



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



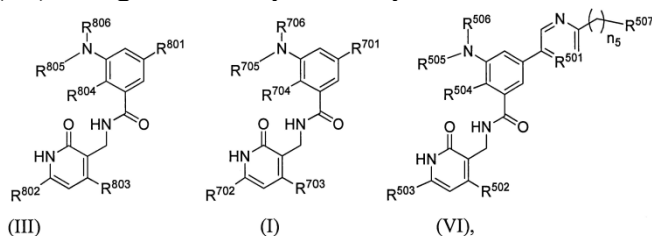
1-0024628

(51)⁷ C07D 213/50; A61K 31/444; A61P 35/00; C07D 413/14; C07D 401/12; C07D 405/12; C07D 407/12; C07D 413/12; A61K 31/4412; C07D 213/64 (13) B

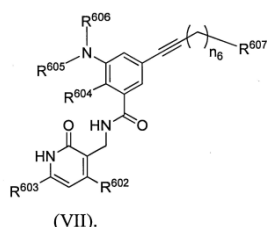
- (21) 1-2015-01717 (22) 15/10/2013
(86) PCT/US2013/065127 15/10/2013 (87) WO2014/062733 24/04/2014
(30) 61/714,140 15/10/2012 US; 61/714,145 15/10/2012 US; 61/780,703 13/03/2013 US; 61/786,277 14/03/2013 US
(45) 27/07/2020 388 (43) 25/11/2015 332A
(73) EPIZYME, INC. (US)
400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, United States of America
(72) KUNTZ, Kevin, Wayne (US); CAMPBELL, John, Emmerson (US); SEKI, Masashi (JP); SHIROTORI, Syuji (JP); ITANO, Wataru (JP); ZHENG, Wanjun (US).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZEN ĐƯỢC THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzen được thể có các công thức sau:



và



Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất hoặc dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất này để sử dụng trong nghiên cứu hoặc các mục đích không phải để điều trị bệnh khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzen được thể. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

US2012/0071418 A1 (Copeland Et al) nộp ngày 22 tháng 3 năm 2012 bộc lộ các chất ức chế EZH2 của người và phương pháp sử dụng các chất ức chế này. Cụ thể, tài liệu này đề cập đến việc ức chế dạng kiểu đại và một số dạng đột biến nhất định của histon methyltransferaza của người EZH2, cấu trúc dưới phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 mà xúc tác sự mono đến tri-metyl hóa lysin 27 trên histon H3 (H3-K27), phương pháp điều trị ung thư bao gồm u lympho dạng nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) và phương pháp xác định đáp ứng với chất ức chế EZH2 ở đối tượng.

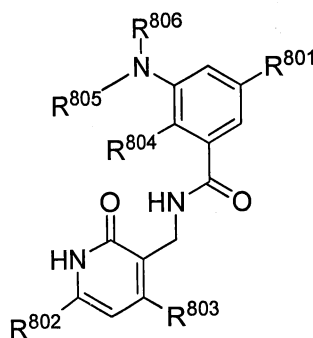
Tuy nhiên, luôn có nhu cầu về chất mới làm chất ức chế hoạt tính EZH2, mà có thể được sử dụng để điều trị rối loạn qua trung gian EZH2 (ví dụ, bệnh ung thư).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là điều chế và nhận dạng các hợp chất mới có khả năng ức chế hoạt tính EZH2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất benzen được thể có công thức dưới đây hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức III:



(III)

hoặc muối, hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

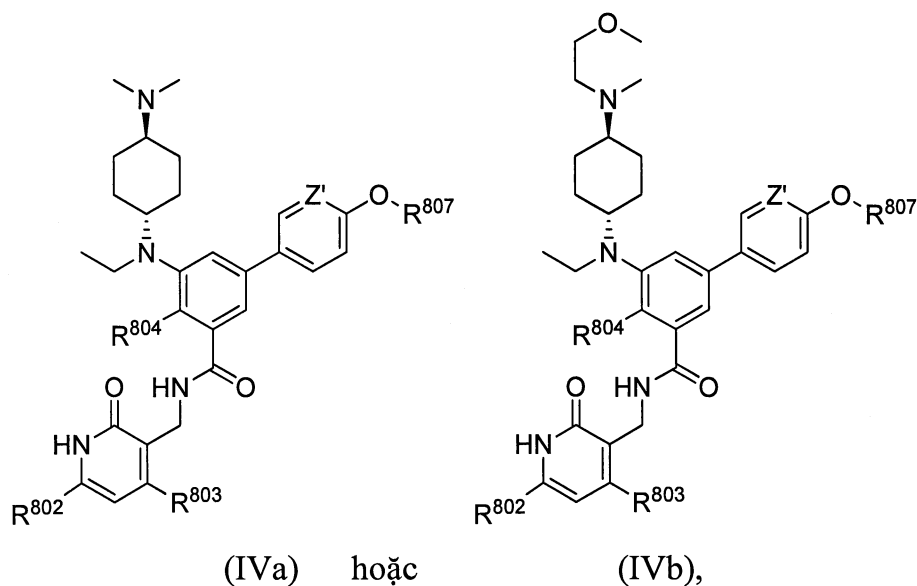
R^{801} là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x hoặc $NH-C_{1-6}$ alkyl- R_x , trong đó R_x là hydroxyl, $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl, và R_x tùy ý còn được thế bằng $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl ngoại trừ khi R_x là hydroxyl; và R^{801} tùy ý còn được thế;

mỗi R^{802} và R^{803} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^{804} và R^{805} độc lập là C_{1-4} alkyl; và

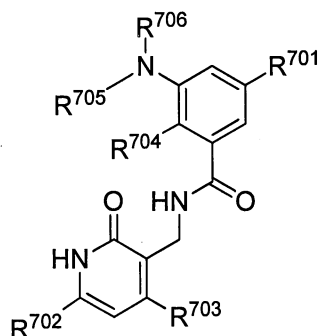
R^{806} là $-Q_x-T_x$, trong đó Q_x là liên kết hoặc cầu nối C_{1-4} alkyl, T_x là H, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế, C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh tùy ý được thế.

Tập hợp con của các hợp chất có Công thức III bao gồm các hợp chất có Công thức IVa hoặc IVb và muối, hoặc solvat được dụng của nó:



trong đó Z' là CH hoặc N, và R^{807} là C_{2-3} alkyl- R_x .

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I:



(I)

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó; trong đó:

R^{701} là H, F, OR^{707} , NHR^{707} , $-(C\equiv C)-(CH_2)_{n7}-R^{708}$, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi nhóm phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_{1-3} alkyl, OH, O- C_{1-6} alkyl, NH- C_{1-6} alkyl, và, C_{1-3} alkyl được thế bằng C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi trong số O- C_{1-6} alkyl và NH- C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, O- C_{1-3} alkyl hoặc NH- C_{1-3} alkyl, mỗi trong số O- C_{1-3} alkyl và NH- C_{1-3} alkyl tùy ý còn được thế bằng O- C_{1-3} alkyl hoặc NH- C_{1-3} alkyl;

mỗi R^{702} và R^{703} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^{704} và R^{705} độc lập là C_{1-4} alkyl;

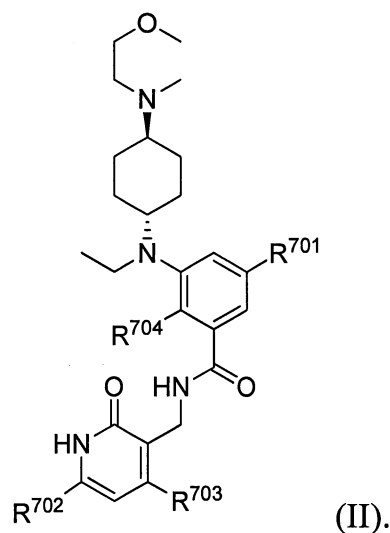
R^{706} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ trong đó một hoặc cả hai C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{706} là tetrahydropyranyl;

R^{707} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, C_{1-4} alkoxy, amino, mono- hoặc di- C_{1-4} alkylamino, C_{3-8} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh độc lập tùy ý còn được thế bằng C_{1-3} alkyl;

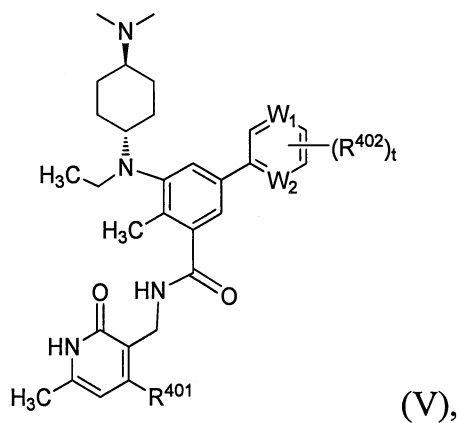
R^{708} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ OH, halo, và C_{1-4} alkoxy, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl; và

n_7 bằng 0, 1 hoặc 2.

