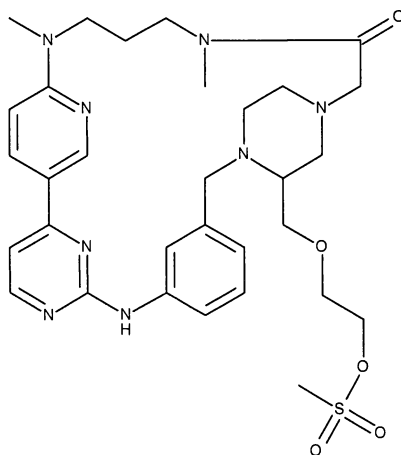
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 286:



iodoethyl)morpholin; được sử dụng cho hợp chất 98)	trung gian 285 và 2-bromoethyl methyl ete; được sử dụng cho hợp chất 101)
 Hợp chất trung gian 289 (từ hợp chất trung gian 285 và 3- bromopropionitril; được sử dụng cho hợp chất 102)	 Hợp chất trung gian 290 (từ hợp chất trung gian 285 và 2-(2- iodoethoxy)tetrahydro-2H-pyran; được sử dụng cho hợp chất 103)

Ví dụ A24

a) Điều chế hợp chất trung gian 291

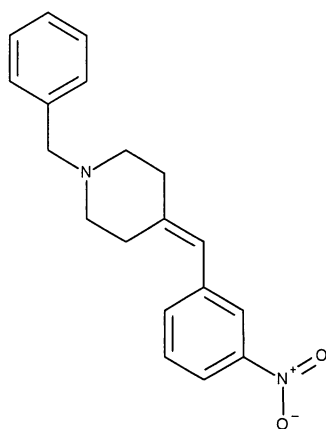


Bổ sung từng giọt metan sulfonyl clorua (121 μ L; 1,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 103 (175mg; 0,3mmol) và DIPEA (273 μ L; 1,6mmol) trong DCM (7,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ

sung nước vào. Chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 200mg hợp chất trung gian 291 được sử dụng như vậy mà không cần sự tinh chế bất kỳ trong quá trình điều chế hợp chất 106 (Hợp chất trung gian 291 thu được cùng với dẫn xuất của hợp chất trong đó gốc mesylat được thay thế bằng gốc clo. hợp chất trung gian 291 được sử dụng dưới dạng hỗn hợp (không được định lượng) trong bước phản ứng tiếp theo.)

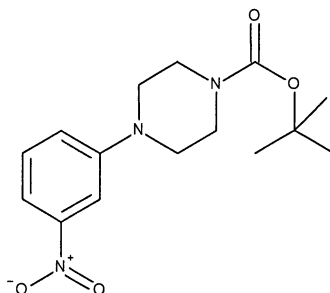
Ví dụ A25

a-1) Điều chế hợp chất trung gian 292



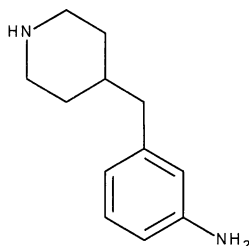
Điều chế ngay dung dịch chứa lithi diisopropylamit bằng cách bổ sung từng giọt n-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan; 22,7mL; 36,3mmol) vào dung dịch lạnh chứa diisopropylamin (5,1mL; 36,3mmol) trong THF (37mL) trong môi trường khí N_2 . Bổ sung từng giọt dung dịch này vào huyền phù lạnh chứa [(3-nitrophenyl)methyl]triphenylphosphoni clorua (10,5g; 24,2mmol) trong THF (khô thêm; 60mL) trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C . Bổ sung từng giọt dung dịch chứa N-benzyl-4-piperidon (4,5mL; 24,2mmol) trong THF (khô thêm; 23mL) vào hỗn hợp này. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ và sau đó cô đến khô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 0 đến 60%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 1,95g hợp chất trung gian 292 (26%).

a-2) Điều chế hợp chất trung gian 298



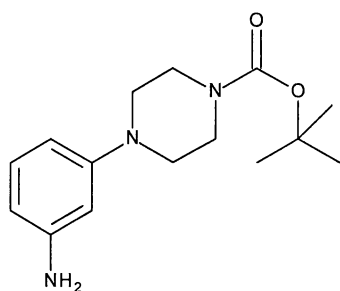
Bổ sung *Tert*-butyl dicarbonat (2,24g; 10,26mmol) và 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin (0,125g; 1,03mmol) vào hỗn hợp của dung dịch 1-(3-nitrophenyl)-piperazin monohydroclorua (2,5g; 10,26mmol) trong DCM (40mL) và dung dịch trong nước natri carbonat 1M (20mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Tách lớp hữu cơ và cô và phần cặn tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% DCM/MeOH 9/1. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 2,644g hợp chất trung gian 298 (84%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 293



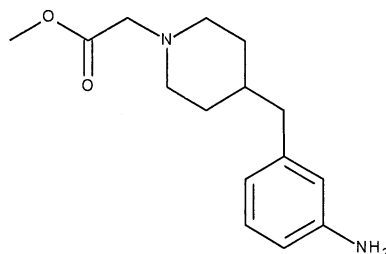
Hòa tan hợp chất trung gian 292 (1g; 3,24mmol) trong MeOH (3mL) và làm lạnh đến 0°C (bể đá) trong môi trường khí N₂. Bổ sung paladi trên cacbon hoạt tính 10% trọng lượng dưới dạng chất xúc tác (0,2g) vào. Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ qua đêm. Lọc huyền phù qua tấm Celite® và rửa bằng MeOH. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 0,604g hợp chất trung gian 293 (98%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 293:



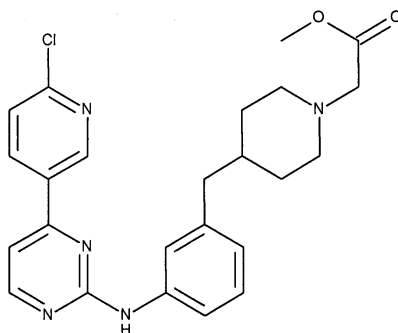
Hợp chất trung gian 299 (từ hợp chất trung gian 298; được sử dụng cho hợp chất trung gian 300)

c) Điều chế hợp chất trung gian 294



Hòa tan hợp chất trung gian 293 (0,74g; 3,9mmol) trong ACN (10mL). Bổ sung K_2CO_3 (1,08g; 7,8mmol) sau đó là methyl bromoacetat (0,37mL; 3,9mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 40% DCM và 60% (DCM/MeOH 9/1 thể tích/thể tích). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,449g hợp chất trung gian 294 (44%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 295

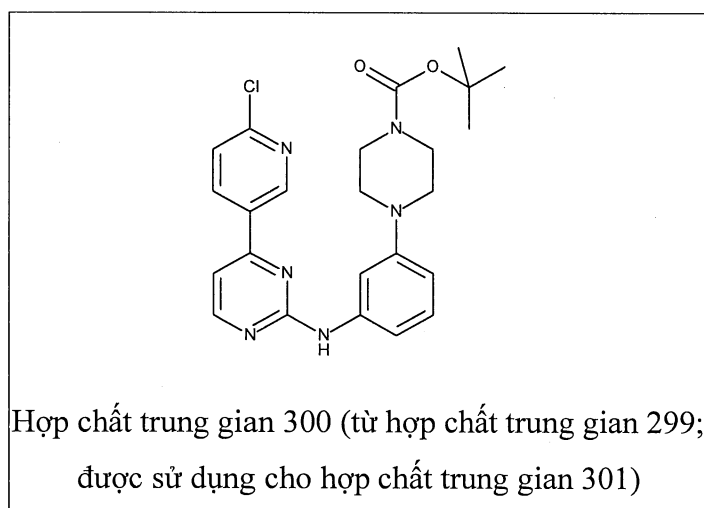


Hòa tan 2-Clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (WO 2009112439) (0,773g; 3,42mmol), hợp chất trung gian 294 (0,449g; 1,71mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,325g; 1,71mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (20mL) và 2-propanol

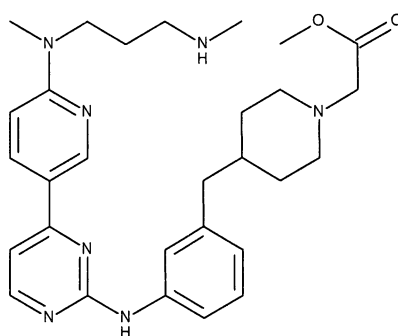
(5mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Hòa tan phần cặn trong DCM/MeOH 10/1 thể tích/thể tích (20mL) và rửa bằng dung dịch trong nước NaOH 1M (10mL). Chiết pha nước một lần nữa bằng DCM/MeOH 10/1 thể tích/thể tích (20mL). Làm khô các dung dịch hữu cơ sau khi kết hợp trên MgSO_4 , lọc và cô đến khô.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% DCM/MeOH 9/1 thể tích/thể tích. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,232g hợp chất trung gian 295 (15%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 295:



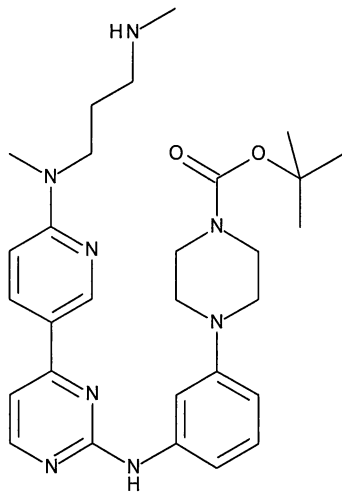
e) Điều chế hợp chất trung gian 296



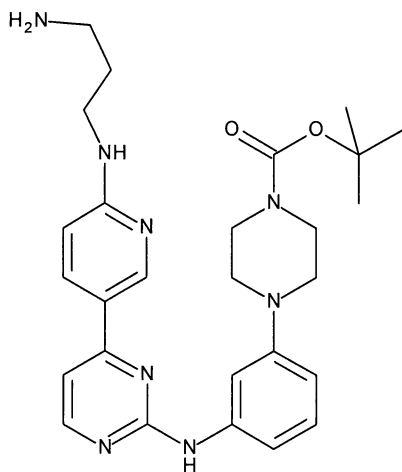
Bổ sung N,N'-dimetyl-1,3-propandiamin (0,5mL) vào hợp chất trung gian 295 (0,232g; 0,51mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ và sau đó cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng DCM/MeOH 5/1,

thể tích/thể tích trong DCM từ 0 đến 100%. Hiệu suất: 0,162g hợp chất trung gian 296 (61%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 296:

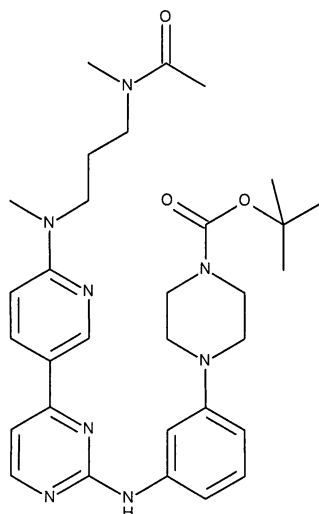


Hợp chất trung gian 301 (từ hợp chất trung gian 300 và N,N'-dimetyl-1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 302)



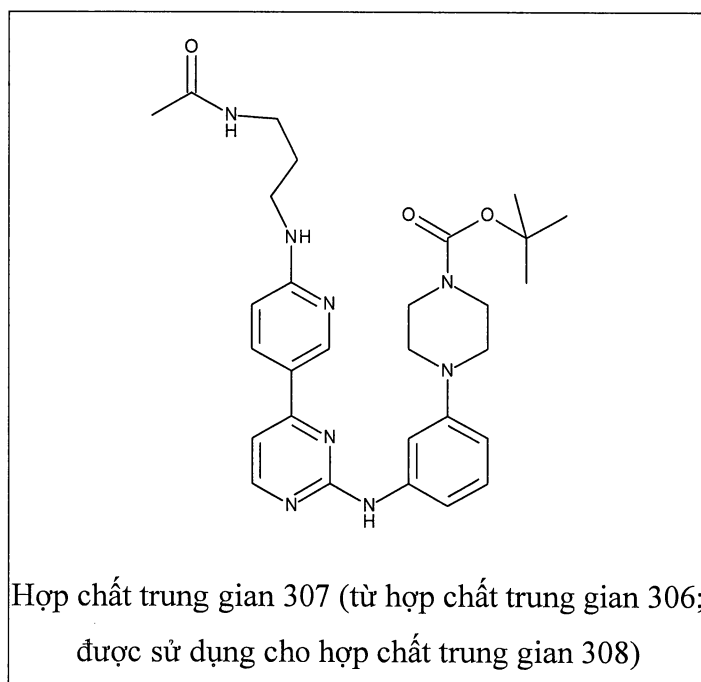
Hợp chất trung gian 306 (từ hợp chất trung gian 300 và 1,3-propandiamin; được sử dụng cho hợp chất trung gian 307)

f) Điều chế hợp chất trung gian 302

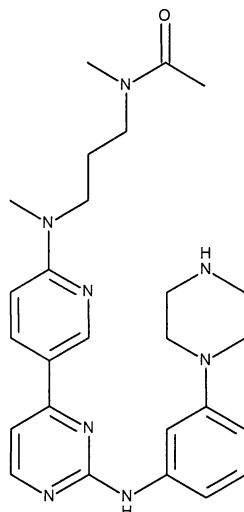


Bổ sung dung dịch bão hòa trong nước natri bicarbonat (4mL) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 301 (0,31g; 0,58mmol) trong DCM (12mL) và làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ 0 đến 5°C trong bể đá/nước. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa axetyl clorua (0,684mL; 9,4mmol) trong DCM (5ml) trong 10 phút. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước và chiết sản phẩm bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đến khô. Hiệu suất: 0,317g hợp chất trung gian 302 (60%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 302:

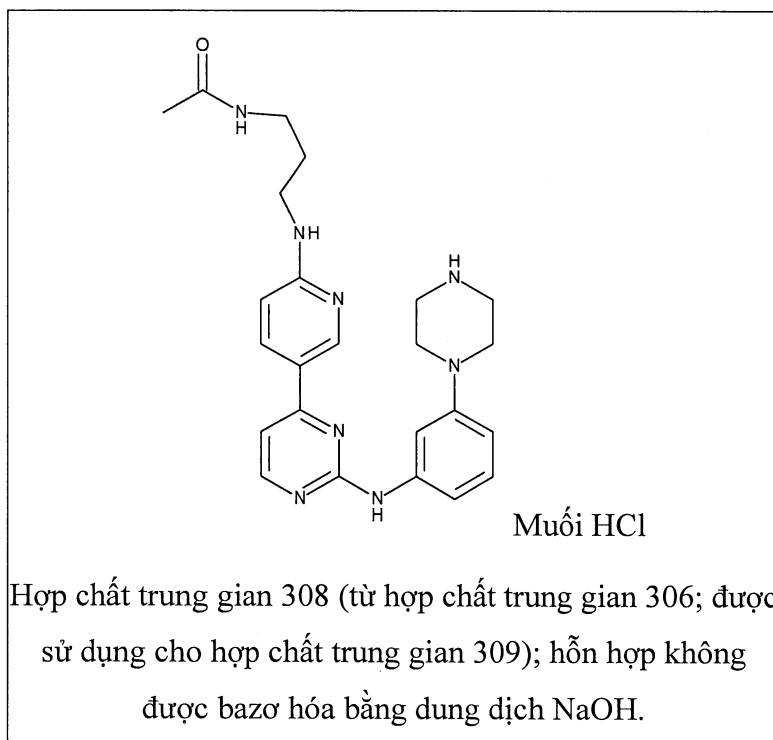


g) Điều chế hợp chất trung gian 303

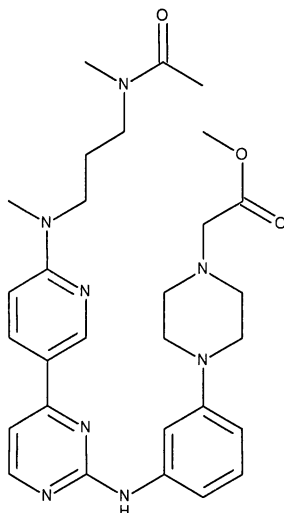


Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 302 (0,317g; 0,55mmol) trong dung dịch HCl 4N trong 1,4-dioxan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô sản phẩm thô và sau đó làm khô trong điều kiện chân không cao. Bổ sung dung dịch NaOH 1N trong nước vào và chiết sản phẩm bằng DCM. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đến khô. Hiệu suất: 0,262g hợp chất trung gian 303 (100%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 303:

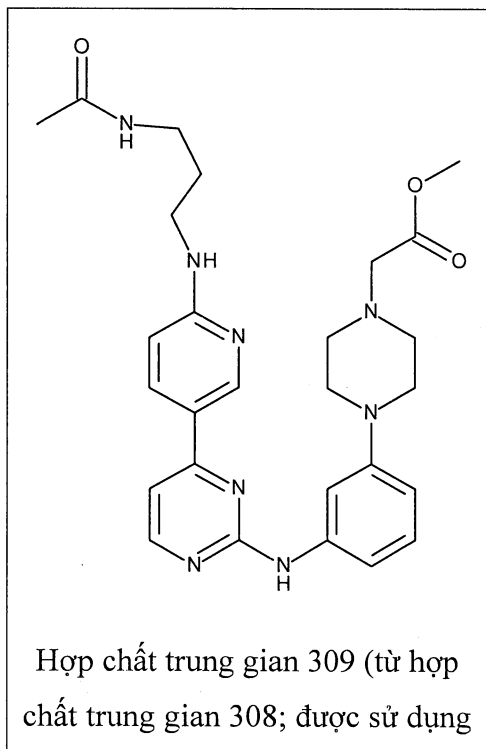


h) Điều chế hợp chất trung gian 304



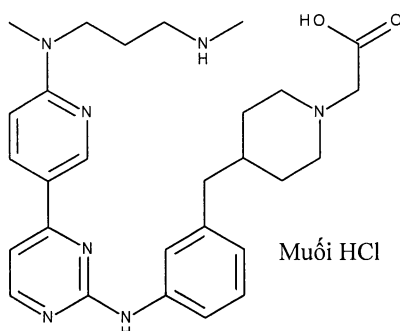
Bổ sung methyl bromoacetat (0,063mL; 0,66mmol) và K_2CO_3 (0,084g; 0,61mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 303 (0,262g, 0,55mmol) trong ACN (12mL) và DMF (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào. Chiết sản phẩm bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% DCM/MeOH 9/1. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,298g hợp chất trung gian 304 (99%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 304:



cho hợp chất trung gian 310)

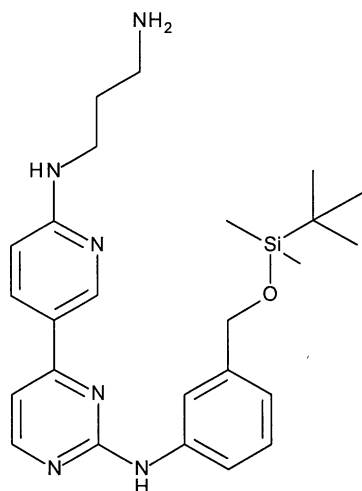
i) Điều chế hợp chất trung gian 297



Hòa tan hợp chất trung gian 296 (0,162g) trong hỗn hợp của dung dịch trong nước NaOH 1M (3mL), MeOH (0,5mL) và THF (0,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó axit hóa đến độ pH = 6,0 bằng cách bổ sung dung dịch trong nước HCl 1M. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao, ở nhiệt độ trong phòng để thu được 0,312g hợp chất trung gian 297 được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

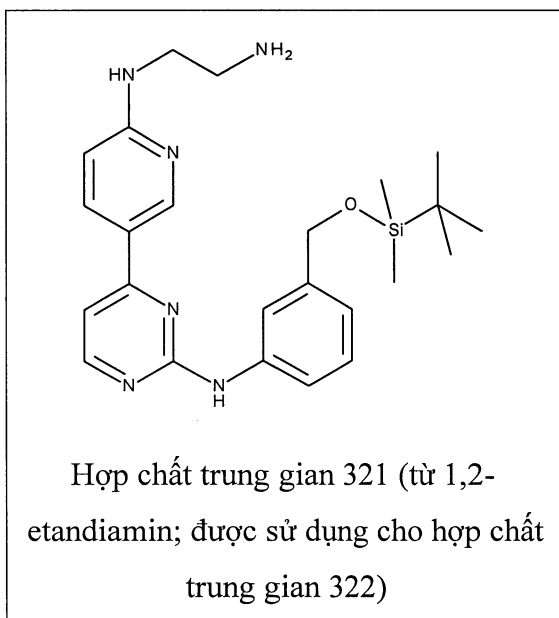
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 297:

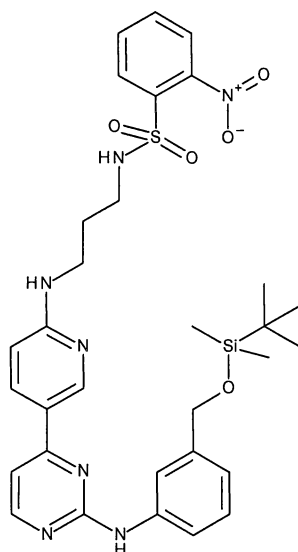
Muối HCl Hợp chất trung gian 305 (từ hợp chất trung gian 304; được sử dụng cho hợp chất 110)	Muối HCl Hợp chất trung gian 310 (từ hợp chất trung gian 309; được sử dụng cho hợp chất 111)
--	--

Ví dụ A26a) Điều chế hợp chất trung gian 314

Khuấy hợp chất trung gian 209 (4,3g; 10,1mmol) và 1,3 diaminopropan (7,5g; 101mmol) ở nhiệt độ 110°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung NaOH 1M và H₂O vào. Lọc sản phẩm và làm khô để thu được 3,182g hợp chất trung gian 314 (68%).