Tập hợp con của các hợp chất có Công thức I bao gồm các hợp chất có Công thức II và muối hoặc solvat được dụng của nó:



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức V:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

W_1 là N hoặc CH;

W_2 là N hoặc CH;

R^{401} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{402} là (a) OH, (b) $(CH_2)_t-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, (c) $O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, (d) $(CH_2)_j$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, (e) $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, (f) $O-(CH_2)_u$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (g) $O-(CH_2)_v$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (b)-(g) tùy ý được thế bằng R^{402a} ,

R^{402a} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, OH, hoặc $O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$;

t bằng 1, 2 hoặc 3;

u bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

v bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

j bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

k bằng 0, 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là khi R^{402} là piperazinyl, thì W_1 và W_2 là N.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, W_1 là N và W_2 là CH.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{401} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, R^{401} là metyl hoặc isopropyl. Ví dụ, R^{401} là metyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402} là $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh no chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ hoặc oxy.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, k bằng 0 hoặc 1. Ví dụ, k bằng 0. Ví dụ, k bằng 1.

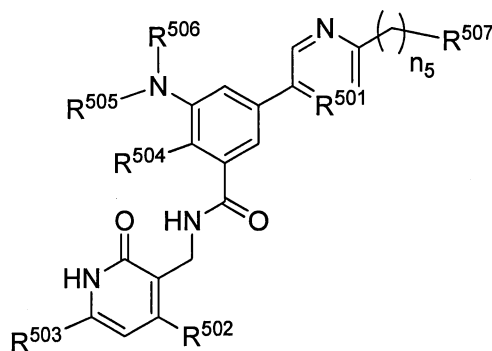
Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402} là azetidiny, piperazinyl, hoặc piperidinyl.

Trong các hợp chất nhất định, R^{402} là (CH_2) -azetidiny, (CH_2) -pyrrolidinyl, (CH_2) -piperidinyl, (CH_2) -morpholinyl, hoặc (CH_2) -điazepanyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, t bằng 1.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402a} là OH, metyl, hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VI:



(VI)

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

n_5 bằng 0, 1 hoặc 2;

R^{501} là C(H) hoặc N;

R^{502} , R^{503} , R^{504} và R^{505} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C_{1-4} alkyl;

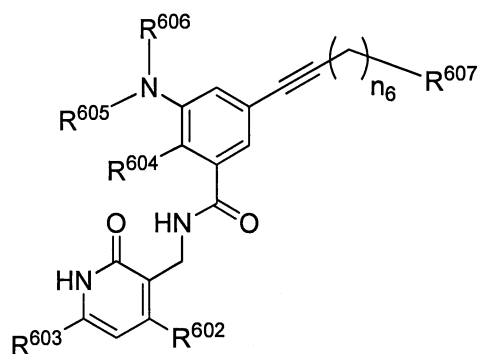
R^{506} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

khi R^{501} là C(H), thì R^{507} là morpholin; piperidin; diazepan; pyrrolidin; azetidin; O-C₁₋₆ alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C₁₋₃ alkyl; trong đó nhóm piperidin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C₁₋₆ alkyl, hoặc O-C₁₋₃ alkyl;

hoặc khi R^{501} là C(H), thì R^{507} có thể là piperazin tùy ý còn được thế bằng C₁₋₆ alkyl, với điều kiện là R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C₁₋₄ alkyl;

khi R^{501} là N, thì R^{507} là morpholin; piperidin; piperazin; diazepan; pyrrolidin; azetidin; O-C₁₋₆ alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C₁₋₃ alkyl; trong đó nhóm piperidin, piperazin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C₁₋₆ alkyl, hoặc O-C₁₋₃ alkyl.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VII:



(VII)

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

n_6 bằng 1 hoặc 2;

R^{602} , R^{603} , R^{604} và R^{605} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C₁₋₄ alkyl;

R^{606} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C₁₋₄ alkyl; và

R^{607} là morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, diazepan, azetidin hoặc O-C₁₋₆ alkyl, trong đó nhóm piperidin, diazepan hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C₁₋₆ alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang được dụng và một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn rối loạn qua trung gian EZH2. Phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Rối loạn qua trung gian EZH2 là bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh mà được can thiệp ít nhất một phần bởi hoạt tính của EZH2. Ví dụ, rối loạn qua trung gian EZH2 có liên quan đến hoạt tính EZH2 tăng lên. Ví dụ, rối loạn qua trung gian EZH2 là bệnh ung thư. Bệnh ung thư qua trung gian EZH2 có thể là u lympho, bệnh bạch cầu hoặc u melanin, ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho không Hodgkin (NHL), u lympho dạng nang, bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp, hoặc hội chứng loạn sản tủy (MDS). Ví dụ, bệnh ung thư qua trung gian EZH2 có thể là khối u dạng sacôm cơ vân ác tính hoặc khối u thiếu hụt INI1. Việc chẩn đoán mô học của khối u dạng sacôm cơ vân ác tính phụ thuộc vào việc nhận dạng các tế bào dạng sacôm cơ vân đặc trưng (các tế bào lớn có nhân nằm lệch tâm và tế bào chất dư, ưa eosin) và hóa mô miễn dịch với các kháng thể đối với vimentin, keratin và kháng nguyên màng biểu mô. Trong hầu hết các khối u dạng sacôm cơ vân ác tính, gen SMARCB1/INI1, nằm ở băng nhiễm sắc thể 22q11.2, bị bất hoạt bởi sự mất đoạn và/hoặc đột biến. Ví dụ, khối u hình gậy ác tính có thể là khối u thiếu hụt INI1.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, sự mô tả bất kỳ về phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng hợp chất để tạo ra sự điều trị hoặc phòng ngừa này như được mô tả trong bản mô tả này, cũng như là việc sử dụng hợp chất để điều chế thuốc để điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng bệnh này. Sự điều trị bao gồm sự điều trị cho người hoặc động vật không phải người bao gồm động vật gặm nhấm và các mẫu bệnh khác. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để xác định ứng viên thích hợp để điều trị hoặc ngăn chặn rối loạn qua trung gian EZH2. Ví dụ, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp xác định chất ức chế EZH2 kiểu đại, EZH2 đột biến (ví dụ, EZH2 đột biến Y641, A677, và/hoặc A687), hoặc cả hai.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư có sự methyl hóa H3-K27 khác thường dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư. Ví dụ về

sự methyl hóa H3-K27 khác thường có thể bao gồm sự tăng chung và/hoặc sự phân bố thay đổi của sự di hoặc tri-methyl hóa H3-K27 trong chất nhiễm sắc của tế bào ung thư.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm có bệnh ung thư mà biểu hiện quá mức EZH2 hoặc các cấu trúc dưới phân tử PRC2 khác, chứa đột biến mất chức năng ở H3-K27 demethylaza chẳng hạn như UTX, hoặc biểu hiện quá mức protein phụ trợ chẳng hạn như PHF19/PCL3 có khả năng làm tăng và hoặc làm sai vị trí hoạt tính EZH2 (tham khảo tài liệu Sneeringer *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 107(49):20980-5, 2010).