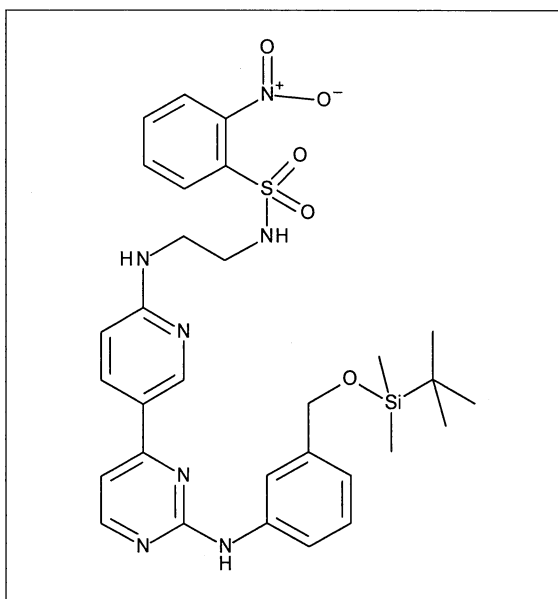
Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 314:

b) Điều chế hợp chất trung gian 315



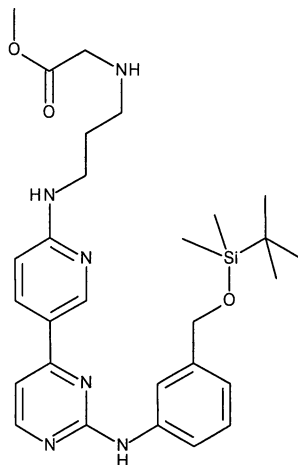
Bổ sung hợp chất trung gian 314 (3,18g; 6,85mmol) và DIPEA(2,5mL; 13,7mmol) vào DCM (40mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N₂. Sau đó bổ sung từng giọt 2- nitrobenzen sulfonyl clorua (1,88g; 8,22mmol) vào và cho phép hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng Na₂CO₃ 1M và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 30% DCM và 70% DCM/MeOH (9/1). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 2,516g hợp chất trung gian 315 (57%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 315:



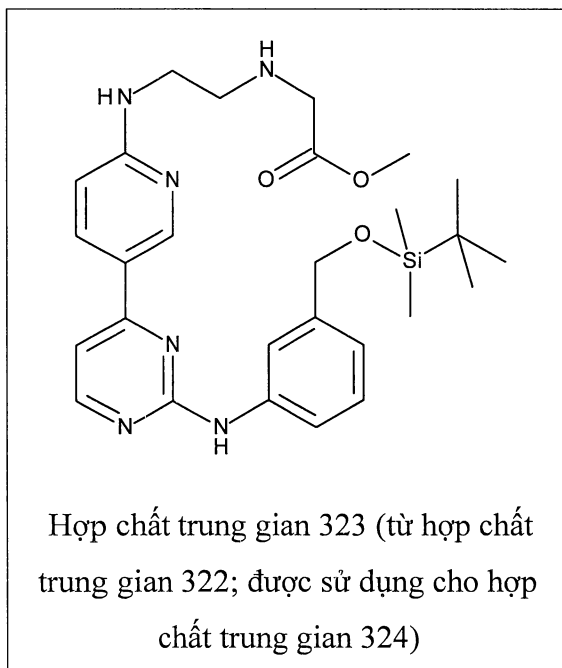
Hợp chất trung gian 322 (từ hợp chất trung gian 321; được sử dụng cho hợp chất trung gian 323)

c) Điều chế hợp chất trung gian 316

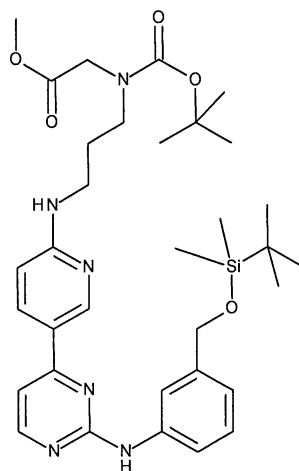


Bổ sung methyl bromoacetat (0,483mL; 5mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 315 (2,516g; 3,87mmol) và xeri carbonat (2,52g; 7,74mmol) trong DMF (40mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó bổ sung thiophenol (0,593mL; 5,81mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút nữa. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của MeOH trong DCM từ 0 đến 10%. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 1,412g hợp chất trung gian 316 (68%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 316:

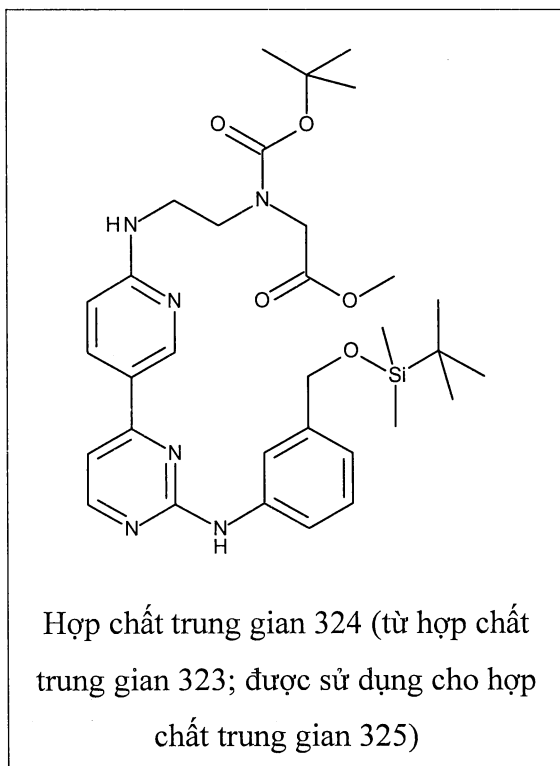


d) Điều chế hợp chất trung gian 317

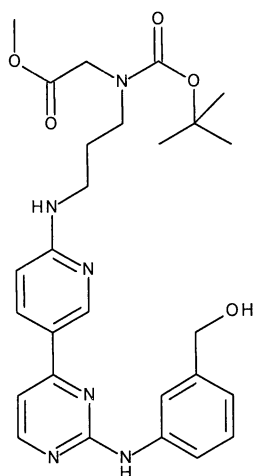


Bổ sung Tert- butyloxycarbonyl anhydrit (0,574g; 2,63mmol) và DMAP (0,032g; 0,26mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 316 (1,412g; 2,63mmol) trong DCM (25mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của 100% DCM đến DCM/MeOH 9/1. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 1,552g hợp chất trung gian 317 (93%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 317:

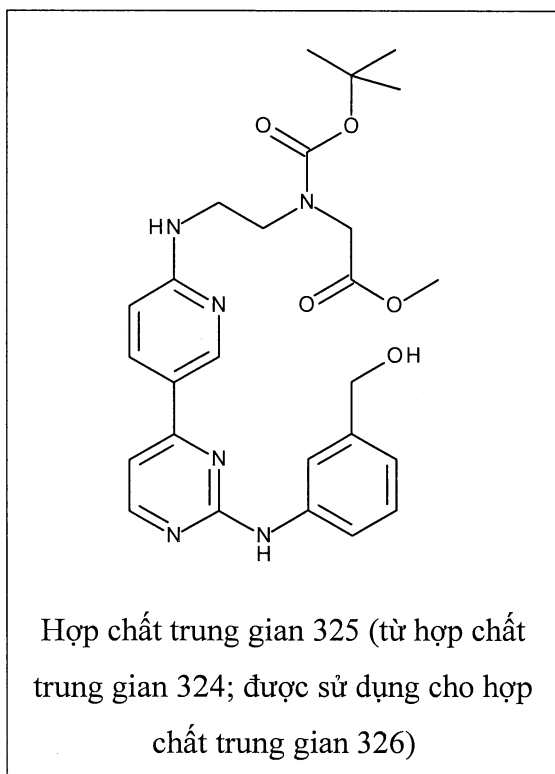


e) Điều chế hợp chất trung gian 318

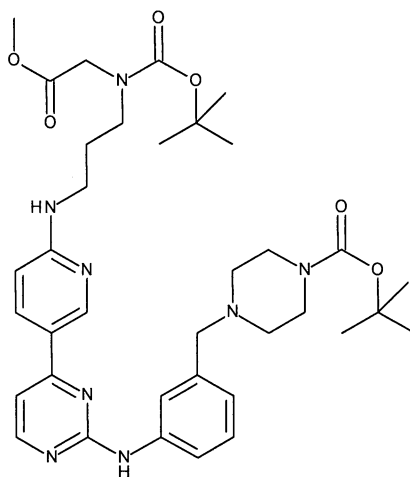


Hòa tan hợp chất trung gian 317 (1,552g; 2,44mmol) trong THF (25mL). Bổ sung tetrabutylamoniflorua trihydrat (1,54g; 4,88mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và cô đến khô. Đưa phần cặn vào nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O và sau đó bằng NaCl bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 30% DCM và 70% DCM/MeOH 9/1, thể tích/thể tích. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 0,941g hợp chất trung gian 318 (74%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 318:



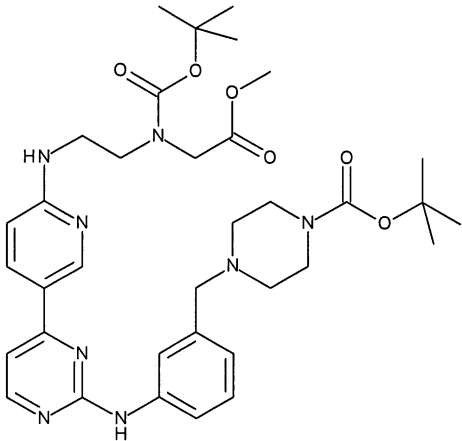
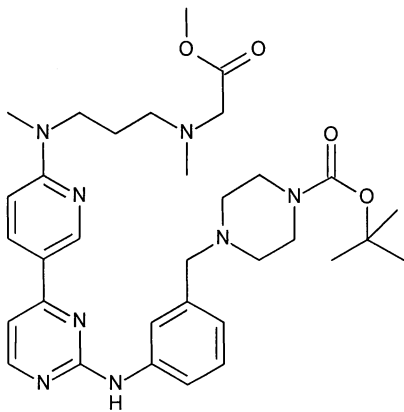
f) Điều chế hợp chất trung gian 319



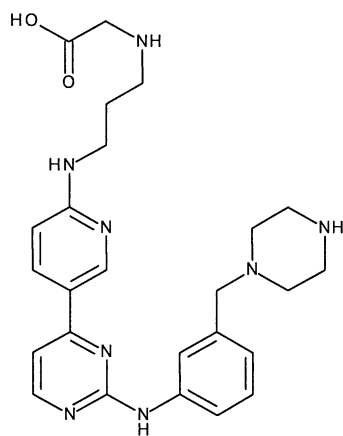
Bổ sung hai phần metan sulfonyl clorua (0,3mL; 3,5mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 318 (0,941g; 1,8mmol) và DIPEA (1,6mL; 9mmol) trong DMF (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Bổ sung 1,1-dimetyletyl este của axit 1-piperazincarboxylic (0,7g; 3,6mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Đưa hỗn hợp phản ứng vào EtOAc và rửa dung dịch hữu cơ bằng Na₂CO₃ 1M, nước

muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 30% DCM và 70% DCM/MeOH (9/1). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 1,14g hợp chất trung gian 319 (92%).

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 319:

 Hợp chất trung gian 326 (từ hợp chất trung gian 325; được sử dụng cho hợp chất trung gian 327)	 Hợp chất trung gian 184 (từ hợp chất trung gian 183 và N-tert-butyloxycarbonylpiperazin)
---	--

g) Điều chế hợp chất trung gian 320

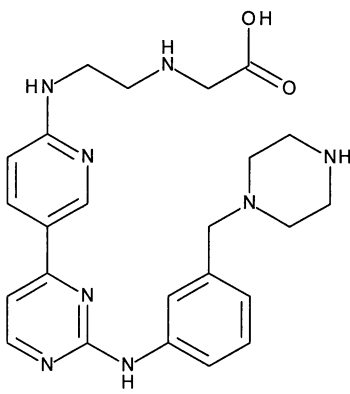
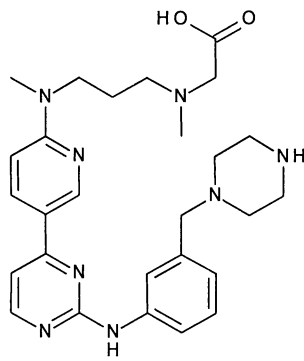


Muối HCl

Hòa tan hợp chất trung gian 319 (1,14g; 1,65mmol) trong hỗn hợp của NaOH 1N (17mL; 16,5mmol) và THF (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (10mL; 37%) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và làm khô trong điều kiện chân không cao, ở nhiệt

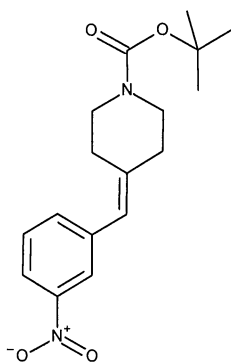
độ trong phòng. Phần cặn được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 0,786g hợp chất trung gian 320.

Các hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 320:

 Muối HCl Hợp chất trung gian 327 (từ hợp chất trung gian 326; được sử dụng cho hợp chất 113)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 185 (từ hợp chất trung gian 184; được sử dụng cho hợp chất 83)
--	---

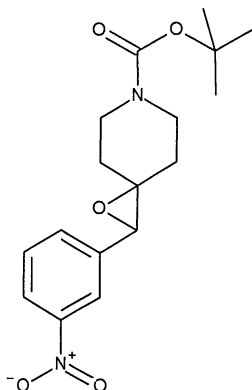
Ví dụ A27

a) Điều chế hợp chất trung gian 328



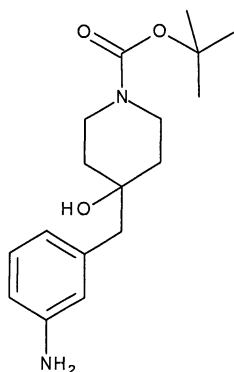
Bổ sung lần lượt dung dịch trong nước natri hydroocarbonat bão hòa (30mL) và tert-butoxycarbonyl anhydrit (1,28g; 5,85mmol) vào dung dịch chứa 4-(4-nitrobenzyliden)piperidin (WO 2011051282) (1,35g; 5,32mmol) trong DCM. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và sau đó tách các pha. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 0% đến 25%). Làm bay hơi dung môi để thu được 1,358g hợp chất trung gian 328 (80%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 329



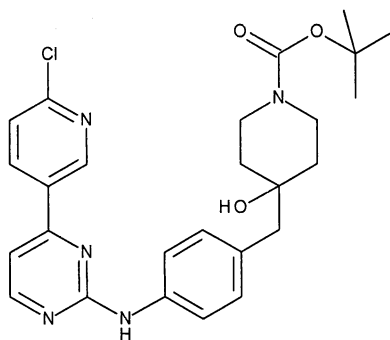
Bổ sung axit m-Cloperoxybenzoic (0,81g; 4,69mmol) vào dung dịch đá lạnh chứa hợp chất trung gian 328 (1,358g; 4,26mmol) trong cloform (40mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DCM vào và rửa dung dịch bằng Na_2CO_3 1M. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 0% đến 35%. Làm bay hơi dung môi để thu được 0,72g hợp chất trung gian 329 (53%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 330



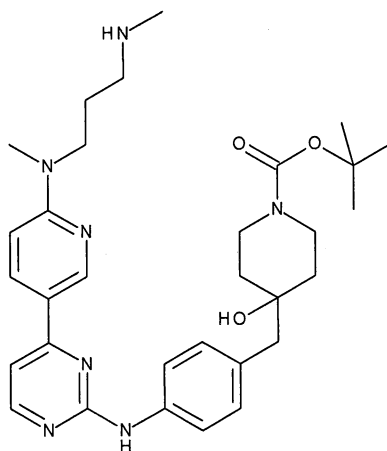
Paladi (0,25g) dưới dạng chất xúc tác được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 329 (0,5g; 1,49mmol) được hòa tan trong MeOH ở nhiệt độ 0°C . Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí H_2 trong 6 giờ. Lọc sạch chất xúc tác qua tấm Celite®. Cô dịch lọc thành dầu và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,315g hợp chất trung gian 330 (69%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 331



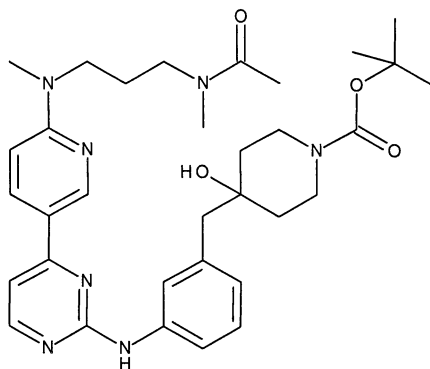
Hồi lưu dung dịch chứa 2-clo-4-(6-clo-3-pyridinyl)-pyrimidin (WO 2009112439) (0,233g; 1,03mmol), hợp chất trung gian 330 (0,315g; 1,03mmol) và axit 4-toluensulfonic (0,04g; 0,206mmol) (110°C) trong 1,4-dioxan (10mL) trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng Na₂CO₃ 1M. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột rửa giải với gradien của EtOAc trong heptan từ 0% đến 50%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 0,21g hợp chất trung gian 331 (41%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 332



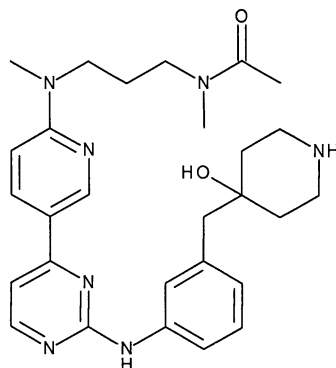
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất trung gian 331 (0,21g, 0,42mmol) trong N,N'-dimethylpropandiamin (0,25g; 2,12mmol) ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% DCM/MeOH (5/1). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 0,237g hợp chất trung gian 332 (100%).

f) Điều chế hợp chất trung gian 333



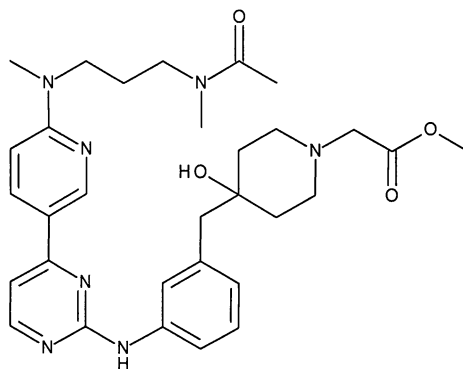
Bổ sung axetyl clorua (0,035mL; 0,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 332 (0,23g; 0,41mmol) và Et₃N (0,14mL; 1mmol) trong DCM (15mL). Sau 2 giờ, ngừng phản ứng bằng cách bổ sung Na₂CO₃ 1M (10mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (2 x 20mL). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của MeOH trong DCM từ 0 đến 5%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 0,179g hợp chất trung gian 333 (72%).

g) Điều chế hợp chất trung gian 334



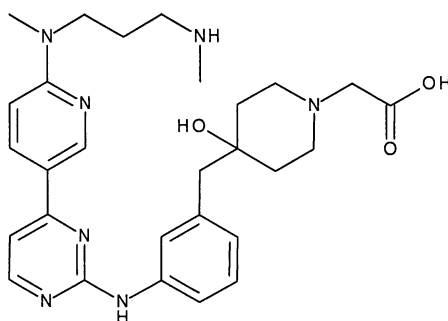
Đưa huyền phù chứa hợp chất trung gian 333 (0,179g; 0,296mmol) trong 4N HCl trong dioxan (4mL) và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp và hợp chất trung gian thô 334 được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

h) Điều chế hợp chất trung gian 335



Tạo huyền phù hợp chất trung gian 334 (thô) trong 4N HCl trong dioxan (4mL). Bổ sung kali carbonat (0,082g; 0,5992mmol) và metyl bromoacetat (0,029mL; 0,296mmol) vào và khuấy huyền phù qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh cột trên silica gel rửa giải với gradien của MeOH trong DCM từ 0 đến 10%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 0,165g hợp chất trung gian 335.

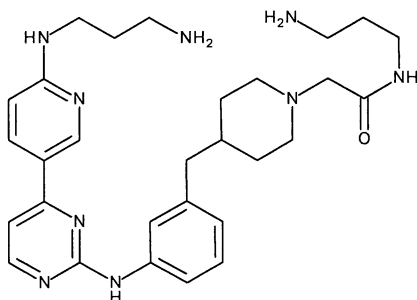
i) Điều chế hợp chất trung gian 336



Bổ sung NaOH 1M (5mL; 5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 335 (0,163g; 0,283mmol) trong MeOH (1mL) và THF (1mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (37%) (1mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 36 giờ. Cô hỗn hợp đến khô và hợp chất trung gian thô 336 được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

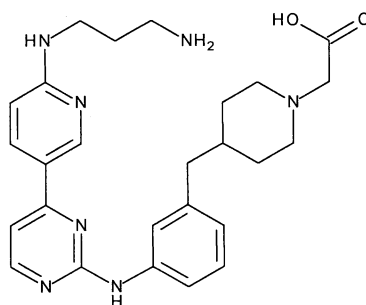
Ví dụ A28

a) Điều chế hợp chất trung gian 337



Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất trung gian 295 (1,76g; 3,89mmol) và 1,3-propandiamin (3,27mL; 38,9mmol) ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao để thu được 4,34g hợp chất trung gian 337 được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

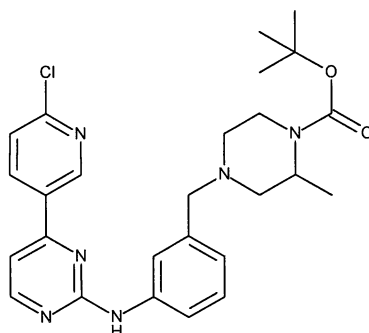
b) Điều chế hợp chất trung gian 338



Hồi lưu dung dịch chứa hợp chất trung gian 337 (4,34g) trong HCl (37%) (20mL) trong 5 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo [bắt đầu (90% H₂O – 10% CH₃CN - CH₃OH) – kết thúc (54% H₂O – 46% CH₃CN - CH₃OH)] - [H₂O: NH₄HCO₃ 25mM]. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 0,458g hợp chất trung gian 338 (được sử dụng trong điều chế hợp chất 115).

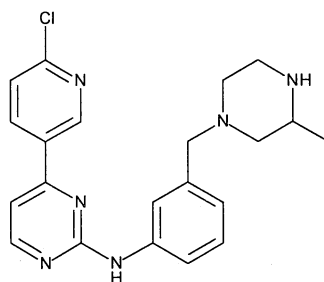
Ví dụ A29

a) Điều chế hợp chất trung gian 380



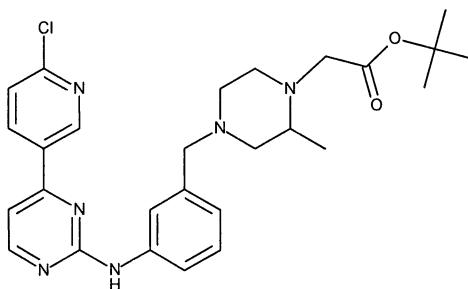
Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (1,9mL; 23,98mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 80 (1,5g; 4,80mmol), DIPEA (4,2mL; 23,98mmol) trong DCM (118mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C trong 15 phút. Bổ sung nước và K₂CO₃ vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn trong DMF (7,6mL) và bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa 1,1-dimethylethyl este của axit 2-methyl-1-piperazincarboxylic (1,22g; 6,08mmol) và K₂CO₃ (2,8g; 20,26mmol) trong DMF (5,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước và EtOAc vào. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (SiOH không theo quy tắc 15-40µm 300g Merck). Pha động (60% Heptan, 3% MeOH, 37% EtOAc). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được 1,9g hợp chất trung gian 380 dưới dạng bột màu vàng (61%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 381



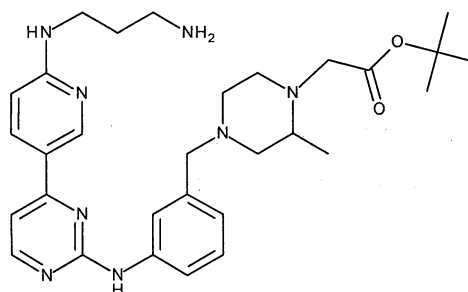
Bổ sung TFA (4,6mL; 61,41mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 380 (1,9g; 3,07mmol) trong DCM (21mL) ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung thêm TFA (6,9mL; 92,12mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (SiOH không theo quy tắc 20-45µm 450g MATREX). Pha động NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/93/7. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được 1,22g hợp chất trung gian 381 (78%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 382



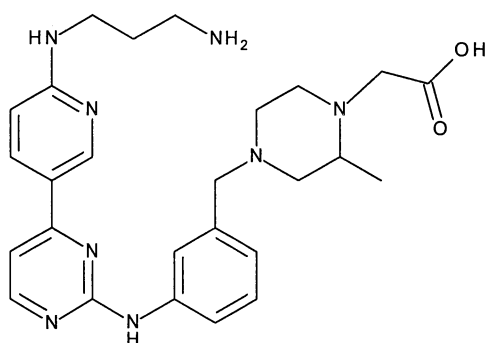
Bổ sung từng phần Et_3N ($327\mu\text{L}$; $2,355\text{mmol}$) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 381 (620mg ; $1,57\text{mmol}$) trong DCM ($4,3\text{mL}$; $67,51\text{mmol}$) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C . Bổ sung Tert-butyl bromoacetat ($299\mu\text{L}$; $2,041\text{mmol}$) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và sau đó rót vào nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (SiOH không theo quy tắc $15\text{-}40\mu\text{m}$ 30g MERCK). Pha động: DCM tinh khiết đến DCM, MeOH, NH_4OH 97/3/0,3). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 650mg hợp chất trung gian 382.

d) Điều chế hợp chất trung gian 383



Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất trung gian 382 ($0,63\text{g}$; $1,238\text{mmol}$) và 1,3-diaminopropan ($0,42\text{mL}$; $4,95\text{mmol}$) trong NMP ($1,3\text{mL}$) trong ống bịt kín ở nhiệt độ 110°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage Initiator EXP 60) có công suất ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong 90 phút [thời gian giữ cố định]. Làm bay hơi hỗn hợp đến khô. Tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (SiOH không theo quy tắc $15\text{-}40\mu\text{m}$ 300g MERCK). Pha động NH_4OH , DCM, MeOH 1/83/17. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi để thu được 270mg hợp chất trung gian 383 (40%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 384



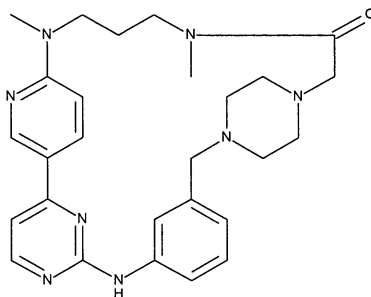
Muối HCl

Bổ sung HCl (37% trong H₂O) (206 μ L; 2,469mmol) và nước (0,72mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 383 (270mg; 0,494mmol) trong 1,4-dioxan (7,2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Làm bay hơi dung dịch trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được sử dụng mà không cần bước tinh chế thêm bất kỳ trong bước phản ứng tiếp theo.

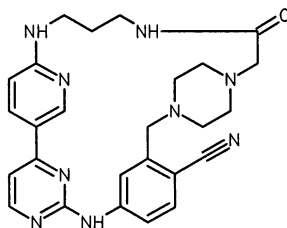
B. Điều chế hợp chất cuối cùng

Ví dụ B1

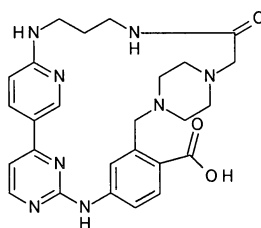
a) Điều chế hợp chất 1



Bổ sung Diethyl xyanophosphonat (0,751mL, 4,519mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 11 (1,6g) và Et₃N (6,281mL, 45,186mmol) trong DMF (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm ngập hỗn hợp phản ứng bằng khí N₂ trong 15 phút và sau đó bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước (q.s.) vào. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và sau đó pha loãng với nước và hỗn hợp của MeOH 10% và DCM 90%. Tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước hai lần bằng hỗn hợp của MeOH 10% và DCM 90%. Rửa các lớp hữu cơ sau khi kết hợp bằng nước, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 0,92g hợp chất 1.

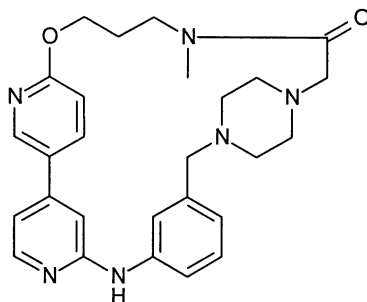
b) Điều chế hợp chất 14

Bổ sung diethyl xyanophosphonat (0,185mL, 1,237mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 47 (330mg) và Et_3N (0,172mL, 1,237mmol) trong DMF (45mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô dung dịch trong điều kiện áp suất giảm. Khuấy phần cặn trong NaHCO_3 0,1M trong nước (50mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Gạn lớp nước. Kết tinh phần cặn từ MeOH. Lọc sạch chất kết tủa và làm khô. Hiệu suất: 182mg hợp chất 14.

c) Điều chế hợp chất 16

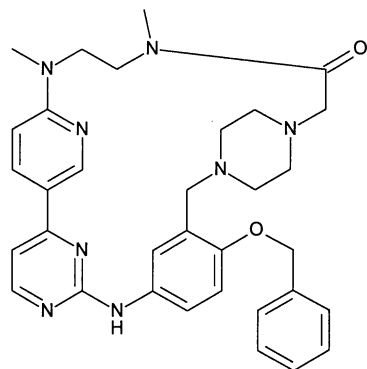
Bổ sung diethyl xyanophosphonat (0,208mL, 1,392mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 49 (251,99mg) và Et_3N (0,194mL, 1,392mmol) trong DMF (71mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô dung dịch trong điều kiện áp suất giảm. Khuấy phần cặn trong NaHCO_3 0,1M trong nước (50mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô lớp nước đến thể tích bằng khoảng 10mL. Tinh chế dung dịch bằng HPLC điều chế (Uptisphere C18 ODB – 10 μm , 200g, 5cm). Pha động (dung dịch trong nước NH_4HCO_3 0,25%, MeOH). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Sau đó, hòa tan phần cặn trong DCM/MeOH và làm bay hơi dung môi. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không. Hiệu suất: 36mg hợp chất 16.

Ví dụ B2a) Điều chế hợp chất 30



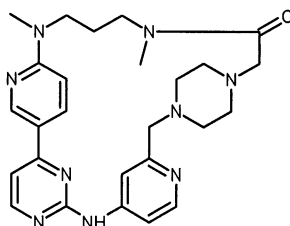
Bổ sung diethylxanophosphonat (215 μ L, 1,439mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84 (600mg) và DIPEA (1240 μ L, 7,197mmol) trong DMF. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong hỗn hợp của DCM/MeOH 95/5 và rửa bằng dung dịch bicarbonat bão hòa và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng điều chế trên (Silica ổn định 5 μ m 150 x 30,0mm). Pha động (Gradien từ NH₄OH, DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH, DCM, MeOH 0,8/92/8). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 24mg hợp chất 30.

Điều chế hợp chất trung gian 379 theo phương pháp tương tự như hợp chất 30, bắt đầu từ hợp chất trung gian 363:



Ví dụ B3

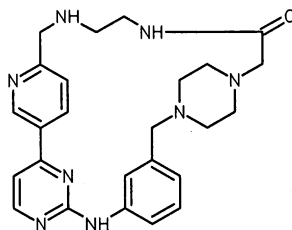
a) Điều chế hợp chất 32



Bổ sung từng giọt diethylxanophosphonat (0,064mL; 0,43mmol) trong DMF (10mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 95 (105mg) và DIPEA (0,25mL; 1,4mmol) trong DMF (110mL). Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel [(SiOH không theo quy tắc, 20-45 μ m, 40g). Pha động: gradien từ DCM, MeOH, NH₄OH 100/0/0 đến DCM, MeOH, NH₄OH 80/20/0,1. Gôm các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi đến khi khô để thu được 90mg hợp chất 32.

Ví dụ B4

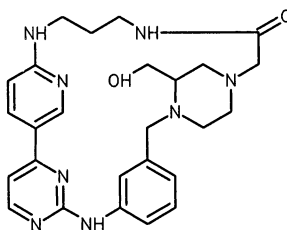
a) Điều chế hợp chất 34



Bổ sung diethyl xyanophosphonat (4,377mL, 29,279mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 109 (4,495g) và Et₃N (4,075mL, 29,279mmol) trong DMF (434,8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong nước (500mL). Bazơ hóa lớp nước bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (100mL). Khuấy lớp nước trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Cùng làm bay hơi phần cặn với MeOH (2x 150mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silica gel : rửa giải DCM/MeOH(NH₃) // từ 100/0 đến 95/5. Gôm các phần tinh khiết và cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hiệu suất: 3,128g hợp chất 34.

Ví dụ B5

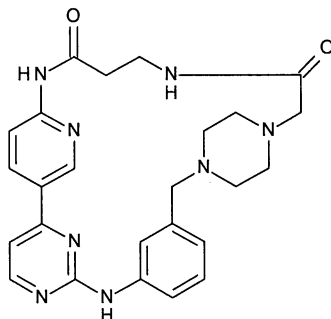
a) Điều chế hợp chất 46



Bổ sung từng giọt diethyl xyanophosphonat (382 μ L; 2,55mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 114 (624mg) và DIPEA (1,47mL; 8,51mmol) trong DMF (384mL). Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Làm bay hơi DMF để thu được 1,34g dầu màu nâu. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế (SiOH không theo quy tắc 20-45 μ m 450 g MATREX). Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 1/93/7. Gôm các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 285mg hợp chất 46 dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ B6

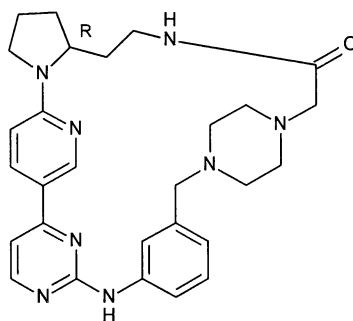
a) Điều chế hợp chất 85



Bổ sung từ từ diethyl xyanophosphonat (321 μ L; 2,147mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 207 (450mg; 0,716mmol) và DIPEA (1,2mL; 7,155mmol) trong DMF (80mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế trên SiOH không theo quy tắc 15-40 μ m 300 g MERCK). Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/93/7. Gôm các phần mong muốn và tinh chế thêm sản phẩm bằng LC điều chế trên 15-40 μ m 50 g Merck không theo quy tắc. Pha động: NH₄OH, DCM, MeOH 0,5/95/5. Gôm các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 21mg hợp chất 85 (6%).

Ví dụ B7

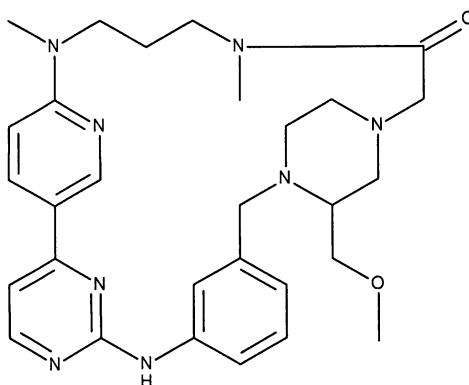
a) Điều chế hợp chất 86



Bổ sung K_2CO_3 (1,41g; 10,17mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 216 (600mg) trong DMF (55mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $50^\circ C$ trong 3 giờ. Bổ sung nước và DCM vào. Tách lớp nước và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các dung dịch hữu cơ sau khi kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên 15-40 μm 30 g Merck không theo quy tắc. Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH 0,5/93/7. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 70mg dầu không màu. Làm đông khô dầu bằng nước-ACN để thu được 56mg hợp chất 86.

Ví dụ B8

a) Điều chế hợp chất 97

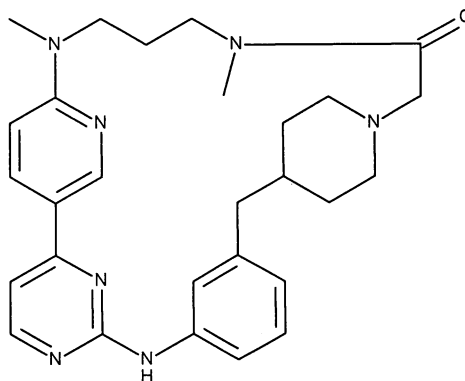


Bổ sung HCl (2N; 4,9mL, 9,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 286 (335mg; 0,51mmol) trong EtOH (4,9mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $50^\circ C$ trong 5 giờ. Bổ sung dung dịch chứa K_2CO_3 10% trong nước và DCM vào. Chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế trên silica gel (15-40 μm 30 g Merck không theo quy tắc). Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH 0,1/97/3. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi

dung môi. Kết tinh phần cặn từ ACN. Lọc sạch chất kết tủa, rửa bằng Et₂O và làm khô không khí để thu được 80mg hợp chất 97.

Ví dụ B9

a) Điều chế hợp chất 109

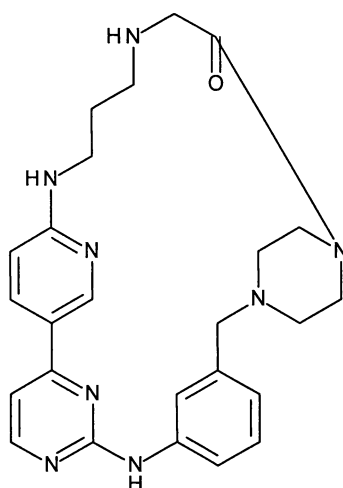


Bổ sung từng giọt hỗn hợp của hợp chất trung gian 297 (0,312g; 0,313mmol) và DIPEA (0,16mL; 0,94mmol) hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10mL) vào dung dịch chứa 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-Benzotriazolium-3-oxit (0,356g; 0,939mmol) và DIPEA (0,16mL; 0,94mmol) trong DMF (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (20mL) và rửa bằng dung dịch trong nước Na₂CO₃ 1M (2 x 10mL). Tách lớp hữu cơ và rửa một lần nữa bằng dung dịch trong nước NaCl bão hòa (10mL). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 100% (DCM/MeOH 9/1, thể tích/thể tích). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Kết tinh phần cặn từ ACN để thu được 0,054g hợp chất 109 (36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất 111 theo phương pháp phản ứng tương tự như B9, nhưng nhựa trao đổi ion Amberlyst A-26 (OH) được sử dụng trong quy trình thực hiện tiếp đó.

Ví dụ B10

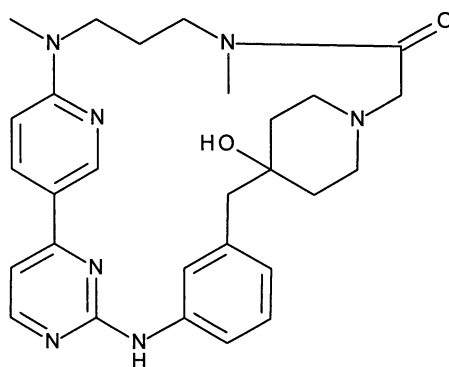
a) Điều chế hợp chất 112



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa DIPEA (0,88mL; 4,95mmol) và hợp chất trung gian 320 (0,786g) trong DMF (30mL) vào dung dịch chứa HBTU (1,91g; 4,95mmol) và DIPEA (0,59mL; 3,3mmol) trong DMF (30mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và đưa vào EtOAc và rửa lớp hữu cơ bằng Na_2CO_3 1M. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , cô và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải trên silica gel với gradien từ 100% DCM đến 100% của DCM/MeOH (9/1). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Kết tinh sản phẩm từ CH_3CN để thu được 0,023g hợp chất 112 dưới dạng chất rắn màu nâu.

Ví dụ B11

a) Điều chế hợp chất 114



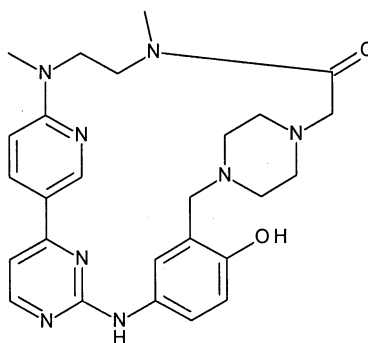
Bổ sung 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazolium hexaflorophosphat(1-) 3-oxit (0,3mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 336 (0,283mmol) trong DMF (10mL) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp và bổ sung từng giọt dịch lọc trong 15 phút vào dung dịch chứa 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-

benzotriazolium hexafluorophosphat(1-) 3-oxit và N-etyldiisopropylamin (0,2mL) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và cô đến khô. Phân bố phần cặn giữa EtOAc (20mL) và Na₂CO₃ 1M (20mL). Chiết pha nước một lần nữa bằng EtOAc (20mL). Làm khô các lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel rửa giải với gradien của MeOH trong DCM từ 0 đến 20%. Tái kết tinh sản phẩm từ ACN nóng (4mL) để thu được 0,035g hợp chất 114.

Điều chế hợp chất 115 theo phương pháp phản ứng tương tự như B11, nhưng nhựa trao đổi ion Amberlyst A-26 (OH) được sử dụng trong quy trình thực hiện tiếp theo.