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư biểu hiện quá mức EZH2 dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư có đột biến mất chức năng ở H3-K27 demethylaza UTX dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư biểu hiện quá mức (các) thành phần phụ trợ của PRC2, chẳng hạn như PHF19/PCL3, dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của EZH2 kiểu đại, cấu trúc dưới phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 mà xúc tác cho từ monomethyl hóa đến trimethyl hóa lysin 27 trên histon H3 (H3-K27). Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của EZH2 trong tế bào. Phương pháp này có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimethyl hóa ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này để ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó ức chế sự biến đổi của H3-K27 thành H3-K27 được trimethyl hóa ở đối tượng.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư có biểu hiện EZH2 đột biến dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm có u lympho dạng nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) của kiểu phụ giống tế bào B trung tâm mầm (GCB). Ví dụ, bệnh ung thư là u lympho, bệnh bạch cầu hoặc u melanin. Tốt hơn là, u lympho là u lympho không Hodgkin (NHL), u lympho dạng nang hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Theo cách khác, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính hoặc bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp.

Ví dụ, tình trạng bệnh tiền ung thư là hội chứng loạn sản tủy (MDS, trước đây gọi là tiền bệnh bạch cầu).

Ví dụ, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm có bệnh ung thư não và hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư phổi, u lympho, u tủy, sacôm (bệnh ung thư mô liên kết), bệnh ung thư vú, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Tốt hơn là, đối tượng cần chúng là người mà mắc hoặc có khả năng phát triển bệnh ung thư não và CNS, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy, và/hoặc sacôm. Bệnh ung thư não và CNS được lấy làm ví dụ bao gồm u nguyên tủy bào, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, khối u dạng quái thai/dạng sacôm cơ vân không điển hình, caxinom đám rối màng mạch, u nhú đám rối màng mạch, u màng não thất, u nguyên bào xóp, u màng não, khối u thần kinh đệm, u tế bào hình sao ít nhánh, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, và u nguyên bào tuyến tủy. Bệnh ung thư buồng trứng được lấy làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến buồng trứng dạng nội mạc tử cung, và bệnh ung thư biểu mô tuyến thanh dịch trong buồng trứng. Bệnh ung thư tụy được lấy làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư biểu mô tuyến ống tụy và khối u nội tiết tụy. Sacôm được lấy làm ví dụ bao gồm sacôm sụn, sacôm tế bào sáng của mô mềm, sacôm Ewing, u mô đệm đường tiêu hóa, sacôm xương, sacôm cơ vân, và sacôm

chưa được phân loại khác (NOS). Theo cách khác, bệnh ung thư cần được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế là bệnh ung thư không NHL.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm có u nguyên tủy bào, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến buồng trứng dạng nội mạc tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến thanh dịch trong buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến ống tụy, khối u nội tiết tụy, khối u dạng sacôm cơ vân ác tính, u tế bào hình sao, khối u dạng quái thai/dạng sacôm cơ vân không điển hình, caxinom đám rối màng mạch, u nhú đám rối màng mạch, u tế bào màng não thất, u nguyên bào xốp, u màng não, khối u thần kinh đệm, u tế bào hình sao ít nhánh, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u nguyên bào tuyến tủy, caxinosacôm, u nguyên sống, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, khối u dạng sacôm cơ vân ngoài thận, u bao sợi thần kinh, caxinom tế bào vảy da, sacôm sụn, sacôm tế bào sáng của mô mềm, sacôm Ewing, u mô đệm đường tiêu hóa, sacôm xương, sacôm cơ vân, và sacôm chưa được phân loại khác (NOS). Tốt hơn là, bệnh ung thư là u nguyên tủy bào, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến buồng trứng dạng nội mạc tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến ống tụy, khối u dạng sacôm cơ vân ác tính, khối u dạng quái thai/dạng sacôm cơ vân không điển hình, caxinom đám rối màng mạch, u nhú đám rối màng mạch, u nguyên bào xốp, u màng não, u nguyên bào tuyến tủy, caxinosacôm, khối u dạng sacôm cơ vân ngoài thận, u bao sợi thần kinh, caxinom tế bào vảy da, sacôm sụn, sacôm Ewing, sacôm dạng biểu mô, caxinom tủy thận, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang và/hoặc sacôm NOS. Tốt hơn nữa là, bệnh ung thư là khối u dạng sacôm cơ vân ác tính, u nguyên tủy bào và/hoặc khối u dạng quái thai/dạng sacôm cơ vân không điển hình.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư có biểu hiện EZH2 đột biến dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính (ví dụ, hoạt tính histon methyltransferaza) của EZH2 đột biến, EZH2 kiểu đại, hoặc cả hai, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ, phương pháp còn bao gồm các bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến trong mẫu chứa tế bào ung thư từ đối tượng cần chúng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp chọn lọc liệu pháp cho bệnh nhân mắc bệnh có liên quan đến sự methyl hóa protein qua trung gian EZH2. Phương pháp này bao

gồm các bước xác định sự có mặt của đột biến gen ở gen EZH2 của đối tượng; và chọn lọc, dựa trên sự có mặt của đột biến gen ở gen EZH2, liệu pháp để điều trị bệnh. Ví dụ, liệu pháp này bao gồm việc dùng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, phương pháp còn bao gồm bước dùng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cho đối tượng. Ví dụ, bệnh là bệnh ung thư và đột biến là đột biến Y641.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân cần chúng, phương pháp này chứa các bước xác định sự có mặt của đột biến gen ở gen EZH2 và điều trị bệnh nhân cần chúng, dựa trên sự có mặt của đột biến gen ở gen EZH2, bằng liệu pháp mà bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, bệnh nhân là bệnh nhân ung thư và đột biến là đột biến Y641.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của histon methyltransferaza EZH2 kiểu đại và đột biến, cấu trúc dưới phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 mà xúc tác cho từ monomethyl hóa đến trimethyl hóa lysin 27 trên histon H3 (H3-K27). Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của dạng đột biến nhất định của EZH2 trong tế bào. Dạng đột biến của EZH2 bao gồm sự thế của gốc axit amin khác cho tyrosin 641 (Y641, còn gọi là Tyr641) của EZH2 kiểu đại. Phương pháp bao gồm cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp này có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimethyl hóa ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng có biểu hiện EZH2 đột biến dùng lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này để ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimethyl hóa ở đối tượng. Ví dụ, hoạt tính histon methyltransferaza bị ức chế là hoạt tính của thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế ức chế có chọn lọc hoạt tính histon methyltransferaza của thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, thể đột biến Y641 của EZH2 được chọn từ nhóm bao gồm có Y641C, Y641F, Y641H, Y641N, và Y641S.

Phương pháp ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimethyl hóa ở đối tượng có thể còn bao gồm bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến trong mẫu từ đối tượng trước khi cho đối tượng có biểu hiện EZH2 đột biến dùng

lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến bao gồm đọc lại trình tự toàn bộ hệ gen hoặc đọc lại trình tự vùng đích mà phát hiện axit nucleic mã hóa EZH2 đột biến. Ví dụ, bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến bao gồm cho mẫu tiếp xúc với kháng thể mà liên kết đặc hiệu với polypeptit hoặc mảnh của nó đặc trưng của EZH2 đột biến. Ví dụ, bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến bao gồm cho mẫu tiếp xúc trong điều kiện nghiêm ngặt cao với mẫu dò axit nucleic mà lai hóa với axit nucleic mã hóa polypeptit hoặc mảnh của nó đặc trưng của EZH2 đột biến.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp xác định chất ức chế của EZH2 đột biến, EZH2 kiểu dại, hoặc cả hai. Phương pháp bao gồm các bước kết hợp EZH2 được phân lập với chất nền histon, thể cho nhóm methyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó chất nền histon bao gồm dạng của H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm có H3-K27 không được methyl hóa, H3-K27 được monomethyl hóa, H3-K27 được dimethyl hóa, và dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện sự methyl hóa H3-K27 (ví dụ, sự tạo thành H3-K27 được trimethyl hóa) trong chất nền histon, bằng cách đó xác định hợp chất thử nghiệm là chất ức chế của EZH2 khi mức methyl hóa H3-K27 (ví dụ, sự tạo thành H3-K27 được trimethyl hóa) với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm là ít hơn so với mức methyl hóa H3-K27 (ví dụ, sự tạo thành H3-K27 được trimethyl hóa) khi không có mặt hợp chất thử nghiệm.