Ví dụ B12

a) Điều chế hợp chất 131

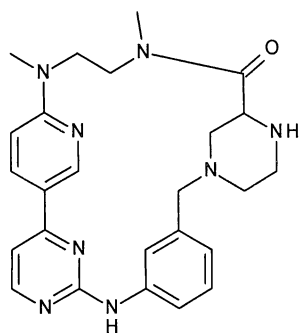


Hợp chất trung gian 379 (0,13g; 0,224mmol) được đưa vào trong TFA (2,5mL) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Phần cặn được đưa vào trong toluen (30mL) và cô một lần nữa. Phân bố phần cặn giữa DCM (20mL) và NaHCO₃ bão hòa (20mL). Chiết pha nước một lần nữa bằng DCM (20mL). Làm khô các lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của MeOH trong DCM từ 0 đến 10%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi.

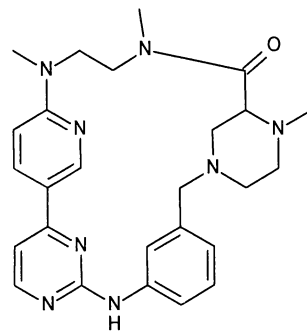
Hiệu suất: 0,077g hợp chất 131 (70%).

Ví dụ B13

a) Điều chế hợp chất 68 và 69



Hợp chất 68



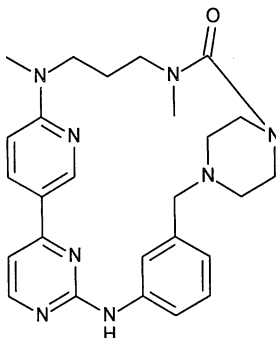
Hợp chất 69

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 152 (1,76g) và DIPEA (8,52 mmol, 1,45ml) hòa tan trong DMF (40mL) vào dung dịch chứa HBTU (1,62 g 4,26mmol) và DIPEA (4,26 mmol, 0,72ml) hòa tan trong DMF (90mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Hòa tan phần cặn trong DCM/MeOH, 7/1, thể tích/thể tích, (2x 50mL) và rửa bằng Na_2CO_3 1M (30mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 40% DCM và 60% DCM/ NH_3 3,5N trong MeOH, 9/1, thể tích/thể tích. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Kết tinh phần cặn từ MeOH để thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo [bắt đầu (72% H_2O - 28% CH_3CN -MeOH) – kết thúc (36% H_2O - 64%)]-[H_2O : NH_4OAc 65mM + CH_3CN (90:10)]. Thu được hai phần sản phẩm khác nhau. Làm bay hơi dung môi của mỗi đoạn. Kết tinh cả hai phần cặn từ CH_3CN . Hiệu suất: 0,065g hợp chất 68; và 0,058g hợp chất 69.

Điều chế hợp chất 72 theo phương pháp phản ứng tương tự như B13, nhưng nhựa trao đổi ion Amberlyst A-26 (OH) được sử dụng trong quy trình thực hiện tiếp theo.

Ví dụ B14

a) Điều chế hợp chất 76

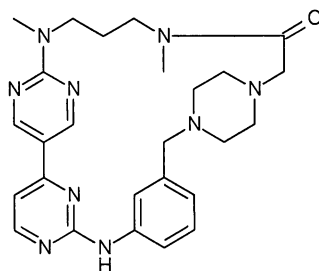


Bổ sung dung dịch chứa 4-nitrophenyl este của axit carbonocloridic, (0,068g, 0,326mmol) trong 1,4 dioxan (25ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 165 (0,485g;1,086mmol) và DIPEA (0,58mL, 3,26mmol) trong 1,4 dioxan (25mL) ở nhiệt độ 80°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu (110°C). Bổ sung NaOH 1M trong H₂O (15mL) vào. Chiết hỗn hợp trong nước bằng EtOAc (50mL), làm khô trên MgSO₄, lọc, và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien từ 100% DCM đến 50% DCM và 50% (MeOH/DCM 9/1). Gom đoạn mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 0,09g hợp chất 76 (2%).

Điều chế hợp chất 130 bằng cách sử dụng lần lượt các phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 164, hợp chất trung gian 165 và hợp chất 76, bắt đầu từ hợp chất trung gian 85 thay cho hợp chất trung gian 122 (được sử dụng để tổng hợp hợp chất trung gian 164).

Ví dụ B15

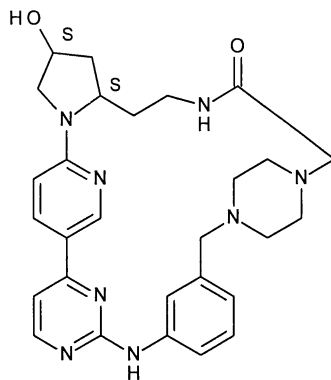
a) Điều chế hợp chất 84



Bổ sung HCl (4M trong dioxan) (0,0212mL; 0,0846mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 191 (10mg; 0,00846mmol) trong 1,4-dioxan (0,31mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi. Bổ sung DMF (1mL), Et₃N (23,522μL; 0,169mmol) và diethylxanophosphonat (2,811μL; 0,0169mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi dịch lọc. Hiệu suất: 29mg hợp chất 84.

Ví dụ B16

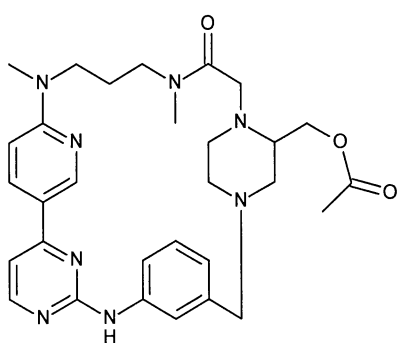
a) Điều chế hợp chất 89



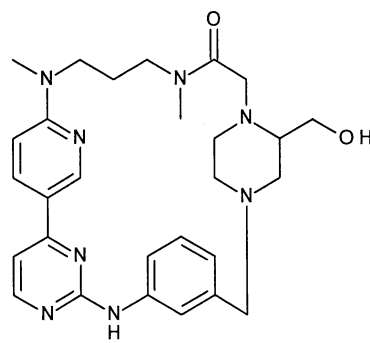
Bổ sung K_2CO_3 (82mg; 0,59mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 232 (110mg; 0,2mmol) trong MeOH (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung nước và DCM vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM/MeOH (95/5) (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica ổn định $5\mu m$ 150x30,0 mm). Pha động: Gradient từ NH_4OH , DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH_4OH , DCM, MeOH 1,3/87/13. Kết hợp các phân tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Làm đông khô phân cận bằng nước/ACN. Hiệu suất: 56mg hợp chất 89 (55%).

Ví dụ B17

a) Điều chế hợp chất 93a và 93



Hợp chất trung 93a



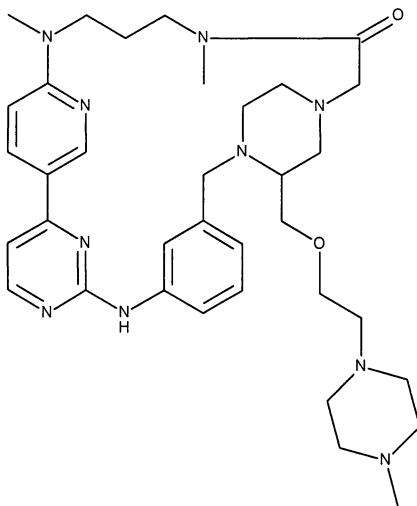
Hợp chất trung 93

Bổ sung K_2CO_3 (2g; 14,79mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 278 (1,26g) trong DMF (156mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $50^\circ C$ trong 12 giờ. Bổ sung nước và DCM vào. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên 15-40 μm 90 g Merck không theo quy tắc. Pha động: NH_4OH , DCM, MeOH

0,1/96/4. Gôm các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 275mg hợp chất 93a và 40mg hợp chất 93.

Ví dụ B18

a) Điều chế hợp chất 106



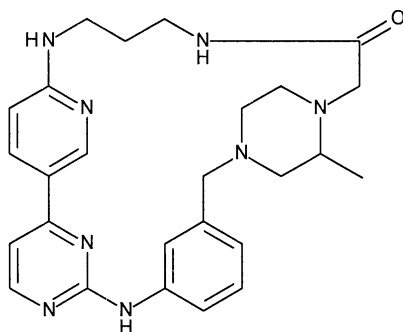
Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất trung gian 291 (182mg; 0,29mmol) và 1-methylpiperazin (0,43g; 4,3mmol) trong THF (2,4mL) trong ống bịt kín ở nhiệt độ 90°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage Initiator EXP 60) với công suất ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 60 phút. Sau đó, làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cực bằng LC điều chế trên Silica ổn định 5µm 150x30,0mm. Pha động: Gradient từ NH₄OH, DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH, DCM, MeOH 1,3/87/13. Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cực bằng SFC đối xứng trên 2-ethylpyridin 6µm 150 x 21,2mm. Pha động: isopropylamin, CO₂, MeOH. 0,3/85/15. Kết hợp các phần tinh khiết, làm bay hơi dung môi và làm đông khô phần phân cực bằng ACN/nước 20/80 để thu được 52mg hợp chất 106.

Điều chế hợp chất 107 theo phương pháp phản ứng tương tự như B18, bắt đầu từ hợp chất trung gian 291 và piperazin khan.

Điều chế hợp chất 108 theo phương pháp phản ứng tương tự như B18, bắt đầu từ hợp chất trung gian 291 và dimetylamin.

Ví dụ B19

a) Điều chế hợp chất 135

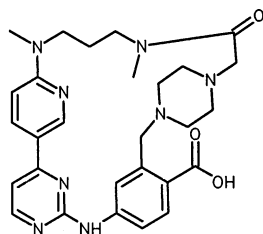


Bổ sung từ từ diethyl xyanophosphonat (222 μ L; 1,485mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 384 (300mg) và DIPEA (853 μ L; 4,951mmol) trong DMF (60mL). Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng LC điều chế trên (Silica ổn định 5 μ m 150x30,0mm). Pha động (Gradien từ NH₄OH, DCM, MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH, DCM, MeOH 1,3/87/13). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được 72mg hợp chất 135.

C. phản ứng chuyển hóa

Ví dụ C1

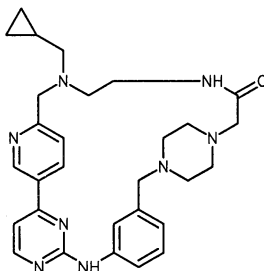
a) Điều chế hợp chất 11



Khuấy hợp chất 10 (150mg, 0,164mmol) trong HCl (4M trong dioxan) (10,606mL, 42,422mmol) ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Cùng làm bay hơi phần cặn hai lần với 1,4-dioxan (2x50mL). Khuấy phần cặn trong NaHCO₃ 0,1M trong nước (50mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô dung dịch đến thể tích bằng $\pm$ 10ml. Tinh chế phần cô bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 – 10 μ m, 200g, 5 cm). Pha động (dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, CH₃CN). Gom các phần mong muốn, làm bay hơi, hòa tan trong MeOH và làm bay hơi lại lần nữa. Hiệu suất: 62mg hợp chất 11 (71%).

Ví dụ C2

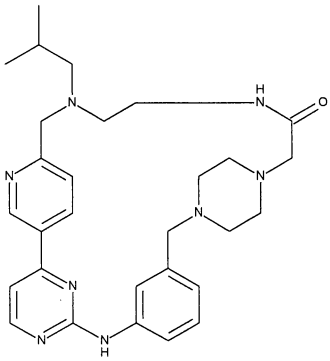
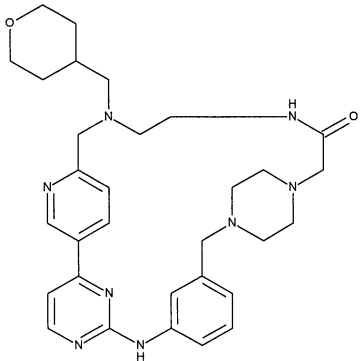
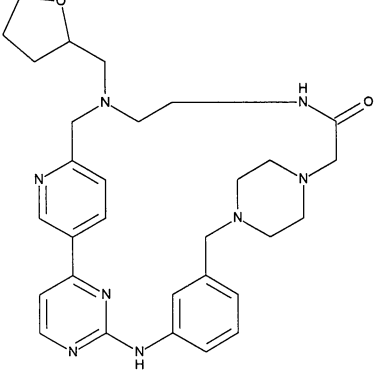
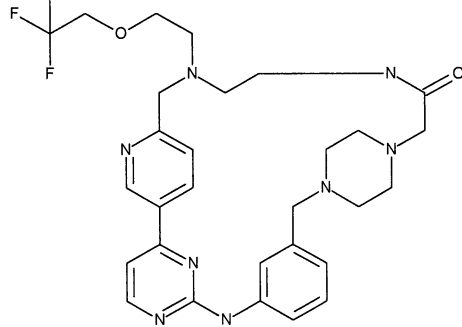
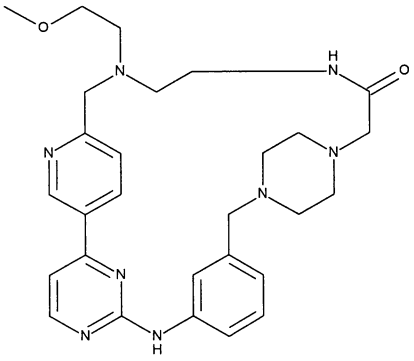
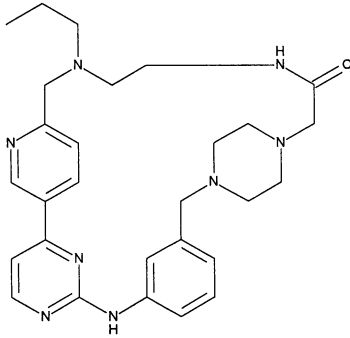
a) Điều chế hợp chất 35

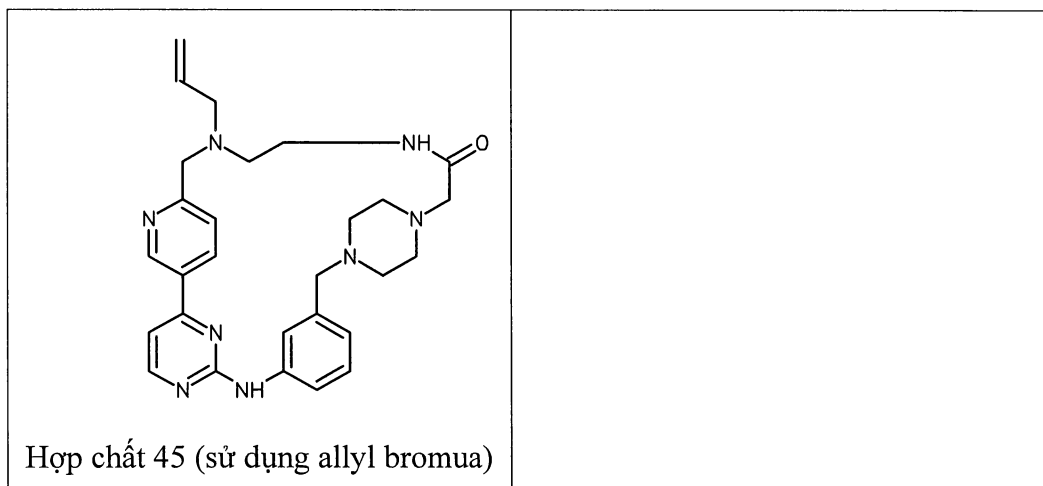


Bổ sung từng giọt xyclopropylmetyl bromua (0,0318g, 0,236mmol) hòa tan trong 3ml DMF vào hợp chất 34 (0,108g, 0,236mmol) và Et₃N (0,162mL, 0,942mmol) trong DMF (15mL) ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (RP SunFire Prep C18 OBD-10μm, 30x150 mm). Pha động (dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, CH₃CN). Gom các phần mong muốn, làm bay hơi, hòa tan trong MeOH và làm bay hơi lại lần nữa. Hiệu suất: 50mg hợp chất 35 (41,4%).

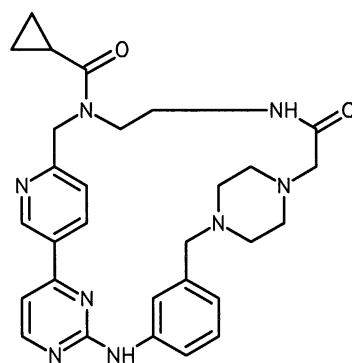
Các hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất 35, nhưng trong đó xyclopropylmetyl bromua được thay thế bằng một nguyên liệu bắt đầu khác (như được chỉ ra):

Hợp chất 36 (sử dụng propargyl bromua)	Hợp chất 37 (sử dụng homoallyl bromua)
---	---

 Hợp chất 38 (sử dụng 2-metylpropyl bromua)	 Hợp chất 39 (sử dụng (tetrahydropyran-4-yl)metyl bromua)
 Hợp chất 40 (sử dụng (RS)-tetrahydrofurfuryl bromua)	 Hợp chất 41 (sử dụng 5-clo-1,1,1-triflo-3-oxapentan)
 Hợp chất 42 (sử dụng metoxyetyl clorua)	 Hợp chất 43 (sử dụng 1-propyl bromua)

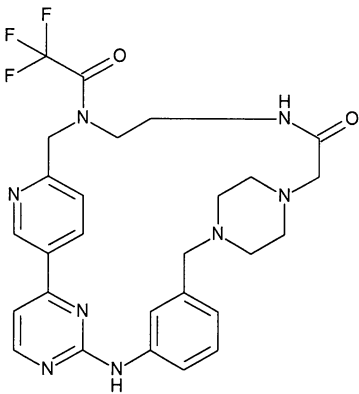
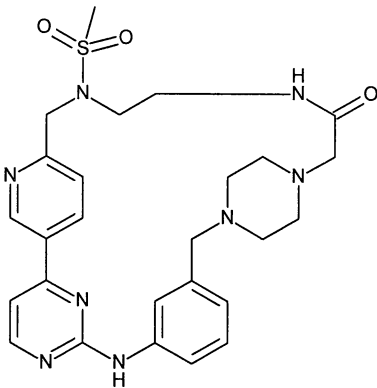


b) Điều chế hợp chất 44

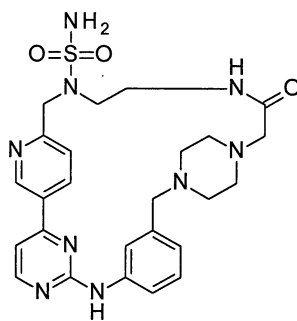


Bổ sung xyclopropancarbonyl clorua (13,678mg; 0,131mmol) vào hợp chất 34 (50mg; 0,109mmol) và DIPEA (0,0752mL; 0,436mmol) trong DMF (3,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế trên (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm). Pha động (dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, CH₃CN). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được hợp chất 44 (42mg; 73,14%).

Các hợp chất trong bảng dưới đây được điều chế theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất 44, nhưng trong đó xyclopropancarbonyl clorua được thay thế bằng một nguyên liệu bắt đầu khác (như được chỉ ra):

 Hợp chất 132 (sử dụng TFA anhydrit)	 Hợp chất 133 (sử dụng mesyl clorua)
--	---

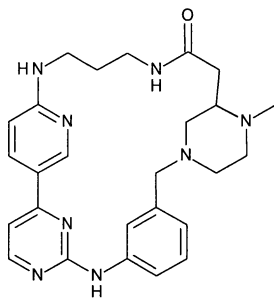
c) Điều chế hợp chất 134



Bổ sung sulfamit (157mg; 163,4mmol) vào hợp chất 34 (50mg; 0,11mmol) trong dioxan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 4 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, CH₃CN), để thu được hợp chất 134 (41mg; 70%).

Ví dụ C3

a) Điều chế hợp chất 71

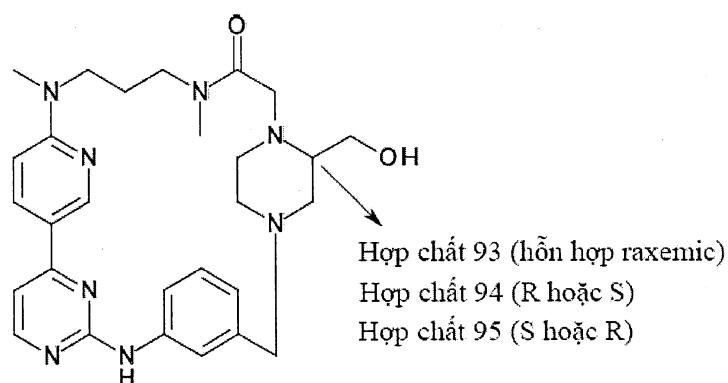


Bổ sung natri xyanoborohydrit (0,087g, 1,32mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 70 (0,401g; 0,875mmol) và formol (0,04g; 1,32mmol) trong MeOH (15mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Sau đó, bổ sung NaOH 1M trong H₂O và DCM. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải với gradien của DCM/MeOH (5/1, thể tích/thể tích)/ DCM từ 0% đến 100%. Gom đoạn mong muốn và làm bay hơi dung môi. Kết tinh phân cận từ CH₃CN. Hiệu suất: 0,120g hợp chất 71 (29%).

Điều chế hợp chất 129 theo phương pháp phản ứng tương tự như được sử dụng cho hợp chất 71, bắt đầu từ hợp chất 128.

Ví dụ C4

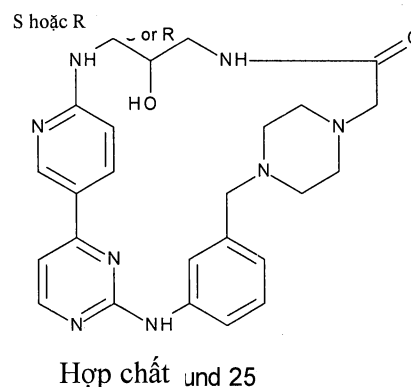
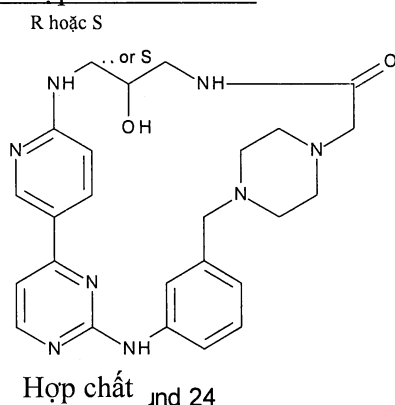
a) Điều chế hợp chất 93, 94 và 95



Bổ sung K₂CO₃ (191mg; 1,38mmol) vào huyền phù chứa hợp chất 93a (257mg; 0,46mmol) trong MeOH (3,6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và DCM vào. Chiết hỗn hợp bằng DCM/MeOH (95/5) (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký lỏng điều chế trên Silica ổn định 5μm 150x30,0 mm. Pha động: Gradien từ NH₄OH, DCM, MeOH 0,3/97/3 đến NH₄OH, DCM, MeOH 1,3/87/13. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng SFC không đối xứng trên CHIRALPAK AD-H 5μm 250x20 mm. Pha động: isopropylamin, CO₂, MeOH 0,3/45/55. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi, để thu được 38mg hợp chất thô 94 và 37mg hợp chất thô 95. Làm đông khô hợp chất thô 94 bằng nước/ACN để thu được 34mg hợp chất 94 (14%). Làm đông khô hợp chất thô 95 bằng nước/ACN để thu được 20mg hợp chất 95 (8%).

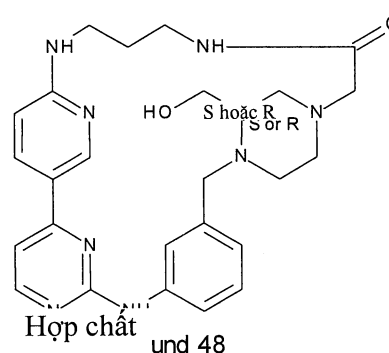
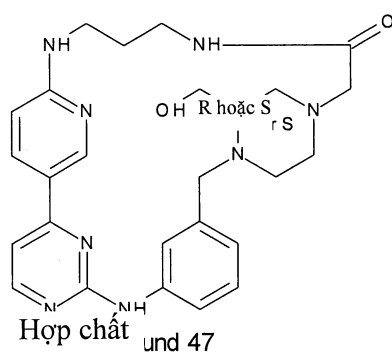
Ví dụ C5

a) Điều chế hợp chất 24 và 25



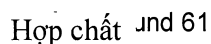
Tinh chế hợp chất 23 (0,3g; 0,63mmol) bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20 mm). Pha động: iPrNH₂, CO₂, iPrOH 0,3/55/45. Kết hợp các phần mong muốn và làm bay hơi cho đến khi khô để thu được 120mg hợp chất 25 (40%; R hoặc S) và 160mg phần cặn thứ hai được đưa vào DCM (20mL) và MeOH (7mL). Bổ sung nhựa Tris-(2-aminoethyl)amin vào phần cặn thứ hai và khuấy hỗn hợp trong 12 giờ. Lọc sạch nhựa. Làm bay hơi dịch lọc cho đến khi khô để thu được 139mg phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (Silica ổn định 5 μ m 150 x 30,0 mm, pha động gradien từ DCM 95%, MeOH 5% đến 90% DCM, MeOH 10%). Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 77mg hợp chất 24 (25%).

b) Điều chế hợp chất 47 và 48

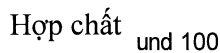


Tinh chế hợp chất 46 bằng SFC không đối xứng (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20 mm). Pha động: iPrNH₂, CO₂, iPrOH 0,3/55/45. Gom các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 41mg hợp chất 47 (43%) và 41mg hợp chất 48 (43%).

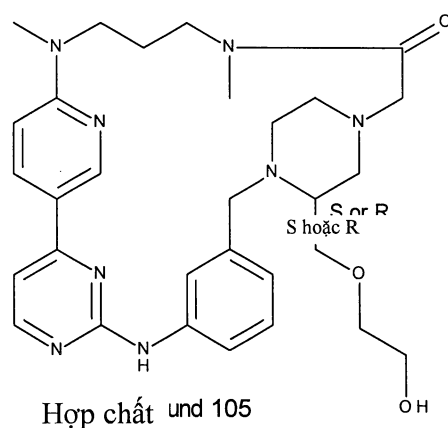
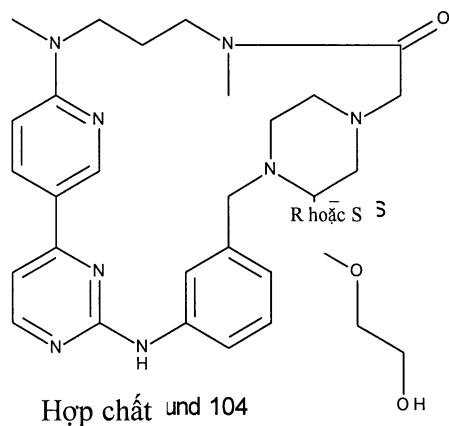
c) Điều chế hợp chất 61 và 62



d) Điều chế hợp chất 99 và 100

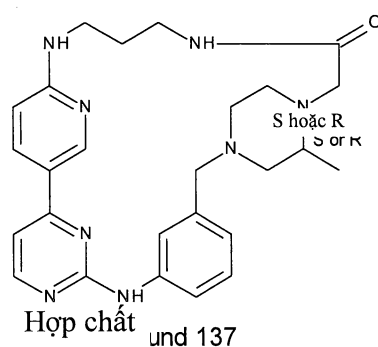
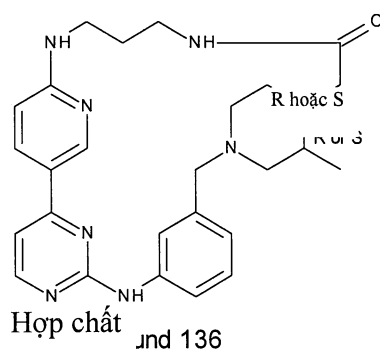


e) Điều chế hợp chất 104 và 105



Tinh chế hợp chất 103 (170mg) bằng SFC điều chế trên Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm. Pha động: CO₂, MeOH với iPrNH₂ 0,2%. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Hiệu suất: 34mg hợp chất 104 và 35mg hợp chất 105.

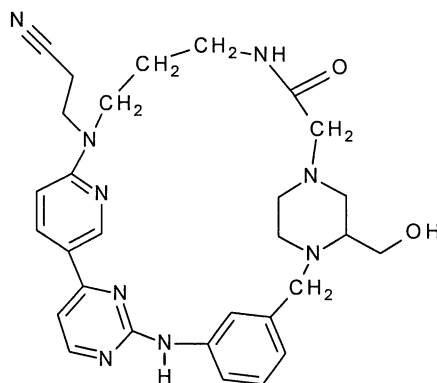
f) Điều chế hợp chất 136 và 137



Tinh chế hợp chất 135 (72mg) bằng SFC không đối xứng trên Chiralpak AD-H 5 μ m 250x20mm. Pha động iPrNH₂, CO₂, EtOH 0,3/50/50. Gom các phần mong muốn và làm bay hơi dung môi. Làm đông khô hai chất đồng phân đối ảnh bằng nước-ACN để thu được 18mg hợp chất 136 và 24mg hợp chất 137.

Ví dụ C6

a) Điều chế hợp chất 54



Bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (4,912mg; 0,123mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 46 (20mg; 0,0409mmol) trong DMF (1mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung từng giọt 3-bromopropionitril (4,088μL; 0,0491mmol) vào. Sau khi bổ sung khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ.

Ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm hai lần bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi các dung môi. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế trên (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm, 30x 150 mm). Pha động (dung dịch trong nước NH₄HCO₃ 0,25%, ACN). Kết hợp các phần tinh khiết và làm bay hơi dung môi để thu được 7mg hợp chất 54.

Phân phân tích và bảng hợp chất

Quy trình tổng quát LCMS

Quy trình đo bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được tiến hành bằng cách sử dụng bơm LC, mảng đi-ốt (DAD) hoặc máy dò UV và cột như được cụ thể hóa trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, các máy dò khác cũng được bao gồm (xem bảng các phương pháp dưới đây).

Dòng từ cột này được cho vào máy đo phổ khối (MS) được tạo kết cấu có nguồn ion áp suất khí quyển. Trong phạm vi hiểu biết của mình, người có trình độ trung bình có thể đặt các thông số điều chỉnh (ví dụ, phạm vi quét, thời gian dừng...) để thu được các ion cho phép nhận biết trọng lượng phân tử đơn đồng vị trên danh nghĩa của hợp chất (MW). Việc thu thập dữ liệu được tiến hành bằng phần mềm thích hợp.

Các hợp chất được mô tả theo thời gian giữ thử nghiệm của chúng (R_t) và ion. Nếu không được chỉ ra khác đi trong bảng dữ liệu, ion phân tử được báo cáo tương ứng với

$[M+H]^+$ (phân tử được proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử được khử proton hóa). Nếu hợp chất không trực tiếp ion hóa được thì loại sản phẩm cộng được cụ thể hóa (tức là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có mẫu đa đồng vị (Br, Cl...), giá trị được thông báo là giá trị thu được đối với khối lượng chất đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả đều thu được với độ bất định thử nghiệm thường liên quan đến phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “SQD” nghĩa là máy dò tứ cực đơn, “MSD” là máy dò chọn lọc khối, “RT” là nhiệt độ trong phòng, “BEH” là lai etylsiloxan/silica bắc cầu, “DAD” máy dò mảng đi-ốt, “ELSD” máy dò tán xạ bay hơi.

Bảng 1: mã phương pháp LCMS (Dòng được biểu thị dưới dạng mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; thời gian chạy theo phút).

Mã phương pháp	Công cụ	Cột	Pha động	Gradient	Dòng----- Col T	Thời gian chạy
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,7 phút.	0,8 ----- 55	2
2	Agilent 1100 - DAD- MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: 0,1% HCOOH trong H ₂ O B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 4,8 phút, giữ trong 1,0 phút, đến 95% A trong 0,2 phút.	2,6 ----- 35	6,0

Mã phương pháp	Công cụ	Cột	Pha động	Gradien	Dòng----- Col T	Thời gian chạy
3	Waters: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49 phút, đến 10,5% A trong 2,18 phút, giữ trong 1,94 phút, trở lại 84,2% A trong 0,73 phút, giữ trong 0,73 phút,	0,343----- 40	6,2
4	Waters: Alliance® - DAD – ZQ và ELSD 2000 Alltech	Waters : Xterra MS C18 (3,5µm, 4,6*100mm)	A: 25mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN và 40% CH ₃ OH và 20% H ₂ O với 0,25% CH ₃ COOH	Từ 100% A đến 1% A, 49% B và 50% C trong 6,5 phút, đến 1% A và 99% B trong 0,5 phút, đến 100% D trong 1 phút giữ trong 1,0 phút đến 100% A trong 0,5 phút và giữ	1,6 ----- 40	11

Mã phương pháp	Công cụ	Cột	Pha động	Gradient	Dòng----- Col T	Thời gian chạy
				trong 1,5 phút		
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1*50mm)	A: 0,1% HCOOH + 5% CH ₃ OH trong H ₂ O B: CH ₃ OH	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,7 phút	0,8 ----- 55	2
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	BEH C18 column (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity)	A: 25 mM amoni axetat trong H ₂ O/ CH ₃ CN 95/5; B: CH ₃ CN	95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và giữ trong 0,3 phút	0,8 ----- 55	2
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters : BEH C18 (1,7µm, 2,1*50mm)	A: 0,1% HCOOH + 5% CH ₃ OH trong H ₂ O B: CH ₃ OH	Từ 90% A đến 20% A trong 0,7 phút, đến 5% A trong 0,8 phút giữ trong 0,5 phút	0,8 ----- 55	2

Bằng cách sử dụng các phương pháp phản ứng tương tự như được mô tả trong các ví dụ nêu trên, các hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây được điều chế.

‘Hợp chất số’ nghĩa là số thứ tự của hợp chất.

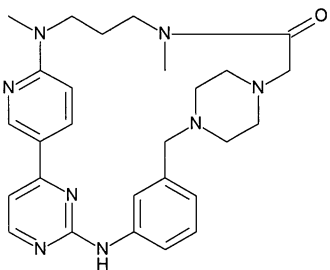
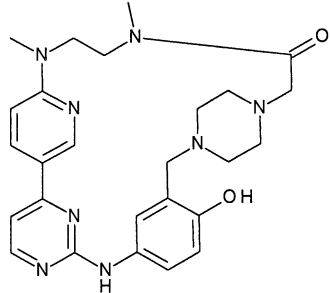
‘Phương pháp’ dùng để chỉ số thứ tự của ví dụ tương đương với hợp chất chuẩn được tổng hợp.

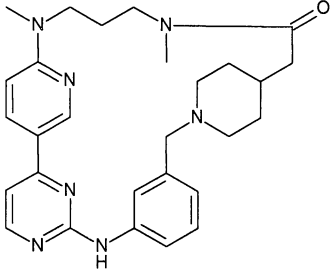
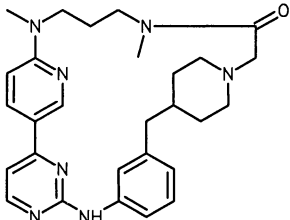
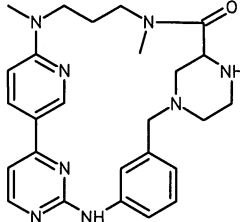
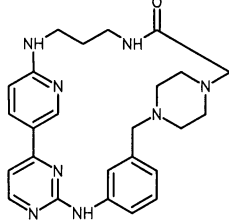
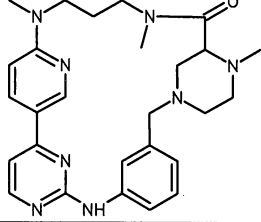
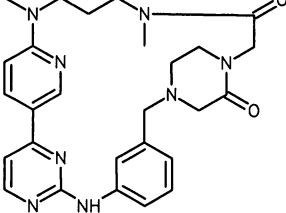
Nếu tâm lập thể của hợp chất không được nêu hóa học lập thể cụ thể thì nghĩa là hợp chất thu được sẽ ở dạng hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh R và S.

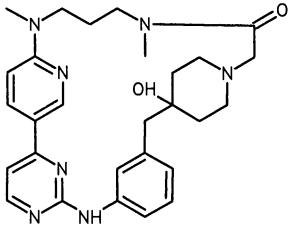
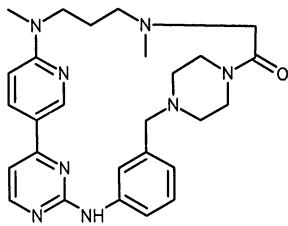
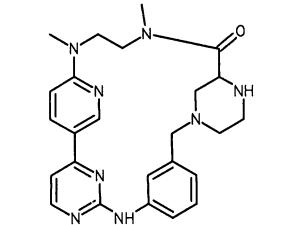
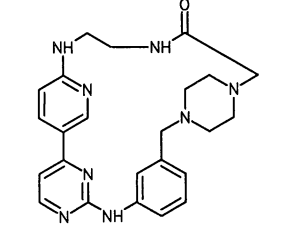
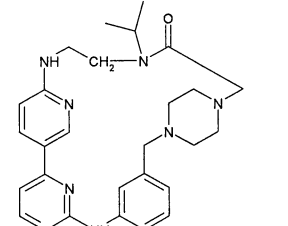
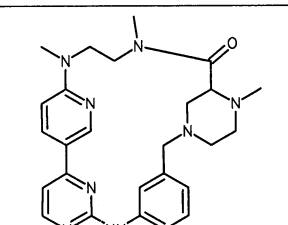
Các giá trị hóa học lượng pháp của muối hoặc hàm lượng axit trong các hợp chất như được nêu trong bản mô tả, là các giá trị thu được nhờ thử nghiệm và có thể thay đổi phụ thuộc vào phương pháp phân tích được sử dụng (đối với hợp chất trong bảng 2, ^1H NMR và/hoặc phép phân tích thành phần được sử dụng).

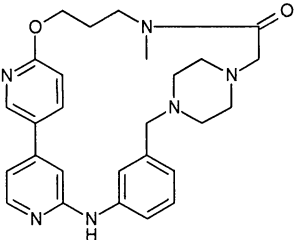
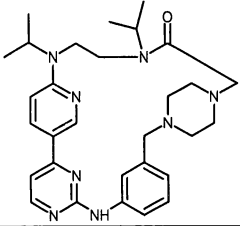
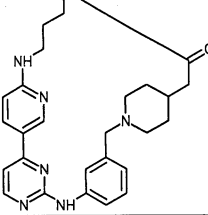
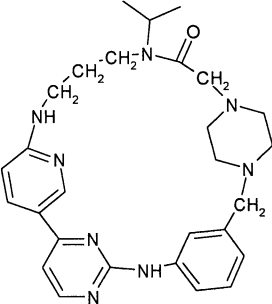
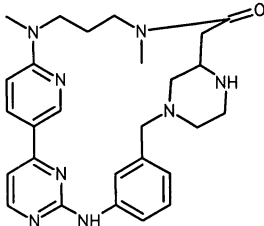
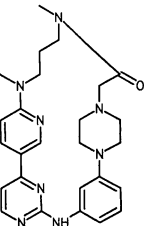
Nếu không có dạng muối nào được chỉ ra, hợp chất thu được dưới dạng bazơ tự do.

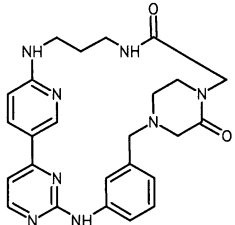
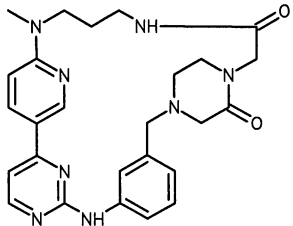
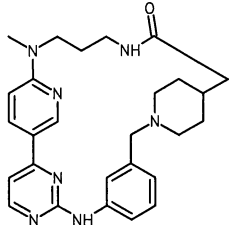
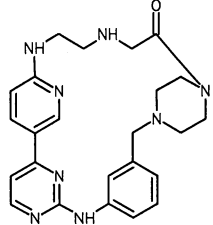
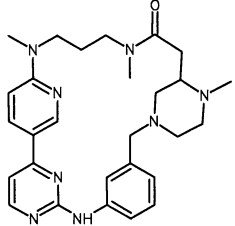
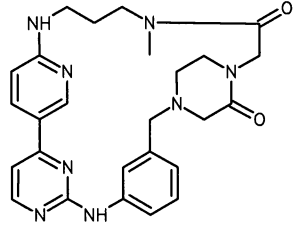
Bảng 2: hợp chất và dữ liệu sinh hóa (Hợp chất số nghĩa là số thứ tự của hợp chất)

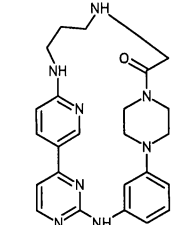
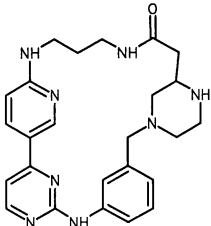
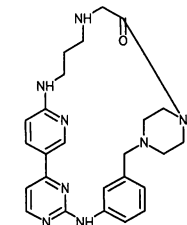
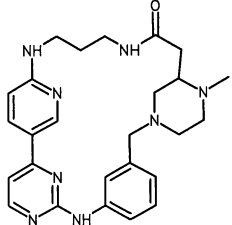
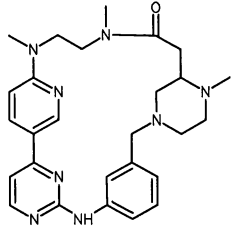
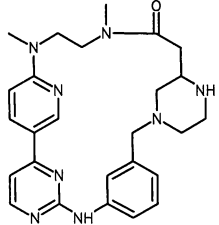
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M^+ (H^+)	Phương pháp LC/GC/MS
1		B1 hoặc B5	0,90	487	1
131		B12	1,47	489	2