Theo một phương án, bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện sự methyl hóa H3-K27 trong chất nền histon bao gồm việc đo mức kết hợp của nhóm methyl được đánh dấu.

Theo một phương án, nhóm methyl được đánh dấu là nhóm methyl được đánh dấu chất đồng vị.

Theo một phương án, bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện sự methyl hóa H3-K27 trong chất nền histon bao gồm bước cho chất nền histon tiếp xúc với kháng thể mà liên kết đặc hiệu với H3-K27 được trimethyl hóa.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là phương pháp xác định chất ức chế chọn lọc của EZH2 đột biến. Phương pháp bao gồm các bước kết hợp EZH2 đột biến được phân lập với chất nền histon, thể cho nhóm methyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó chất nền histon bao gồm dạng của H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm có H3-K27 được

monometyl hóa, H3-K27 được dimetyl hóa, và dạng kết hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được dimetyl hóa, bằng cách đó tạo ra hỗn hợp thử nghiệm; kết hợp EZH2 kiểu đại được phân lập với chất nền histon, thể cho nhóm methyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó chất nền histon bao gồm dạng của H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm có H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được dimetyl hóa, và dạng kết hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được dimetyl hóa, bằng cách đó tạo ra hỗn hợp đối chứng; bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện sự trimetyl hóa chất nền histon trong mỗi hỗn hợp thử nghiệm và hỗn hợp đối chứng; tính tỷ lệ của (a) sự trimetyl hóa bằng EZH2 đột biến và hợp chất thử nghiệm (M+) với (b) sự trimetyl hóa bằng EZH2 đột biến không có hợp chất thử nghiệm (M-); tính tỷ lệ của (c) sự trimetyl hóa bằng EZH2 kiểu đại và hợp chất thử nghiệm (WT+) với (d) sự trimetyl hóa bằng EZH2 kiểu đại không có hợp chất thử nghiệm (WT-); so sánh tỷ lệ (a)/(b) với tỷ lệ (c)/(d); và xác định hợp chất thử nghiệm là chất ức chế chọn lọc của EZH2 đột biến khi tỷ lệ (a)/(b) nhỏ hơn tỷ lệ (c)/(d).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp xác định đối tượng làm ứng viên để điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Phương pháp bao gồm các bước thực hiện thử nghiệm để phát hiện EZH2 đột biến trong mẫu từ đối tượng; và xác định đối tượng có biểu hiện EZH2 đột biến làm ứng viên để điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa. Phương pháp bao gồm bước cho EZH2 kiểu đại, EZH2 đột biến, hoặc cả hai tiếp xúc với chất nền histon chứa H3-K27 và lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó ức chế sự chuyển hóa H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa.

Ngoài ra, hợp chất hoặc các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để nghiên cứu (ví dụ, nghiên cứu enzym di truyền biểu sinh) và các mục đích không phải để điều trị bệnh khác.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được ưu tiên được bộc lộ trong bản mô tả này có các tính chất dược lý và/hoặc dược động học được cải thiện, ví dụ, tốc độ thanh thải thấp hơn, nguy cơ tương tác thuốc-thuốc có hại giảm trong liệu pháp kết

hợp nhờ giảm sự phụ thuộc thời gian và sự ức chế thuận nghịch của enzym cytochrom P-450.

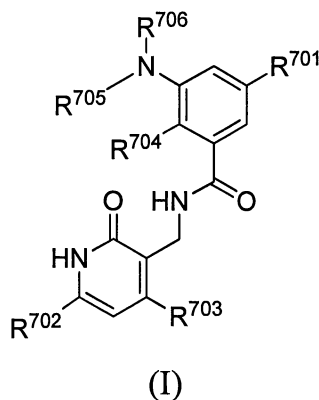
Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Trong bản mô tả này, các dạng số ít cũng bao gồm nghĩa số nhiều trừ khi ngữ cảnh cho thấy rõ ràng ý nghĩa khác. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm theo sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Tất cả các tài liệu công bố, đơn sáng chế, bằng sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được đề cập trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tham khảo. Các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này không tạo thành tình trạng kỹ thuật của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Trong trường hợp có mâu thuẫn, bản mô tả sáng chế này, bao gồm các định nghĩa, sẽ được áp dụng. Ngoài ra, nguyên liệu, phương pháp và các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn sáng chế.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng nhờ phần mô tả chi tiết sáng chế và các yêu cầu bảo hộ sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất benzen được thế mới, phương pháp tổng hợp để tạo ra hợp chất này, dược phẩm chứa chúng và các cách sử dụng khác nhau của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I:



hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^{701} là H, F, OR^{707} , NHR^{707} , $-(C\equiv C)-(CH_2)_{n7}-R^{708}$, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa

từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi nhóm phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C₃₋₈ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁₋₃ alkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, NH-C₁₋₆ alkyl, và, C₁₋₃ alkyl được thế bằng C₃₋₈ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi trong số O-C₁₋₆ alkyl và NH-C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, O-C₁₋₃ alkyl hoặc NH-C₁₋₃ alkyl, mỗi trong số O-C₁₋₃ alkyl và NH-C₁₋₃ alkyl tùy ý còn được thế bằng O-C₁₋₃ alkyl hoặc NH-C₁₋₃ alkyl;

mỗi R⁷⁰² và R⁷⁰³ độc lập là H, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkoxy hoặc C₆₋₁₀ aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R⁷⁰⁴ và R⁷⁰⁵ độc lập là C₁₋₄ alkyl;

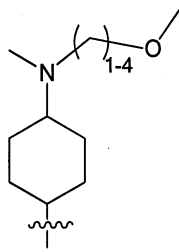
R⁷⁰⁶ là xyclohexyl được thế bằng N(C₁₋₄ alkyl)₂ trong đó một hoặc cả hai C₁₋₄ alkyl được thế bằng C₁₋₆ alkoxy; hoặc R⁷⁰⁶ là tetrahydropyranyl;

R⁷⁰⁷ là C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, C₁₋₄ alkoxy, amino, mono- hoặc di-C₁₋₄ alkylamino, C₃₋₈ xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi nhóm C₃₋₈ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh độc lập tùy ý còn được thế bằng C₁₋₃ alkyl;

R⁷⁰⁸ là C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ OH, halo, và C₁₋₄ alkoxy, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc O-C₁₋₆ alkyl, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C₁₋₆ alkyl; và

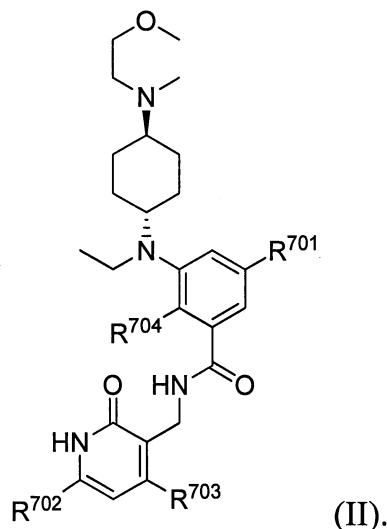
n₇ bằng 0, 1 hoặc 2.

Ví dụ, R⁷⁰⁶ là xyclohexyl được thế bằng N(C₁₋₄ alkyl)₂ trong đó một trong số C₁₋₄ alkyl không được thế và C₁₋₄ alkyl kia được thế bằng metoxy.



Ví dụ, trong đó R⁷⁰⁶ là .

Tập hợp con của các hợp chất có Công thức I bao gồm các hợp chất có Công thức II và muối được dụng của nó:



Hợp chất có Công thức I hoặc II có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

Ví dụ, R^{702} là metyl hoặc isopropyl.

Ví dụ, R^{703} là metyl hoặc metoxyl.

Ví dụ, R^{704} là metyl.

Ví dụ, R^{701} là OR^{707} .

Ví dụ, R^{707} là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng OCH_3 hoặc morpholin.

Ví dụ, R^{701} là H hoặc F.

Ví dụ, R^{701} là tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Ví dụ, R^{701} là phenyl tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Ví dụ, R^{701} là heteroaryl có 5 cạnh (ví dụ, pyrrolyl, furyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, hoặc isoxazolyl) tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Ví dụ, R^{701} là heteroaryl có 6 cạnh (ví dụ, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidyl) tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Ví dụ, R^{701} là pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Ví dụ, R⁷⁰⁸ là morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, diazepam, hoặc azetidin, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng OH hoặc C₁₋₆ alkyl.

Ví dụ, R⁷⁰⁸ là morpholin.

Ví dụ, R⁷⁰⁸ là piperazin được thế bằng C₁₋₆ alkyl.

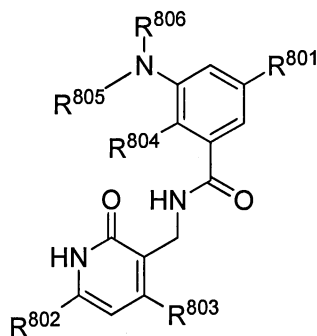
Ví dụ, R⁷⁰⁸ là t-butyl hoặc C(CH₃)₂OH.

Ví dụ, hợp chất có Công thức I hoặc II không bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-((1-metylpiperidin-4-yl)etynyl)benzamid (tức là, Hợp chất 105).

Ví dụ, hợp chất có Công thức I hoặc II không bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid hoặc *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((1*r*,4*r*)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid (tức là, Hợp chất 2).

Ví dụ, hợp chất có Công thức I hoặc II bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-((1-metylpiperidin-4-yl)etynyl)benzamid (tức là, Hợp chất 105) hoặc *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid, ví dụ, *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((1*r*,4*r*)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid (tức là, Hợp chất 2).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức III:



(III)

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^{801} là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x hoặc $NH-C_{1-6}$ alkyl- R_x , trong đó R_x là hydroxyl, $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl, và R_x tùy ý còn được thế bằng $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl ngoại trừ khi R_x là hydroxyl; và R^{801} tùy ý còn được thế;

mỗi R^{802} và R^{803} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^{804} và R^{805} , độc lập là C_{1-4} alkyl; và

R^{806} là $-Q_x-T_x$, trong đó Q_x là liên kết hoặc cầu nối C_{1-4} alkyl, T_x là H, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế, C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh tùy ý được thế.

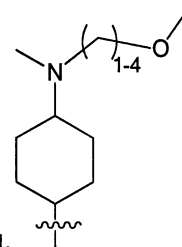
Hợp chất có Công thức III có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

Ví dụ, Q_x là liên kết hoặc cầu nối metyl.

Ví dụ, T_x là tetrahydropyranyl.

Ví dụ, T_x là piperidinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl.

Ví dụ, T_x là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ trong đó một hoặc cả hai C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy.



Ví dụ, R^{806} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, ví dụ,

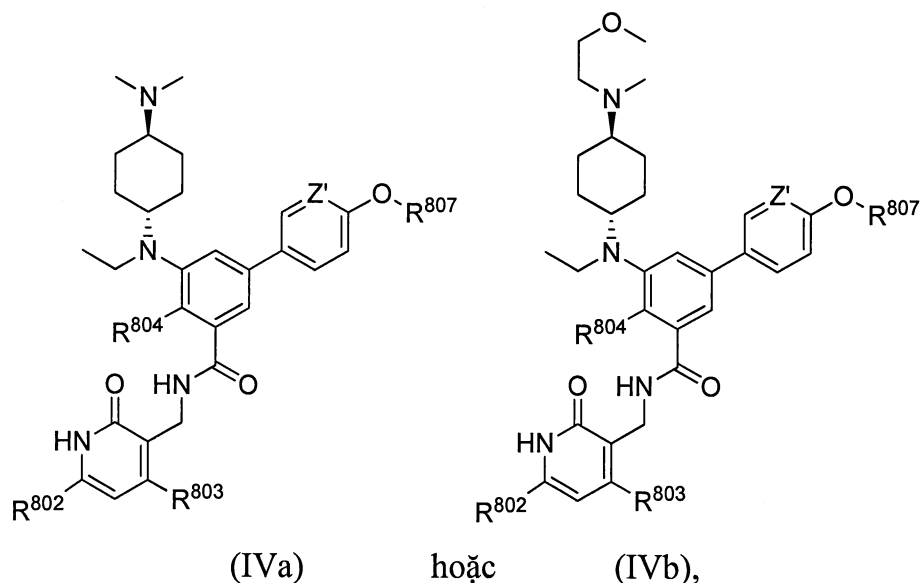
Ví dụ, R^{801} là phenyl được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x .

Ví dụ, R^{801} là heteroaryl có 5 cạnh được thế (ví dụ, pyrrolyl, furyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl) bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x .

Ví dụ, R^{801} là heteroaryl có 6 cạnh (ví dụ, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl) được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x .

Ví dụ, R^{801} là pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm này được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x .

Ví dụ, tập hợp con của các hợp chất có Công thức III bao gồm các hợp chất có Công thức IVa hoặc IVb và muối được dung của nó:



trong đó Z' là CH hoặc N, và R⁸⁰⁷ là C₂₋₃ alkyl-R_x.

Ví dụ, R⁸⁰⁷ là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Ví dụ, R⁸⁰² là metyl hoặc isopropyl.

Ví dụ, R⁸⁰³ là metyl hoặc metoxyl.

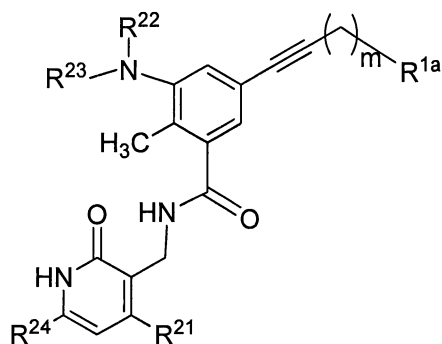
Ví dụ, R^{804} là metyl.

Ví dụ, hợp chất có Công thức III không bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-((4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit hoặc *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (tức là, Hợp chất 1).

Ví dụ, hợp chất có Công thức III bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-((4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit.

Ví dụ, hợp chất có Công thức III bao gồm *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (tức là, Hợp chất 1).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức IA:



(IA), hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

R^{21} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl,

R^{22} là (a) vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (b) dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (a)-(b) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{2a} ;

mỗi R^{23} và R^{24} độc lập là C_1 - C_6 alkyl,

R^{1a} là (a) vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (b) dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (a)-(b) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{3a} ;

mỗi R^{2a} độc lập là C_1 - C_6 alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 alkyl), hoặc $N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

mỗi R^{3a} độc lập là (a) OH, (b) C_1 - C_6 alkyl, hoặc (c) $O(C_1$ - C_6 alkyl), trong đó (b)-(c) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều OH, và

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

với điều kiện là

(i) khi R^{22} là tetrahydropyranyl, R^{1a} không phải là morpholinyl; hoặc

(ii) khi R^{1a} là piperazinyl hoặc xyclopropyl, R^{21} không phải là metyl

hoặc

(iii) hợp chất không phải là N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-(dimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamidit hoặc 5-(xyclopropyletynyl)-N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-(dimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamidit.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IA, R^{21} là C_1 - C_6 alkyl. Chẳng hạn như, ví dụ, R^1 là metyl hoặc isopropyl.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IA, R^{22} là vòng cacbon no có 6 cạnh hoặc dị vòng no có 6 cạnh. Chẳng hạn như, ví dụ, R^{22} là xyclohexyl hoặc tetrahydropyranyl. Trong một số hợp chất, xyclohexyl được thế bằng $N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$, chẳng hạn như, ví dụ, $N(CH_3)_2$.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IA, R^{22} là tetrahydropyranyl.