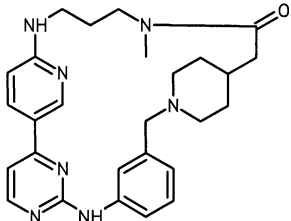
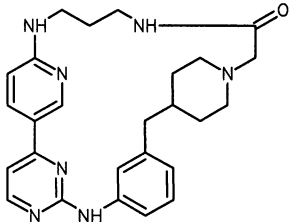
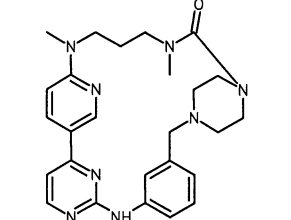
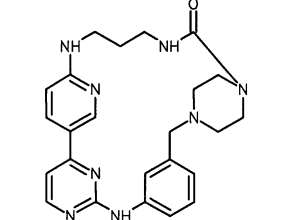
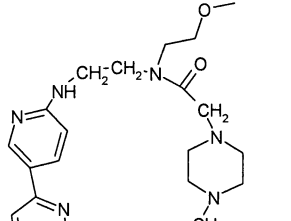
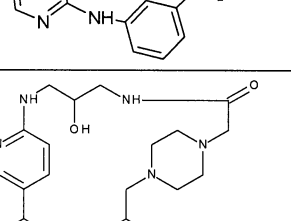
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M+ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
81		B13	1,61	486	2
109		B9	1,92	486	2
74		B13	1,90	473	2
31		B2	0,75	459	6
75		C3	1,94	487	2
82		B13	1,39	501	2

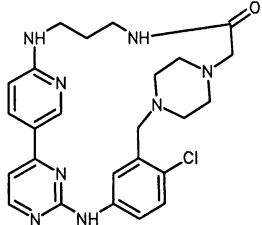
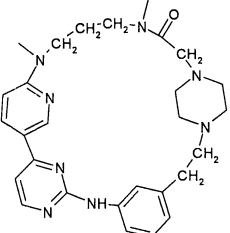
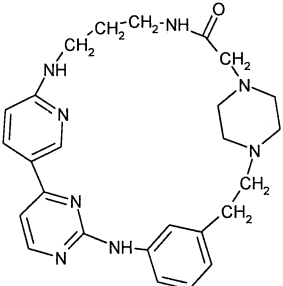
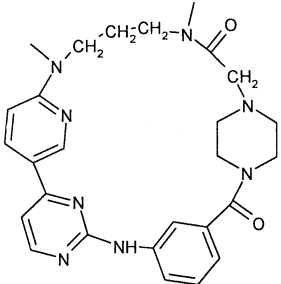
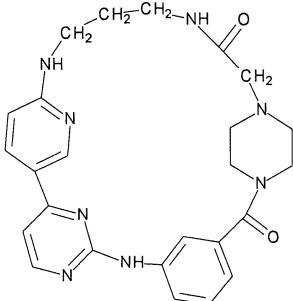
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
114		B11	1,47	502	2
83		B13	1,26	487	2
68		B13	2,06	459	2
119		B2	0,67	445	6
21		B1	2,36	487	3
69		B13	2,06	473	2

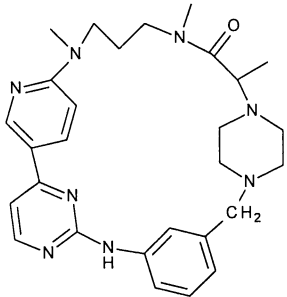
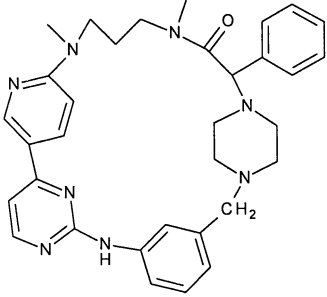
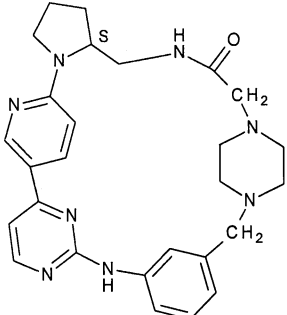
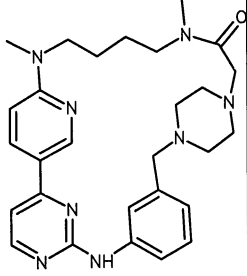
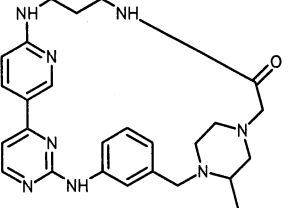
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
30		B2	2,48	474	3
121		B2	3,04	529	3
79		B13	1,01	458	2
22		B1	2,52	501	3
128		B5	1,54	487	2
110		B9	1,67	473	2

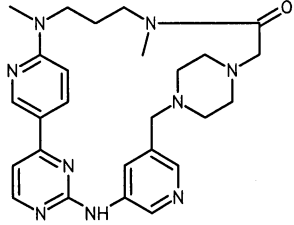
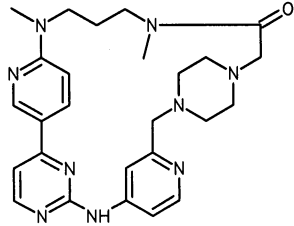
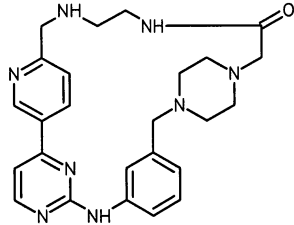
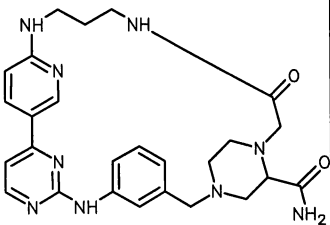
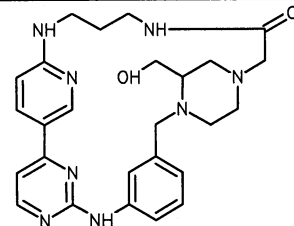
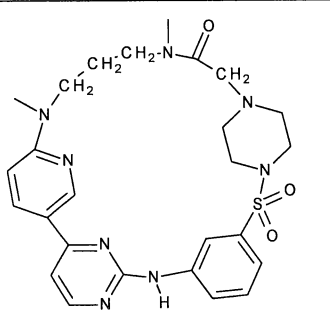
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
77		B13	1,20	473	2
78		B13	1,30	487	2
125		B5	1,20	472	2
113		B10	1,00	445	2
129		C3	1,50	501	2
127		B5	1,20	487	2

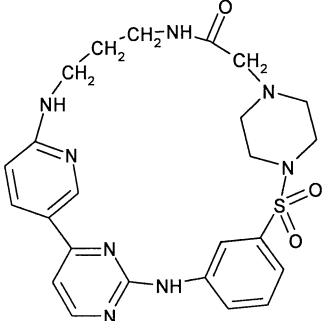
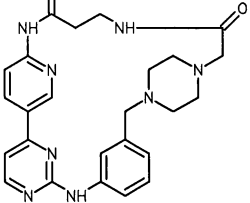
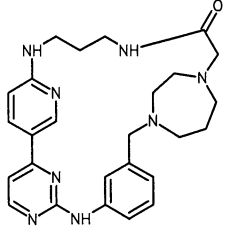
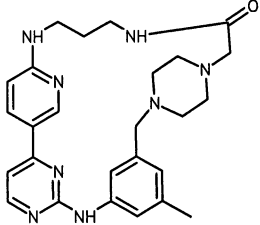
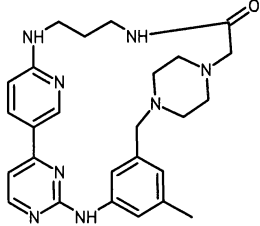
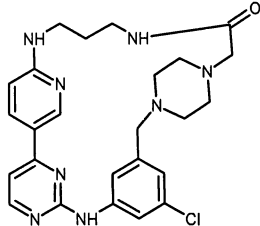
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
111		B9	1,40	445	2
70		B13	1,10	459	2
112		B10	1,07	459	2
71		C3	1,26	473	2
73		C3	1,62	487	2
72		B5	1,55	473	2

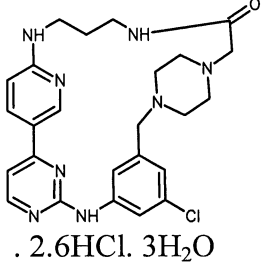
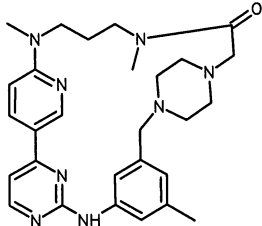
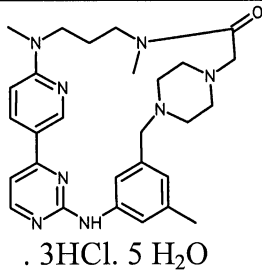
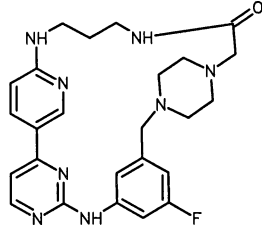
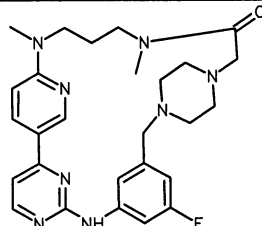
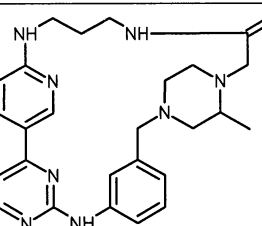
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
124		B5	1,15	472	2
115		B11	1,25	458	2
76		B14	1,63	473	2
130		B14	1,48	445	2
123		B2	0,76	503	7
23		B1	1,98	475	3

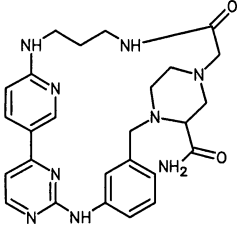
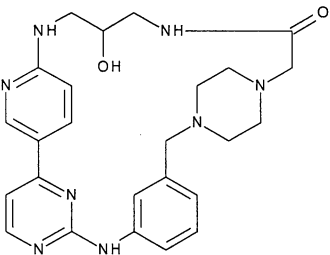
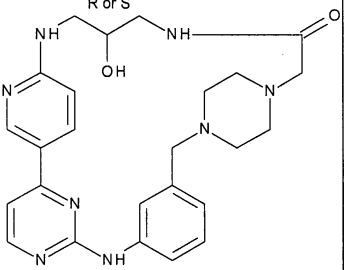
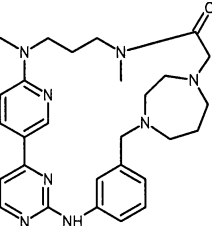
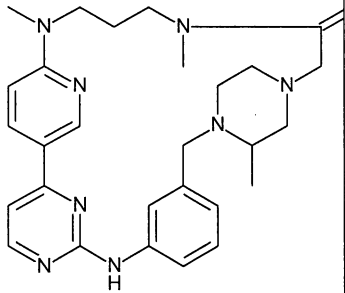
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
120		B2	5,81	493	4
29		B1	0,92	501	7
118		B1	0,76	473	7
28		B1	0,77	501	5
117		B1	0,55	473	5

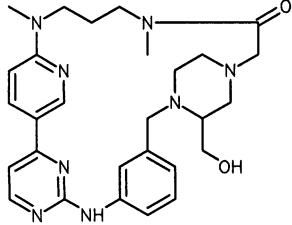
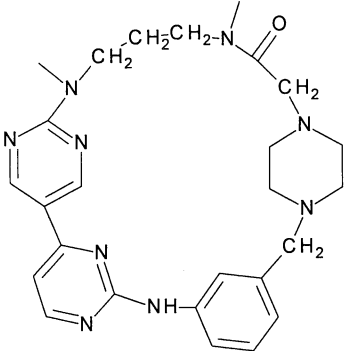
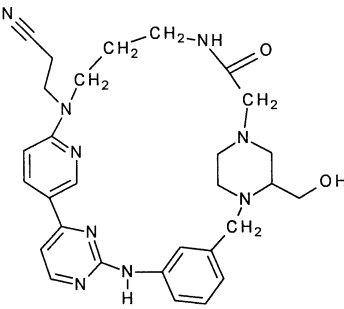
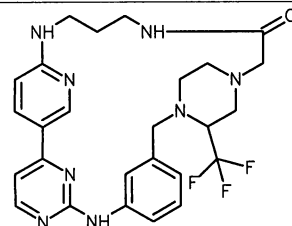
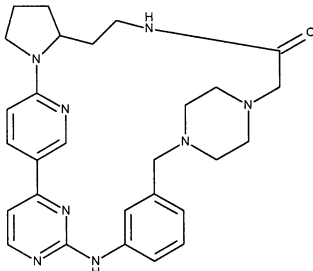
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
67		B5 (Et ₃ N được sử dụng thay cho DIPEA)	0,93	501	6
64		B5 (Et ₃ N được sử dụng thay cho DIPEA)	1,07	563	6
80		B5	0,87	485	7
20	 Muối TFA (.CF ₃ COOH)	B1	0,93	501	1
60		B5	2,34	473	3

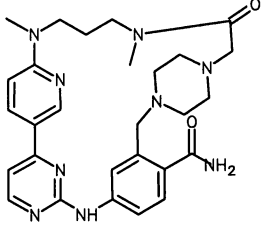
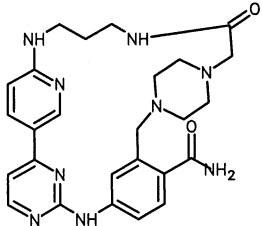
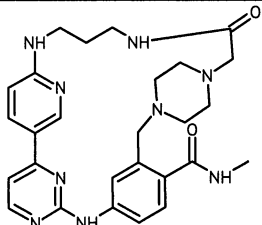
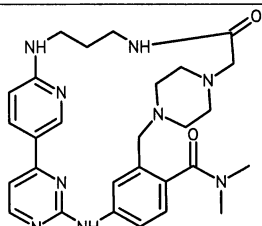
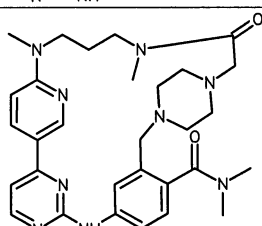
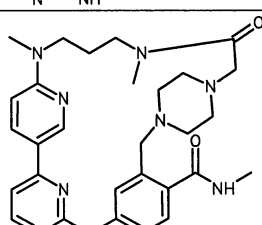
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
33		B3	2,27	488	3
32		B3	2,24	488	3
34		B4	1,9	459	3
126		B5	1,96	502	3
46		B5	1,98	489	3
27		B1	0,91	537	1

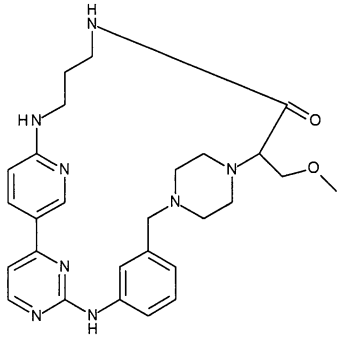
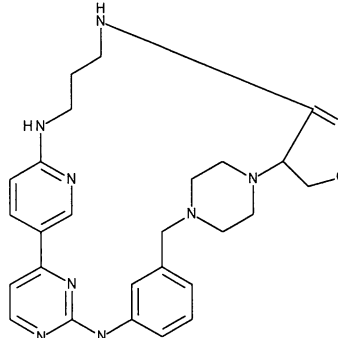
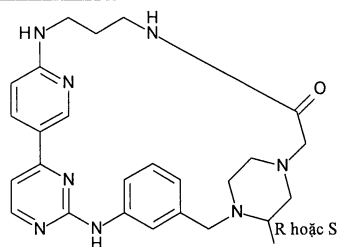
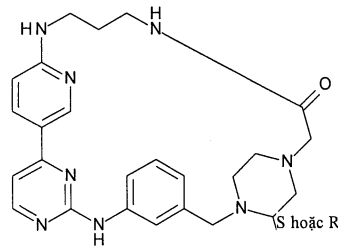
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
116		B1	0,75	509	1
85		B6	1,89	473	3
56		B5	2,15	473	3
7		B1	0,89	473	1
7a	 · 4HCl. 4H ₂ O	B1	0,81	473	1
9		B1	0,86	493	1

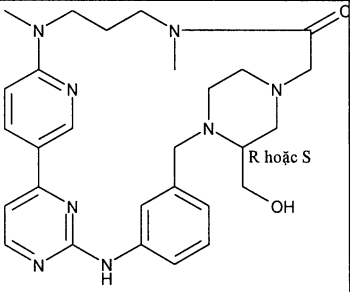
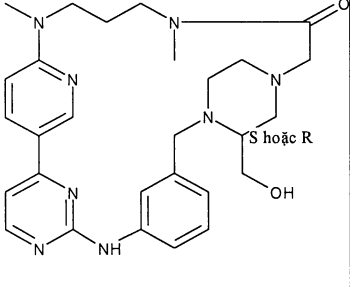
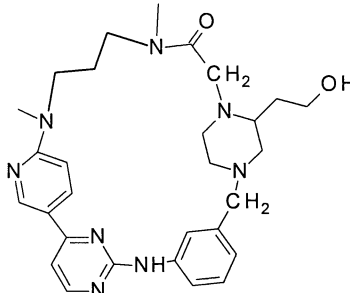
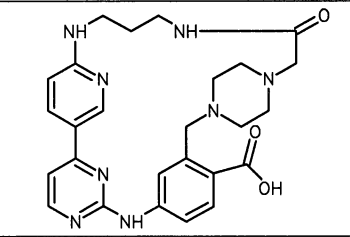
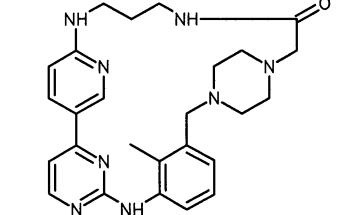
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
9a	 . 2.6HCl. 3H ₂ O	B1	0,89	493	1
8		B1	0,93	501	1
8a	 . 3HCl. 5 H ₂ O	B1	0,96	501	1
5		B1	0,78	477	1
6		B1	0,93	505	1
49		B5	2,32	473	3

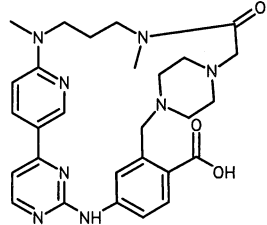
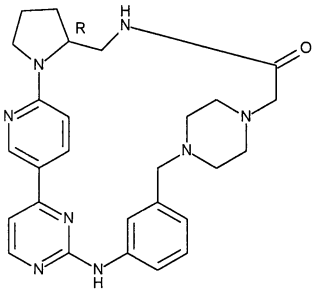
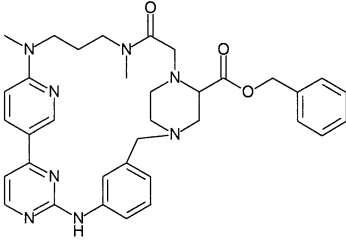
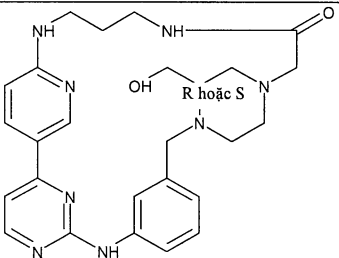
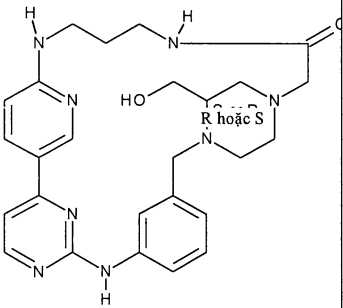
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
59		B5	1,96	502	3
25		C5.a	1,99	475	3
24		C5.a	2,00	475	3
57		B5	2,43	501	3
58		B5	2,72	501	3

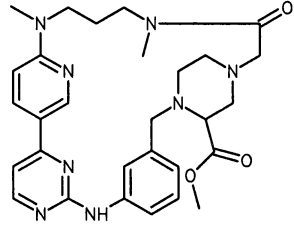
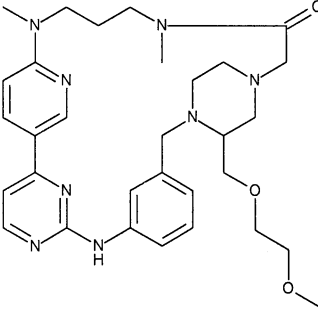
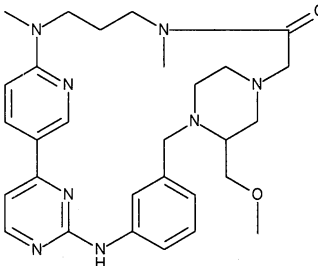
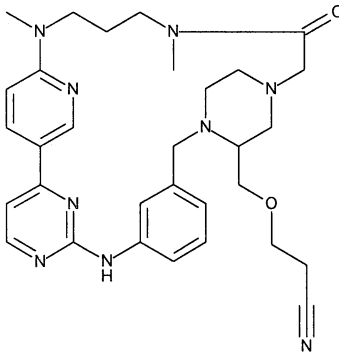
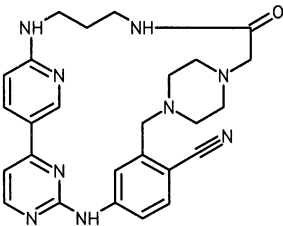
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
51		B5	2,28	517	3
84		B15	0,90	488	1
54		C6	0,75	542	1
50		B5	2,82	527	3
87		B7	2,56	499	3

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
10		B1	5,18	530	4
15		B1	4,24	502	4
13		B1	0,68	516	1
18		B1	0,68	530	1
17		B1	0,81	558	1
12		B1	0,83	544	1

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
66		B5	0,77	503	1
65		B5	0,67	489	1
62		C5.c	2,33	473	3
61		C5.c	2,33	473	3

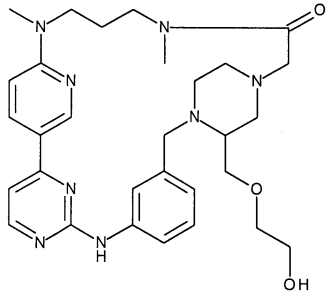
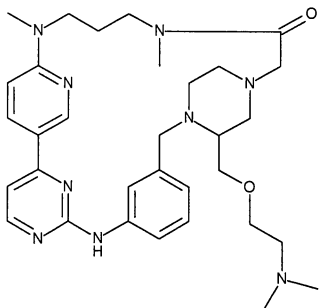
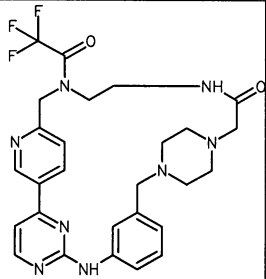
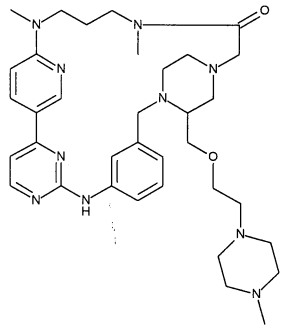
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
52		C5.b	2,28	517	3
53		C5.b	2,29	517	3
63		B5 (Et ₃ N được sử dụng thay cho DIPEA)	0,82	531	1
16		B1.c	0,50	503	1
19		B1	0,75	473	1

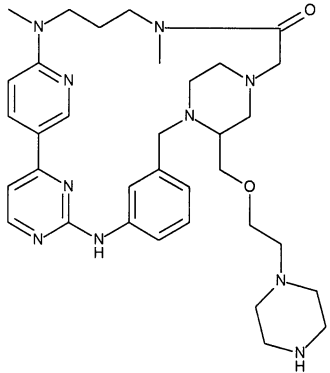
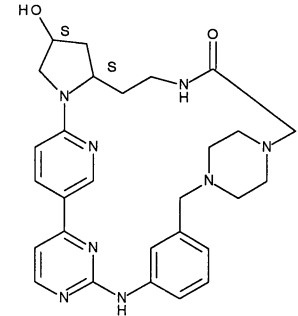
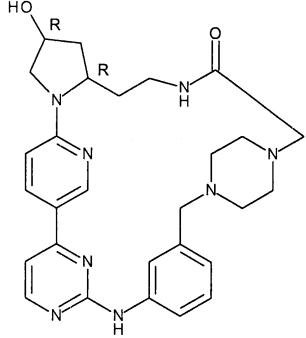
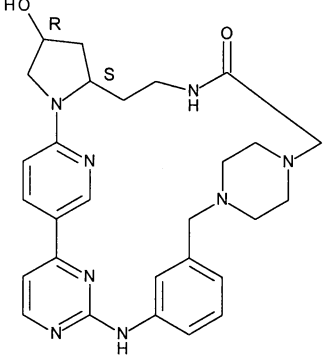
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
11		C1	0,64	531	1
26		B1	2,43	485	3
92		B7	3,26	621	3
47		C5.b	1,99	489	3
48		C5.b	1,99	489	3

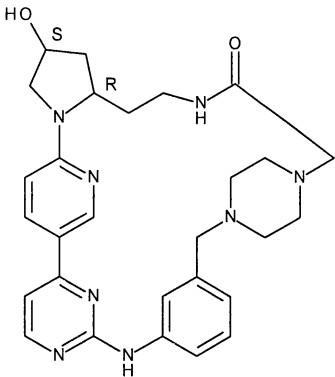
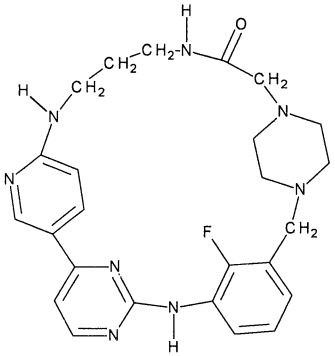
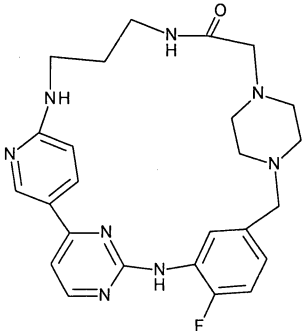
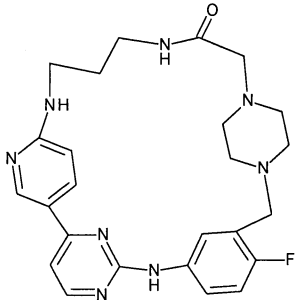
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
55		B5	2,72	545	3
101		B8	2,64	575	3
97		B8	2,73	531	3
102		B8	2,56	570	3
14		B1	0,81	484	1

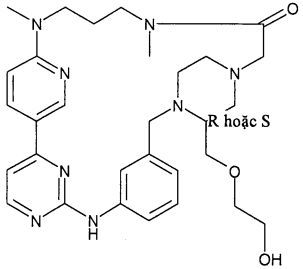
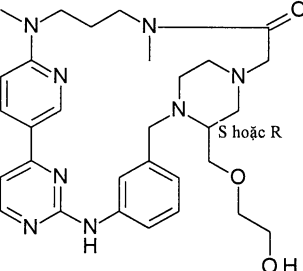
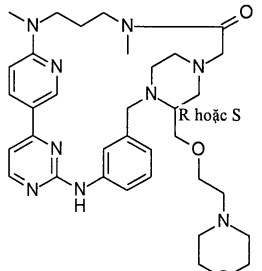
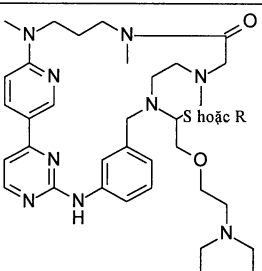
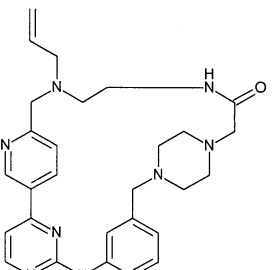
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
93a		B17	n.d.	n.d.	-
93		B17 hoặc C4	n.d.	n.d.	-
94		C4	2,33	517	3
95		C4	2,33	517	3
136		C5.f	2,31	473	3

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
137		C5.f	2,32	473	3
88		B7	2,56	499	3
86		B7	2,55	499	3
98		B8	2,48	630	3

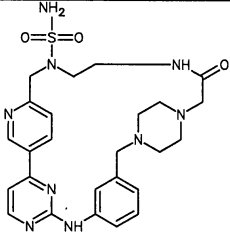
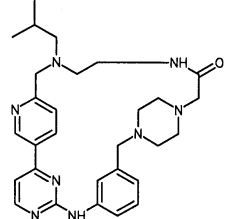
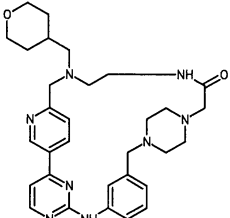
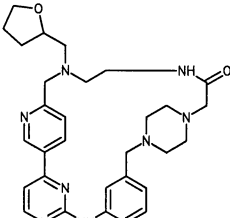
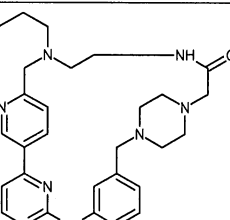
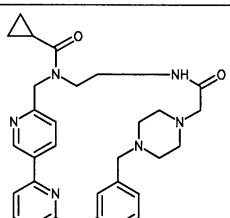
Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
103		B8	2,35	561	3
108		B18	2,28	588	3
132		C2.b	0,81	555	1
106		B18	2,27	643	3

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
107		B18	2,25	629	3
89		B16	2,13	515	3
91		B16	2,13	515	3
90		B16	2,10	515	3

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
96		B16	2,10	515	3
4		B1	0,75	477	1
3		B1	0,85	477	1
2		B1	0,83	477	1

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
104		C5.e	0,81	561	1
105		C5.e	0,81	561	1
99		C5.d	0,88	630	1
100		C5.d	0,88	630	1
45		C2.a	0,88	499	1

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
133		C2.b	0,67	537	1
35		C2.a	0,92	513	1
36		C2.a	0,81	497	1
37		C2.a	0,97	513	1
41		C2.a	0,65	585	5
42		C2.a	0,83	517	1

Hợp chất số	Cấu tạo của hợp chất	Phương pháp	HPLC Rt (phút)	MS M ⁺ (H ⁺)	Phương pháp LC/GC/MS
134		C2.c	0,62	538	5
38		C2.a	1,02	515	1
39		C2.a	0,85	557	1
40		C2.a	0,86	543	1
43		C2.a	0,92	501	1
44		C2.b	0,75	527	1

Điểm nóng chảy (m.p.)

Đối với hợp chất 80, m.p. được xác định bằng hệ DSC 1 STAR[®] của Mettler Toledo. Điểm nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ bằng 30°C/phút đến 300°C. Điểm nóng chảy được nêu là giá trị cao nhất: 291,27°C.

Đối với một số hợp chất, thu được điểm nóng chảy bằng bàn thí nghiệm nóng Kofler, gồm có đĩa được gia nhiệt với gradien nhiệt độ tuyến tính, con trỏ trượt và thang nhiệt độ tính theo độ Celsius (°C):

Hợp chất 23: 161°C	Hợp chất 48: 169°C	Hợp chất 86: 174°C	Hợp chất 88: 188°C
Hợp chất 89: 177°C	Hợp chất 90: 189°C	Hợp chất 91: 188°C	Hợp chất 96: 193°C

Quay quang (OR)

Hợp chất 24: +41,14° (589nm; 20°C; 0,333% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 25: -41,56° (589nm; 20°C; 0,4115% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 47: +79,35° (589nm; 20°C; 0,247% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 48: -81,7° (589nm; 20°C; 0,235% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 52: -89,94° (589nm; 20°C; 0,218% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 53: +73,77° (589nm; 20°C; 0,183% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 61: -92,16° (589nm; 20°C; 0,204% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 62: +95,63° (589nm; 20°C; 0,252% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 89: -141,15° (589nm; 20°C; 0,2345% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 90: -120,00° (589nm; 20°C; 0,265% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 91: +141,95° (589nm; 20°C; 0,174% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 96: +117,91° (589nm; 20°C; 0,2205% trọng lượng/thể tích; DMF)

SFC-MS

Đối với SFC-MS, hệ phân tích SFC của Berger Instruments (Newark, DE, USA) được sử dụng bao gồm mô-đun kiểm soát bơm kép (FCM-1200) để phân phối CO₂ và máy điều chỉnh, mô-đun kiểm soát nhiệt để gia nhiệt cột (TCM2100) với phạm vi kiểm soát nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1 đến 150°C và các van chọn cột (Valco, VICI, Houston, TX, USA) dùng cho 6 cột khác nhau. Máy dò mảng diốt quang (Agilent 1100,

Waldbronn, Germany) được trang bị cu-vét Dòng áp suất cao (tối đa 400 bar) và được cấu tạo bằng bộ phận lấy mẫu tự động CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Máy đo phổ khối ZQ (Waters, Milford, MA, USA) có bề mặt chung tia điện Z trực giao được kết hợp với hệ SFC. Việc kiểm soát công cụ, thu thập dữ liệu và xử lý được thực hiện với màn hình phẳng tích hợp gồm phần mềm SFC ProNTTo và phần mềm Masslynx.

Hợp chất số 99-100: SFC-MS được thực hiện trên cột OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) với tốc độ Dòng bằng 3ml/phút. Hai pha động (pha động A: CO₂; pha động B: MeOH chứa 0,2% isopropylamin (iPrNH₂)) được sử dụng. 45% B được giữ trong 15 phút. Nhiệt độ cột được đặt là 30°C. Trong các điều kiện này, hợp chất số 99 có R_t trên cột ngắn hơn so với hợp chất số 100. Việc đo được so sánh dựa trên hỗn hợp của các hợp chất.

Hợp chất số 94-95: SFC-MS được thực hiện trên cột AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) với tốc độ Dòng bằng 3ml/phút. Hai pha động (pha động A: CO₂; pha động B: MeOH chứa 0,3% iPrNH₂) được sử dụng. 60% B được giữ trong 11 phút. Nhiệt độ cột được đặt là 35°C. Trong các điều kiện này, hợp chất số 94 có R_t trên cột ngắn hơn so với hợp chất số 95. Việc đo được so sánh dựa trên hỗn hợp của các hợp chất.

Hợp chất số 136-137: SFC-MS được thực hiện trên cột AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) với tốc độ Dòng bằng 3ml/phút. Hai pha động (pha động A: CO₂; pha động B: EtOH chứa 0,3% iPrNH₂) được sử dụng. 60% B được giữ trong 7 phút. Nhiệt độ cột được đặt là 35°C. Trong các điều kiện này, hợp chất No 136 có R_t trên cột ngắn hơn so với hợp chất No 137. Việc đo được so sánh dựa trên hỗn hợp của các hợp chất.

Hợp chất số 104-105: SFC-MS được thực hiện trên cột OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) với tốc độ Dòng bằng 3ml/phút. Hai pha động (pha động A: CO₂; pha động B: MeOH chứa 0,2% iPrNH₂) được sử dụng. 45% B được giữ trong 15 phút. Nhiệt độ cột được đặt là 30°C. Trong các điều kiện này, hợp chất số 104 có R_t trên cột ngắn hơn so với hợp chất số 105. Việc đo được so sánh dựa trên hỗn hợp của các hợp chất.

NMR

Đối với một số hợp chất, phổ ^1H NMR được ghi lại trên Bruker Avance III có nam châm 300 MHz Ultrashield, trên máy đo phổ Bruker DPX-400 vận hành ở 400MHz, trên Bruker DPX-360 vận hành ở 360MHz, trên máy đo phổ Bruker Avance 600 vận hành ở 600MHz, hoặc Bruker Avance 500 III vận hành ở 500MHz sử dụng khóa trong deuteri. CHLOROFORM-*d* (cloform được deuteri hóa, CDCl_3) hoặc DMSO-*d*₆ (DMSO được deuteri hóa, dimetyl-d₆ sulfoxit) được sử dụng làm dung môi. Các dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần/triệu (ppm) so với tetrametylsilan (TMS), được sử dụng làm nội chuẩn.

Hợp chất 1

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 2,66 (br. s., 8 H) 3,10 (s, 3 H) 3,13 - 3,18 (m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H) 6,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 1 H) 7,02 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,32 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 8,91 (br. s., 1 H) + đồng phân quay nhỏ

Hợp chất 87

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (br. s., 1 H) 1,74 - 2,15 (m, 5 H) 2,50 - 2,81 (m, 8 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,88 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 2,99 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 3,06 - 3,17 (m, 1 H) 3,19 - 3,31 (m, 1 H) 3,34 - 4,15 (m, 5 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 6,42 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 2 H) 7,52 - 8,32 (m, 3 H) 8,38 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,89 (br. s., 1 H) 9,42 (s, 1 H)

Hợp chất 62

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (d, $J=5,7$ Hz, 3 H) 1,50 - 1,69 (m, 2 H) 2,04 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (t, $J=10,1$ Hz, 1 H) 2,49 - 2,57 (m, 1 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,65 - 2,95 (m, 5 H) 2,98 - 3,14 (m, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 4,04 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H) 6,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,64 - 7,78 (m, 1 H) 7,93 - 8,07 (m, 2 H) 8,37 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,95 (br. s., 1 H) 9,41 (s, 1 H)

Hợp chất 53

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 - 2,21 (m, 4 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,58 - 3,30 (m, 13 H) 3,34 - 4,17 (m, 7 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 4,38 - 4,68 (m, 1 H) 6,42 - 7,04 (m, 3 H) 7,11 - 7,32 (m, 2 H) 7,85 - 8,55 (m, 3 H) 8,84 - 9,21 (m, 1 H) 9,38 - 9,54 (m, 1 H)

Hợp chất 47

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 - 1,81 (m, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 1 H) 2,26 (t, $J=9,9$ Hz, 1 H) 2,42 - 2,50 (m, 2 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,61 - 2,79 (m, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 3 H) 3,01 - 3,12 (m, 2 H) 3,27 - 3,42 (m, 3 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 3,49 - 3,55 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 1 H) 4,14 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 4,62 (t, $J=5,2$ Hz, 1 H) 6,45 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,66 - 7,83 (m, 1 H) 7,88 - 8,06 (m, 2 H) 8,37 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H)

Hợp chất 14

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 - 1,70 (m, 2 H) 2,54 - 2,61 (m, 4 H) 2,68 - 2,77 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 6,50 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,99 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,19 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 7,55 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,97 (dd, $J=8,9, 2,4$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H) 9,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 9,69 (br. s., 1 H)

Hợp chất 88

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (br. s., 1 H) 1,74 - 2,15 (m, 5 H) 2,50 - 2,81 (m, 8 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,88 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 2,99 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 3,06 - 3,17 (m, 1 H) 3,19 - 3,31 (m, 1 H) 3,34 - 4,15 (m, 5 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 6,42 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 2 H) 7,52 - 8,32 (m, 3 H) 8,38 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,89 (br. s., 1 H) 9,42 (s, 1 H)

Hợp chất 91

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 - 1,41 (m, 1 H) 1,90 - 2,13 (m, 4 H) 2,30 - 2,81 (m, 8 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,88 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 2,98 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 3,06 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 - 3,33 (m, 2 H-một phần bị che mờ bởi

đỉnh dung môi) 3,44 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 - 3,64 (m, 1 H) 3,68 - 4,32 (m, 1 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 4,99 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,41 (m, 2 H) 7,60 - 8,28 (m, 3 H) 8,38 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H) 8,88 (br. s., 1 H) 9,42 (s, 1 H)

Hợp chất 96

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,88 - 2,18 (m, 4 H) 2,31 - 2,81 (m, 8 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 2,86 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 2,99 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 3,35 - 3,36 (m, 1 H-một phần bị che mờ bởi đỉnh dung môi) 3,36 - 3,84 (m, 4 H) 4,39 (br. s., 1 H) 5,05 (br. s., 1 H) 6,42 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,93 (br. s, 1 H) 8,06 - 8,34 (m, 2 H) 8,38 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,88 (br. s., 1 H) 9,42 (s, 1 H)

Hợp chất 4

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 2 H) 2,81 (br. s., 8 H) 3,10 (s, 2 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 6,42 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 7,13 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,79 (dd, $J=8,9, 2,4$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H)

Hợp chất 45

^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 - 2,60 (m, 8 H) 2,60 - 2,66 (m, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 3,10 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H) 3,23 - 3,33 (m, 2 H) 3,38 (s, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 5,14 (dd, $J=10,2, 1,8$ Hz, 1 H) 5,22 (dd, $J=17,2, 1,8$ Hz, 1 H) 5,77 - 5,89 (m, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 7,26 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 7,61 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,12 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H) 8,53 - 8,63 (m, 2 H) 9,20 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H)

Hợp chất 35

^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0,05 - 0,03 (m, 2 H) 0,29 - 0,38 (m, 2 H) 0,72 - 0,86 (m, 1 H) 2,26 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H) 2,48 - 2,63 (m, 8 H) 2,66 - 2,75 (m, 2 H) 2,92 (s, 2 H) 3,24 - 3,28 (m, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 6,95 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 7,21 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 8,06 (t,

$J=1,6$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,56 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H)

Hợp chất 43

^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,37 (sxt, $J=7,2$ Hz, 2 H) 2,38 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 8 H) 2,60 - 2,65 (m, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,51 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,53 - 8,63 (m, 2 H) 9,19 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 9,71 (s, 1 H)

Hợp chất 2

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 4 H) 2,64 - 2,72 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 6,47 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,93 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,03 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H) 7,06 - 7,10 (m, 1 H) 7,11 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 7,54 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H) 7,95 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J=6,9$, 2,8 Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) 9,11 (s, 1 H)

Dược lý

Thử nghiệm kinaza dựa trên dịch tan EF2K hóa sinh

Các tế bào LN-229 được mua của ATCC (CRL-2611); các tế bào này là tế bào u nguyên bào thần kinh đệm. Dịch tan tế bào từ LN229 được sử dụng trong thử nghiệm kinaza này để cung cấp cả kinaza lẫn cơ chất (EF2). Thử nghiệm phát hiện AlphaLISA p-eEF2 (Thr56) được thực hiện sử dụng dạng thử nghiệm “bánh mỳ kẹp thịt” với hai kháng thể đặc hiệu nhận biết các epitop khác nhau của đích, bao gồm một kháng thể kháng kháng vị trí phosphoryl hóa quan tâm. Một kháng thể kháng eEF2 được gắn lên trên hạt nhận AlphaLISA, trong khi đó kháng thể thứ hai được biotinyl hóa và bắt giữ bằng các hạt cho phủ streptavidin.