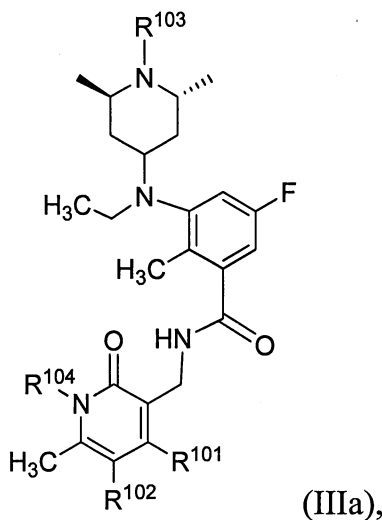
Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IA, R^{1a} là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh no. Ví dụ, R^{1a} là azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, hoặc diazepanyl.

Ví dụ, R^{23} là etyl.

Ví dụ, R^{24} là metyl.

Ví dụ, m bằng 0 hoặc 1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức IIIa:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

R^{101} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{102} là hydro hoặc halogen;

R^{103} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

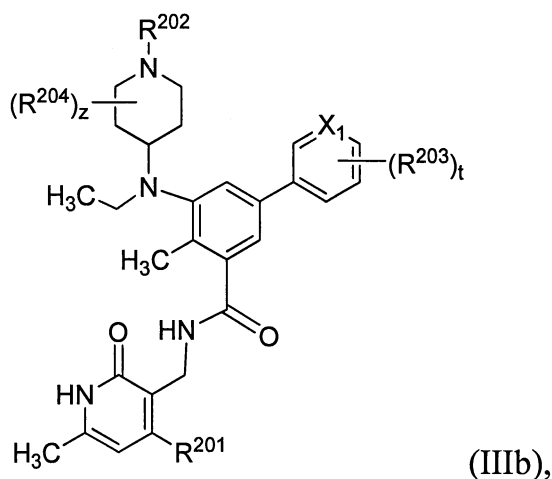
R^{104} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl; với điều kiện là khi R^{101} là metyl, và khi R^{102} và R^{103} là hydro, thì R^{104} không phải là hydro.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIa, R^{101} là C_1 - C_6 alkyl. Chẳng hạn như, ví dụ, R^{101} là metyl, n-propyl, hoặc isopropyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIa, R^{101} là C_1 - C_6 haloalkyl. Ví dụ, R^{101} là CF_3 , CF_2H , hoặc CFH_2 . Trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIa, R^{101} là CF_3 .

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIa, R^{102} là halogen. Ví dụ, R^{102} là flo.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức IIIb:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

X_1 là N hoặc CH;

R^{201} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{202} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^{203} là (a) OH, (b) C_1 - C_6 alkyl, (c) $O(C_1$ - C_6 alkyl), (d) $(CH_2)_j$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, (e) $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, (f) $O-(CH_2)_u$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (g) $O-(CH_2)_v$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (b)-(g) tùy ý được thế bằng R^{203a} ;

R^{203a} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, OH, hoặc $O(C_1$ - C_6 alkyl);

R^{204} là C_1 - C_6 alkyl;

t bằng 1, 2 hoặc 3;

u bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

v bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

z bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

j bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

k bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIb, X_1 là N và X_2 là CH. Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức III, R^{201} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, R^{201} là methyl.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIb, R^{202} là hydro. Trong các hợp chất nhất định khác có Công thức III, R^{202} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, R^{202} là methyl.

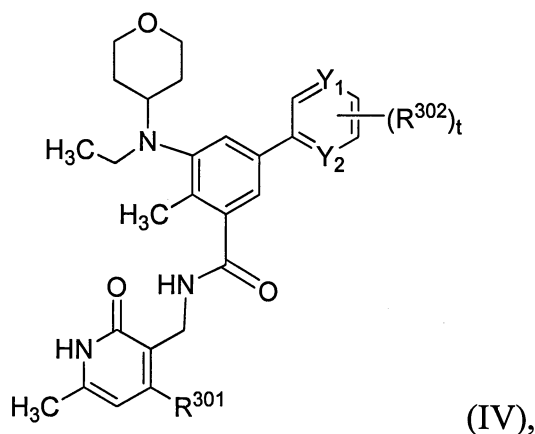
Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIb, R^{203} là $(CH_2)_k$ -dị vòng no có 6 cạnh. Ví dụ, k bằng 1.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định khác có Công thức IIIb, R^{203} là (CH_2) -piperazinyl hoặc (CH_2) -morpholinyl. Ví dụ, t bằng 1.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIb, R^{204} là methyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức IIIb, z bằng 2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức IV:



hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, trong đó:

Y_1 là N hoặc CH;

Y_2 là N hoặc CH;

R^{301} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{302} là (a) C_1 - C_6 alkyl (b) C_1 - C_6 haloalkyl, (c) $O(C_1$ - C_6 alkyl), (d) $(CH_2)_j$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, (e) $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, (f) $O-(CH_2)_u$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (g) $O-(CH_2)_v$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử

khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (a)-(g) tùy ý được thế bằng R^{302a} ,

R^{302a} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, OH, hoặc $O(C_1$ - C_6 alkyl);

t bằng 1, 2 hoặc 3;

u bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

v bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

j bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

k bằng 0, 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (i) khi R^{302} là (CH_2) -morpholiny, R^{301} không phải là methyl, isopropyl hoặc n-propyl; hoặc (ii) R^{302} không phải là piperaziny hoặc (CH_2) -piperaziny.

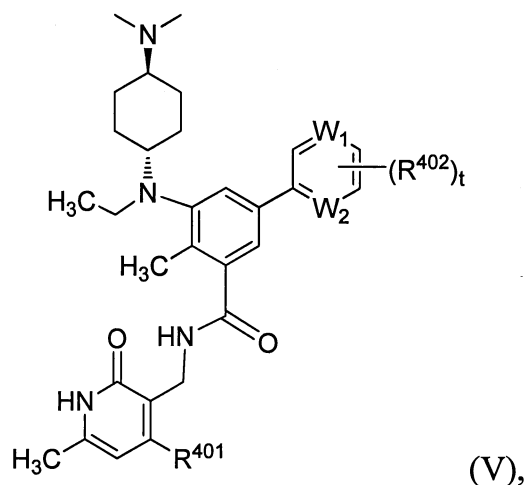
R^{301} không phải là methyl, isopropyl hoặc n-propyl; hoặc (ii) R^{302} không phải là piperaziny hoặc (CH_2) -piperaziny.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IV, Y_1 là N và Y_2 là CH.

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IV, R^{301} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, R^{301} là methyl hoặc isopropyl. Trong các hợp chất nhất định, R^{301} là methyl. Trong các hợp chất khác R^{301} là C_1 - C_6 haloalkyl. Ví dụ, R^{301} là CF_3 , CF_2H , hoặc CFH_2 . Trong một số hợp chất, R^{301} là CF_3 .

Ví dụ, trong các hợp chất nhất định có Công thức IV, R^{302} là $O(C_1$ - C_6 alkyl). Ví dụ, R^{302} là metoxy hoặc isopropoxy. Trong các hợp chất nhất định khác, R^{302} là O-4-dị vòng no có 6 cạnh. Ví dụ, dị vòng là azetidiny hoặc piperidiny. Trong các hợp chất nhất định, có Công thức IV, R^{302} là (CH_2) -dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh no. Ví dụ, dị vòng là azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny, hoặc diazepanyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức V:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

W_1 là N hoặc CH;

W_2 là N hoặc CH;

R^{401} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{402} là (a) OH, (b) $(CH_2)_t$ -O- $(C_1$ - C_6 alkyl), (c) O(C_1 - C_6 alkyl), (d) $(CH_2)_j$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, (e) $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, (f) O- $(CH_2)_u$ -vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm, hoặc (g) O- $(CH_2)_v$ -dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh no, chưa no, hoặc thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó (b)-(g) tùy ý được thế bằng R^{402a} ,

R^{402a} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, OH, hoặc O(C_1 - C_6 alkyl);

t bằng 1, 2 hoặc 3;

u bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

v bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

j bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

k bằng 0, 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là khi R^{402} là piperazinyl, W_1 và W_2 là N.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, W_1 là N và W_2 là CH.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{401} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, R^{401} là methyl hoặc isopropyl. Ví dụ, R^{401} là methyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402} là $(CH_2)_k$ -dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh no chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ hoặc oxy.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, k bằng 0 hoặc 1. Ví dụ, k bằng 0. Ví dụ, k bằng 1.

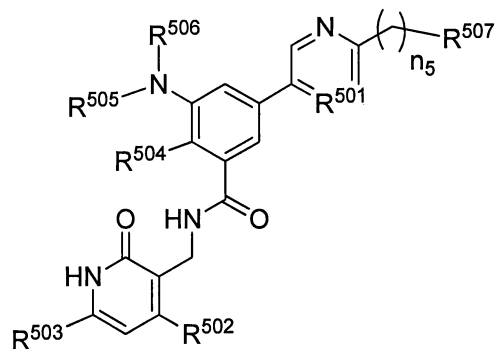
Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402} là azetidiny, piperazinyl, hoặc piperidinyl.

Trong các hợp chất nhất định, R^{402} là (CH_2) -azetidiny, (CH_2) -pyrolidinyl, (CH_2) -piperidinyl, (CH_2) -morpholinyl, hoặc (CH_2) -điazepanyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, t bằng 1.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức V, R^{402a} là OH, methyl, hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VI:



(VI)

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

n_5 bằng 0, 1 hoặc 2;

R^{501} là C(H) hoặc N;

R^{502} , R^{503} , R^{504} và R^{505} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C_{1-4} alkyl;

R^{506} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

khi R^{501} là C(H), R^{507} là morpholin; piperidin; diazepam; pyrrolidin; azetidín; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, diazepam, pyrrolidin hoặc azetidín có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl;

hoặc khi R^{501} là C(H), R^{507} có thể là piperazin tùy ý còn được thế bằng C_{1-6} alkyl, với điều kiện là R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

khi R^{501} là N, R^{507} là morpholin; piperidin; piperazin; diazepam; pyrrolidin; azetidín; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, piperazin, diazepam, pyrrolidin hoặc azetidín có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{501} là C(H), và R^{507} là piperidin; diazepam; pyrrolidin; azetidín; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, diazepam, pyrrolidin hoặc azetidín có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{501} là C(H) và R^{507} là piperidin, diazepam, pyrrolidin, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, diazepam, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{501} là C(H), R^{507} là piperazin tùy ý còn được thế bằng C_{1-6} alkyl, và R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl.

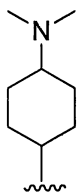
Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{501} là N, và R^{507} là morpholin, piperidin, piperazin, diazepam, pyrrolidin, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, piperazin, diazepam, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{502} là methyl hoặc isopropyl, và R^{503} là methyl.

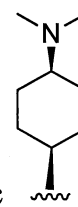
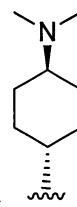
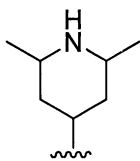
Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, trong đó R^{504} là methyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{505} là ethyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{506} là:



hoặc



Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, R^{506} là  hoặc .

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, khi R^{501} là C(H), R^{507} là piperidin hoặc diazepam, mà được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl, hoặc khi R^{501} là N, R^{507} là piperidin, piperazin, hoặc diazepam, mà tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, khi R^{501} là C(H), R^{507} là piperidin được thế bằng C_{1-6} alkyl, hoặc khi R^{501} là N, R^{507} là piperidin được thế bằng OH hoặc piperazin được thế bằng C_{1-6} alkyl.

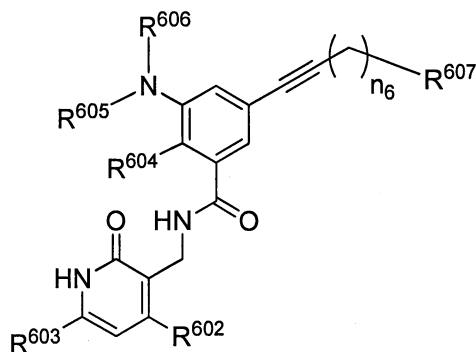
Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, khi R^{501} là N, R^{507} là piperazin không được thế.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, n_5 bằng 0 hoặc 1.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, khi R^{501} là C(H) hoặc N, R^{507} là O- C_{1-6} alkyl hoặc O-dị vòng, và n_5 bằng 1.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VI, khi R^{501} là C(H), R^{507} là piperazin không được thế và R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VII:



(VII)

hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó; trong đó:

n_6 bằng 0, 1 hoặc 2;

R^{602} , R^{603} , R^{604} và R^{605} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C_{1-4} alkyl; hoặc mỗi R^{602} và R^{603} độc lập là C_{1-4} alkoxy;

R^{606} là tetrahydropyran, xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl; và

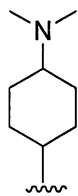
R^{607} là morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, diazepam, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, diazepam hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH; C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo; C_{3-6} xycloalkyl; $C(O)C_{1-6}$ alkyl; hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl;

với điều kiện là khi R^{606} là tetrahydropyran, thì n_6 bằng 0 hoặc 2.

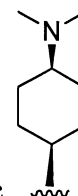
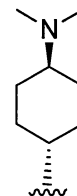
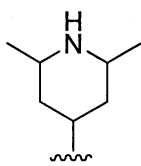
Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{602} là methyl hoặc isopropyl và R^{603} là methyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{604} là methyl và R^{605} là etyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{606} là:



hoặc



Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{606} là hoặc .

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{607} là piperidin hoặc diazepam, mỗi nhóm này được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

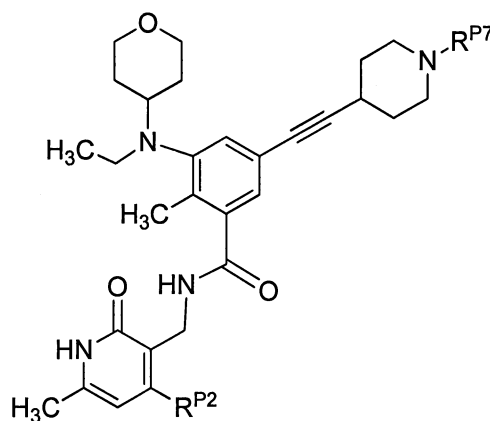
Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{607} là piperidin được thế bằng OH.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{607} là piperidin được thế bằng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo; C_{3-6} xycloalkyl; $C(O)C_{1-6}$ alkyl; hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, R^{607} là piperidin được thế bằng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo; C_{3-6} xycloalkyl; $C(O)C_{1-6}$ alkyl; hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh; và n_6 bằng 0.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VII, n_6 bằng 2.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VIIa:



(VIIa)

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó; trong đó:

R^{P2} là CH_3 hoặc OCH_3 , và

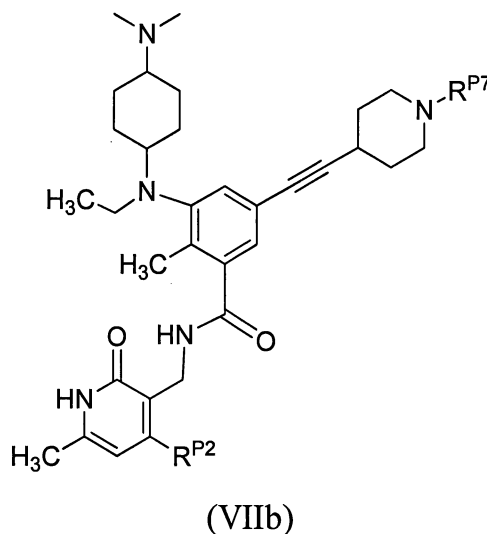
R^{P7} là C_{1-4} alkyl; C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VIIa, R^{P7} là xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VIIa, R^{P7} là azetidinyl hoặc piperidinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng CH_3 .