Hợp chất được trộn với dịch tan tế bào LN-229 khi có mặt dung dịch đệm kinaza (ví dụ, HEPES) ở độ pH = 6,6, chứa Mg^{2+} 10mM (ví dụ, magie axetat) và adenosin-tri-phosphat (ATP) 10mM và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Ngừng phản ứng kinaza bằng một lượng dư muối dinatri của axit etylendiamintetraaxetic và kháng thể kháng phospho eEF2 được biotinyl hóa (3nM) được bổ sung trong 1 giờ. Sau đó, các hạt nhận kháng EF2 (10 $\mu\text{g/ml}$) cũng như các hạt cho phủ streptavidin (20 $\mu\text{g/ml}$) được bổ

sung trong 1 giờ, và tín hiệu AlphaLISA được thu bằng dụng cụ Envision ngay sau đó, để qua đêm, và thu thêm một lần nữa để đọc kết quả cuối cùng.

Thử nghiệm dựa trên tế bào EF2K

Trong thử nghiệm này, 2-deoxyglucoza 2,5mM được sử dụng để làm tiêu ATP nội bào và hoạt hóa protein kinaza được hoạt hóa bằng 5' adenosin monophosphat (AMPK) trong dòng tế bào biểu mô vú được làm bất tử, MCF10A. Các tế bào MCF 10A được mua của ATCC (CRL-10317). Việc này dẫn đến sự hoạt hóa nhanh của eEF2K và sự tăng mức độ phosphoryl hóa của EF2 ở Thr 56, được xác định bằng cách sử dụng ELISA đặc hiệu phospho (AlphaLISA) như nêu trên trong thử nghiệm EF2k kinaza dựa trên chất phân giải.

Tế bào MCF10A được nuôi cấy ở mật độ $1,25 \times 10^5$ tế bào/ml ở 100 μ L /lỗ trong đĩa có 96 lỗ và được ủ trong 24 giờ (37°C, 5% CO₂). Hợp chất được bổ sung trong 1 giờ, và tế bào được kích thích bằng 2-deoxy-glucoza 2,5mM trong 4 giờ. Môi trường sau đó được loại bỏ, và các tế bào được phân giải trong dung dịch đệm đá lạnh M-PER (Thermo Scientific, 78501), chứa chất ức chế proteaza và phosphataza. Mức độ P-EF2 được xác định trong các chất phân giải này bằng cách sử dụng P-EF2 AlphaLISA được mô tả trên đây.

Thử nghiệm Vps34 lipit kinaza hóa sinh

Thử nghiệm kinaza không đo bức xạ (ADP-Glo™ Assay, Promega, Madison, WI, USA) được sử dụng để xác định hoạt tính kinaza của PIK3C3 lipit kinaza. Tất cả các thử nghiệm kinaza đều được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn nửa vùng có 96 lỗ với thể tích phản ứng là 25 μ L. Hỗn hợp phản ứng được hút bằng ống pipet trong 3 bước theo thứ tự sau:

10 μ L dung dịch ATP (trong dung dịch đệm thử nghiệm, xem dưới đây)

5 μ L mẫu thử nghiệm trong DMSO 5% 10 μ L của hỗn hợp enzym/cơ chất

Tất cả các thử nghiệm lipit kinaza bao gồm HEPES 50mM (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic) - NaOH, pH = 7,5, EGTA 1mM ((axit etylen glycol tetraaxetic), NaCl 100mM, CHAPS 0,03% (3-[(3-Cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propansulfonat), DTT 2mM (Dithiothreitol), ATP 20 μ M (tương ứng

với ATP-Km hiển nhiên), kinaza (7,6nM) và cơ chất (50 μ M). Thử nghiệm đối với PIK3C3 còn chứa MnCl₂ 3mM.

Các hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ 30°C trong 60 phút. Phản ứng được ngừng bằng 25 μ L chất phản ứng ADP-Glo™ trong mỗi lỗ. Các đĩa được ủ trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 50 μ L chất phản ứng phát hiện kinaza trong mỗi lỗ và ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu được xác định bằng bộ đọc phát quang vi đĩa (Victor, Perkin Elmer). Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng liều duy nhất của hợp chất (1 μ M nồng độ cuối cùng trong phản ứng thử nghiệm) với dữ liệu thu được được biểu hiện là hoạt tính còn lại so với đối chứng (DMSO), hoặc sử dụng các phân pha loãng theo dãy (với hệ số pha loãng là 10^{1/2} lần) của hợp chất bắt đầu từ 10 μ M và giảm đến 0,3nM (nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm) với dữ liệu được biểu hiện là pIC₅₀.

Các kết quả của các thử nghiệm được mô tả trên đây được thể hiện trong bảng 3:

(pIC₅₀ là -logIC₅₀, trong đó IC₅₀ là nồng độ được tính theo M mà tại đó hợp chất thử nghiệm cho mức độ ức chế bằng 50%)

Hợp chất số	eEF2K_C_alpha1isa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% của đối chứng	VPS34 pIC50
1	7,12	5,53		5,81
131	6,34	5,12	17,31	6,76
81	5,62	4,74	26,39	6,05
109	5,87	<4,52	14,67	6,54
74	4,69		20,73	6,32
31	6,97	~5,4	8,47	7,06
75	<4,52	<4,52	22,86	5,86
82	6,47	<4,52	10,75	6,39
114	5,35	4,63	30,76	
83	5,75	<4,52	3,25	7,16
68	4,70		28,43	6,11
119	6,10	5,30	15,68	6,77
21	5,96	5,06	23,59	6,30
69	<4,52		22,76	5,65
30	4,83		59,71	
121	4,75		34,10	
79	<4,52	<4,52	24,30	6,22
22	5,14	<4,52	17,27	5,21
128	5,74	4,58	5,81	6,99
110	5,83	<4,52	7,68	6,46
77	5,68	<4,52	6,27	6,89
78	5,92	<4,52	7,48	6,88

Hợp chất số	eEF2K_C alphas pIC50	eEF2K_C PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% của đối chứng	VPS34 pIC50
125	4,80	<4,52	28,36	6,47
113	5,55	5,35	7,65	6,78
129	6,02	5,03	9,26	6,33
127	5,43	<4,52	19,23	6,45
111	5,35	<4,52	1,43	6,77
70	5,22	<4,52	7,38	7,92
112	5,41	5,13	6,25	7,22
71	5,12	<4,52	11,99	7,76
73	5,74	<4,52	19,57	6,39
72	5,42	<4,52	11,46	6,52
124	<4,52	<4,52	53,23	
115	6,67	<4,52	6,01	6,82
76	6,63		8,71	6,46
130	<4,52	<4,52	21,02	6,62
123	5,06	<4,52	23,62	5,41
23	6,30	4,65	7,45	6,82
120	6,76	4,84	7,29	6,92
29	4,76	<4,52	5,67	6,70
118	5,10	<4,52	8,10	6,85
28	~7,26	<4,52	45,63	
117	6,46	<4,52	11,72	6,70
67	6,89	5,41	32,12	
64	6,14	4,58	64,60	
80	6,76	5,26	63,22	
20	5,74	<4,52	8,85	6,79
60	6,75	5,56	6,55	7,19
33	6,18	4,67	23,91	6,13
32	6,93	5,29	11,13	6,84
34	6,28	~5,14		6,08
126	6,76	<4,52	4,95	7,12
46	6,78	5,31	3,73	7,57
27	5,53	<4,52	50,67	
116	5,11	<4,52	14,00	6,35
85	5,57	<4,52	47,64	
56	5,39	5,35	3,19	7,90
7	4,86	<4,52	15,08	6,80
7a	4,86	<4,52	15,08	6,80
9	~5,22	<4,52	8,43	7,01
9a	~5,22	<4,52	8,43	7,01
8	4,85	<4,52	41,08	
8a	4,85	<4,52	41,08	
5	6,12	4,60	7,30	7,16
6	6,18	4,61	17,37	6,60
49	6,41	5,63	37,40	
59	6,24	<4,52	3,56	7,41

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% của đối chứng	VPS34 pIC50
25	5,54	<4,52	6,36	7,11
24	~6,19	4,96	10,54	6,91
57	5,59	<4,52		6,53
58	6,93	5,68	15,91	6,37
51	6,81	4,81	14,59	6,32
84	6,54	5,06	30,59	
54	6,04	<4,52	4,02	7,07
50	6,95	5,31	12,43	6,40
87	7,40	5,70	5,21	6,72
10	6,44	4,89	10,75	6,54
15	6,22	4,56	1,07	7,30
13	6,40	5,17	9,00	7,06
18	5,72	<4,52	23,39	6,04
17	5,96	<4,52	39,48	
12	6,68	4,98	7,68	6,36
66	7,11	5,38	6,72	6,85
65	6,78	5,25	10,79	6,48
62	7,11	5,69	166,89	
61	5,88	<4,52	6,78	7,35
52	6,04	<4,52	12,80	6,40
53	7,47	<4,52	13,15	6,56
63	6,62	<4,52	16,43	6,49
16	5,69	<4,52	15,94	6,44
19	~5,8	<4,52	87,11	
11	6,34	<4,52	33,33	
26	4,83	<4,52	5,23	6,99
92	7,05	<4,52	38,27	
47	>7,52	5,34	7,88	7,08
48	5,26	<4,52	3,34	7,37
55	6,84	<4,52		6,05
101	6,77	4,69	29,36	6,11
97	6,82	4,65	24,62	6,27
102	7,09	4,83	26,45	6,07
14	7,15	5,12	3,37	6,98
94	7,17	~4,89	14,26	6,48
95	6,08	<4,52	18,78	6,46
136	6,84	~5,07	3,08	7,78
137	5,71	<4,52	8,17	7,09
88	8,11	6,02	17,99	6,19
86	5,31	<4,52	7,25	7,11
98	6,83	4,56	33,92	
103	6,71	4,73	28,28	6,17
108	6,68	4,61	25,46	6,28
132	7,16	5,40	7,12	6,72
106	6,52	4,78	36,34	

Hợp chất số	eEF2K_C_alphaalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% của đối chứng	VPS34 pIC50
107	6,49	<4,52	32,68	
89	~5,2	<4,52	13,56	7,33
91	7,93	5,85		5,29
90	5,03	<4,52	15,81	6,68
96	8,17	5,90		6,88
4	7,08	5,06	29,31	6,32
3	5,78	<4,52	4,43	7,17
2	7,20	5,24	4,44	7,00
104	4,75	<4,52	25,12	6,52
105	7,06	4,75	28,59	6,01
99	5,62	<4,52		5,82
100	7,19	4,83	43,01	
45	8,10	6,66		6,78
133	5,59	<5	14,64	6,83
35	8,03	6,88		7,11
36	7,36	5,88	16,04	6,47
37	8,12	6,74		7,02
41	~6,35	5,75	30,81	
42	7,49	6,37	10,21	6,52
134	5,89	<5	4,78	7,19
38	8,05	6,73		7,11
39	5,92	5,51	30,67	
40	6,87	~6,09	17,70	6,65
43	8,21	6,72	4,32	6,97
44	7,07	5,62	10,20	6,52

Ví dụ về thành phần

“Thành phần hoạt tính” (a.i.) như được sử dụng trong các ví dụ này liên quan đến hợp chất có công thức (I), bao gồm chất hỗ biến hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, hoặc muối cộng được dung hoặc solvat của nó bất kỳ; đặc biệt là chất hỗ biến hoặc dạng đồng phân lập thể, hoặc muối cộng được dung hoặc solvat bất kỳ của các hợp chất được thử nghiệm.

Các ví dụ cụ thể về phương pháp phối trộn theo sáng chế là như sau:

1. Viên nén

Thành phần hoạt tính	5 đến 50 mg
Di-canxi phosphat	20 mg
Lactoza	30 mg
Talcum	10 mg

Magie stearat	5 mg
tinh bột khoai tây	khoảng 200 mg

2. Huyền phù

Huyền phù trong nước được điều chế để dùng qua đường miệng sao cho mỗi mililit chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg, natri carboxymetyl xenluloza với lượng 50mg, natri benzoat với lượng 1mg, sorbitol với lượng 500mg và nước với lượng khoảng 1ml.

3. Dược phẩm tiêm

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được bào chế bằng cách khuấy 1,5% (trọng lượng/thể tích) thành phần hoạt tính trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc trong 10% thể tích propylen glycol trong nước.

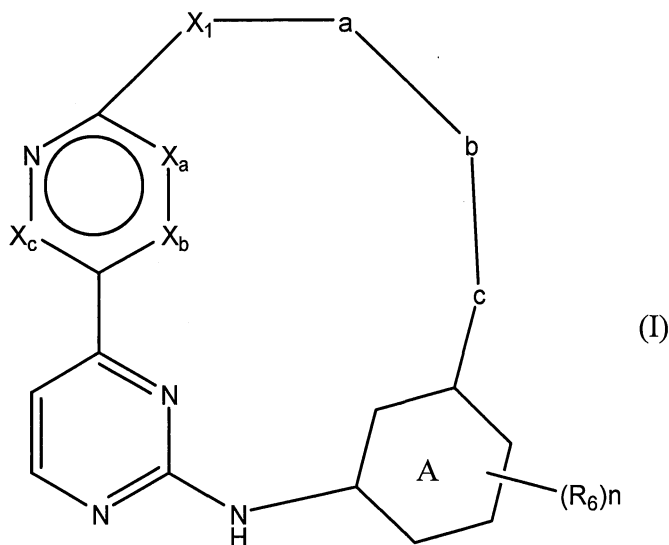
4. Thuốc mỡ

Thành phần hoạt tính	5 đến 1000 mg
Rượu stearyl	3 g
Lanolin	5 g
Vazolin trắng	15 g
Nước	khoảng 100 g

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng hợp chất bất kỳ theo sáng chế với lượng giống nhau, đặc biệt là hợp chất được thử nghiệm bất kỳ với lượng giống nhau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



dạng hồ biến hoặc dạng đồng phân lập thể của nó, trong đó:

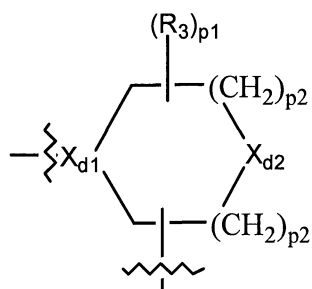
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi gốc $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ hoặc $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b là:



, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết khác để tạo ra hệ vòng được bắc cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl,

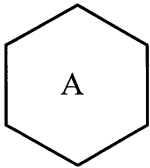
3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;

vòng  là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; halo $C_{1-4}alkyl$; $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $C_{1-4}alkyloxy$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q, $-C(=O)-Q$, hoặc $-SO_2-Q$; hydroxy $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyhydroxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyloxyhydroxyC_{1-4}alkyl$; hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $C_{1-4}alkyloxy$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$; hoặc hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; hoặc $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

R_{3a} và R_{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{3c} và R_{3d} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau tạo ra $C_{2-5}alkanediyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

Q là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p1 là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

mỗi p2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi p3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

hoặc N-oxit, muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

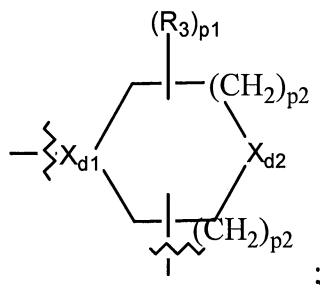
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkanediyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi một trong số các gốc $C_{1-4}alkanediyl$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

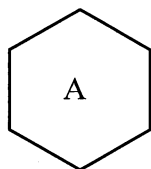
a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b là:



X_{d1} là CH hoặc N; X_{d2} là NH;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-$ halo C_{1-4} alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

R_2 là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl hoặc C_{2-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{1-4} alkanediyl và C_{2-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc

$C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $C_{1-4}alkyloxy$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$;

R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro; hoặc

R_7 và R_8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo ra vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$ hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng

này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₂ độc lập là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p₁ là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

mỗi p₂ độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 1;

mỗi p₃ độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0, 1 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X_a là CH hoặc N;

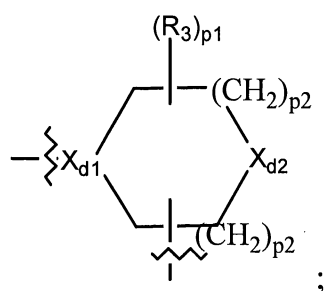
X_b và X_c là CH;

-X₁- là -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-C₁₋₄alkanediyl-(SO₂)_{p3}- hoặc -(CH₂)_s-O-X_e-C₁₋₄alkanediyl-(SO₂)_{p3}-; trong đó mỗi gốc C₁₋₄alkanediyl tùy ý được thế bằng hydroxyl;

-X_e- là -C(R₂)₂- hoặc -C(=O)-;

a là -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- hoặc -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

b là:

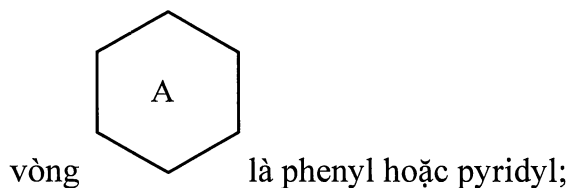


X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH₂ hoặc NH;

với điều kiện ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nito;

c là liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, hoặc $-SO_2-$;



R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyno C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-$ halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{1-4} alkanediyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyno, C_{1-4} alkyloxy, $-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc R_{10} ;

R_{3a} và R_{3b} là hydro;

R_{3e} và R_{3f} là C_{1-4} alkyl;

R_4 là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

R_{5a} là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc phenyl;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyno, C_{1-4} alkyl, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R_7 và R_8 là hydro;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng một vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 phân tử thế $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, hoặc vòng dị vòng một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa tối đa 3 nguyên tử oxy;

mỗi R_{12} độc lập là hydro;

n là số nguyên có giá trị bằng 1;

m là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị bằng 1;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị bằng 0 hoặc 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

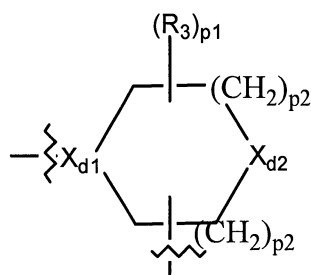
X_a , X_b và X_c là CH;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkanediyl-$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b là:



, với điều kiện chất liên kết với ‘phần tử thế’ có trên

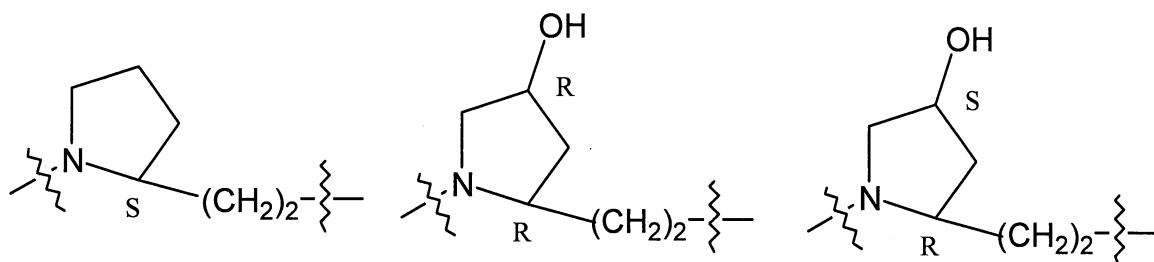
X_{d2} hoặc có trên nguyên tử cacbon ở vị trí alpha của X_{d2} ;

c là CH₂ hoặc liên kết.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

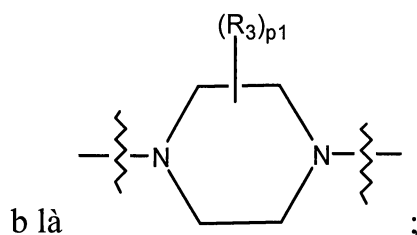
X_a, X_b và X_c là CH;

-X₁- là -CH₂-NR₁-CH₂-C₁₋₄alkanediyl-, -NR₁-CH₂-C₂₋₄alkanediyl-, hoặc -X₁- là một trong các nhóm sau, trong đó -(CH₂)₂- được gắn vào 'biến số a':



R₁ là C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

a là -NR₄-C(=O)-CH₂-;



b là ;

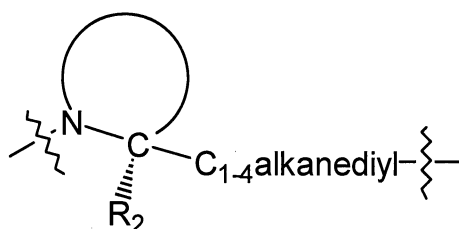
p₁ bằng 1;

R₃ là hydro; C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano; hoặc hydroxyC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

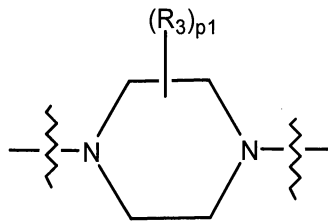
c là CH₂; và

R₆ là H.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nếu R₁ được kết hợp với một R₂, liên kết về phía phần tử thế R₂ thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó b là:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-\text{halo}C_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, $\text{halo}C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $\text{halo}C_{1-4}$ alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-\text{SO}_2-NR_7R_8$, $-\text{SO}_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; R_2 là hydro;

hoặc R_1 và một R_2 cùng nhau tạo ra C_{3-4} alkanediyl hoặc C_{3-4} alkenediyl, mỗi một trong số C_{3-4} alkanediyl và C_{3-4} alkenediyl tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế hydroxyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó c là CH_2 .

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó X_a , X_b và X_c là CH.

12. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 làm thành phần hoạt tính.