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VIIa, R^{P7} là oxetanyl.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VIIb:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó; trong đó:

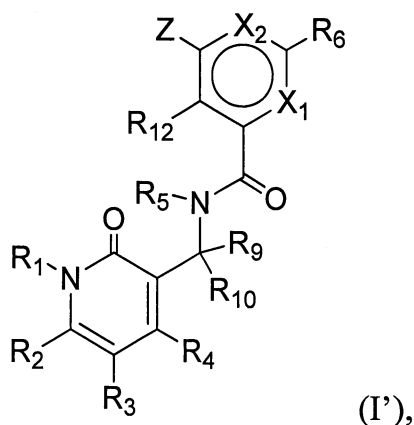
R^{P2} là CH_3 hoặc OCH_3 , và

R^{P7} là $C(O)C_{1-4}$ alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VIIb, R^{P7} là $C(O)CH_3$.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức VIIb, R^{P7} là CH_2CF_3 .

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I'):



hoặc muối được dụng của nó. Trong công thức này:

X_1 là N hoặc CR_{11} ;

X_2 là N hoặc CR_{13} ;

Z là NR_7R_8 , OR_7 , $S(O)_nR_7$, hoặc $CR_7R_8R_{14}$, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_1 , R_5 , R_9 và R_{10} độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, $COOH$, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2 , R_3 và R_4 độc lập là $-Q_1-T_1$, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hydroxyl, $COOH$, xyano, hoặc RS_1 , trong đó RS_1 là C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và RS_1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, oxo, $COOH$, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6 - C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, hoặc RS_2 , trong đó mỗi R_a , R_b và R_c độc lập là H hoặc RS_3 , A^- là anion được dụng, mỗi RS_2 và RS_3 độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác, và mỗi RS_2 , RS_3 , và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo thành bởi R_a và R_b , tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm có halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl,

heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$, và $-C(O)NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, O- C_1 - C_6 alkyl, hoặc NH- C_1 - C_6 alkyl, hoặc $-Q_3-T_3$ là oxo; hoặc hai $-Q_2-T_2$ lân cận bất kỳ, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, COOH, $C(O)O-C_1-C_6$ alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxyl, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

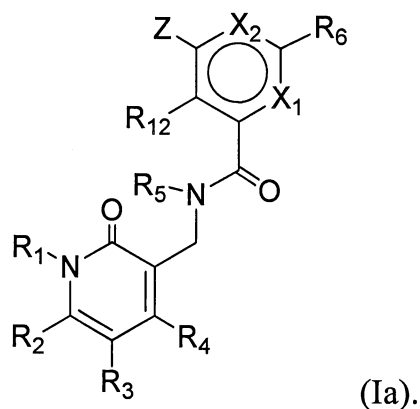
R_7 là $-Q_4-T_4$, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1 - C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2 - C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$, hoặc RS_4 , trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc RS_5 , mỗi RS_4 và RS_5 độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi RS_4 và RS_5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$, trong đó Q_5 là liên kết, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, NR_k , $S(O)_2$, $NR_kS(O)_2$, hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxyl, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1 hoặc 2 và R_q là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, C_1 - C_6 alkyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxyl, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ngoại trừ khi T_5 là H, halo, hydroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_5-T_5$ là oxo;

mỗi R_8 , R_{11} , R_{12} , và R_{13} độc lập là H, halo, hydroxyl, COOH, xyano, RS_6 , OR_{S6} , hoặc $COOR_{S6}$, trong đó RS_6 là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl,

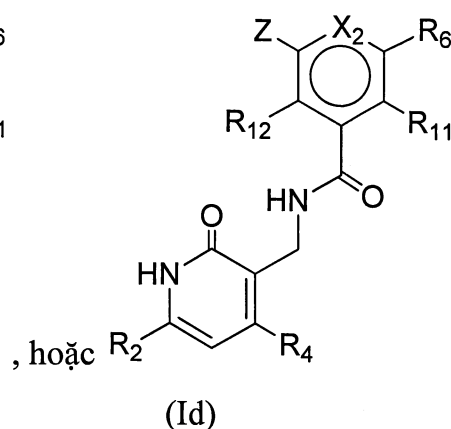
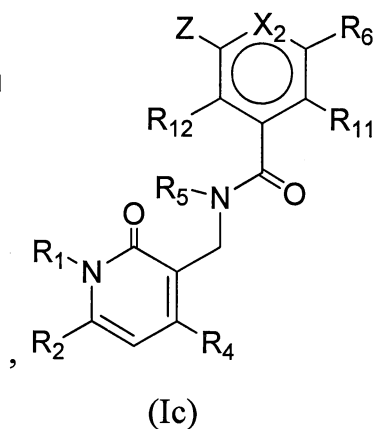
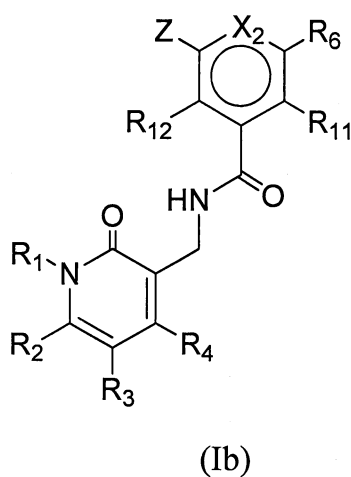
C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, hoặc đi-C₁-C₆ alkylamino, và R_{S6} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, COOH, C(O)O-C₁-C₆ alkyl, xyano, C₁-C₆ alkoxy, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, và đi-C₁-C₆ alkylamino; hoặc R₇ và R₈, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác, hoặc R₇ và R₈, cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào, tạo thành C₃-C₈ xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C₃-C₈ xycloalkyl được tạo thành bởi R₇ và R₈ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -Q₆-T₆, trong đó Q₆ là liên kết, C(O), C(O)NR_m, NR_mC(O), S(O)₂, hoặc cầu nối C₁-C₃ alkyl, R_m là H hoặc C₁-C₆ alkyl, và T₆ là H, halo, C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, xyano, C₁-C₆ alkoxy, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, đi-C₁-C₆ alkylamino, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc S(O)_pR_p trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2 và R_p là C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T₆ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, xyano, C₁-C₆ alkoxy, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, đi-C₁-C₆ alkylamino, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ngoại trừ khi T₆ là H, halo, hydroxyl, hoặc xyano; hoặc -Q₆-T₆ là oxo; và

R₁₄ không có mặt, là H, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, COOH, C(O)O-C₁-C₆ alkyl, xyano, C₁-C₆ alkoxy, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, đi-C₁-C₆ alkylamino, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Một tập hợp con của hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (Ia):



Tập hợp con khác của hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (Ib), (Ic), hoặc (Id):



Hợp chất có Công thức (I'), (Ia), (Ib), (Ic), và (Id) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây khi áp dụng:

Ví dụ, X_1 là CR_{11} và X_2 là CR_{13} .

Ví dụ, X_1 là CR_{11} và X_2 là N.

Ví dụ, X_1 là N và X_2 là CR_{13} .

Ví dụ, X_1 là N và X_2 là N.

Ví dụ, Z là NR_7R_8 .

Ví dụ, Z là $CR_7R_8R_{14}$.

Ví dụ, Z là OR_7 .

Ví dụ, Z là $S(O)_nR_7$, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

Ví dụ, Z là SR_7 .

Ví dụ, R_6 là C_6 - C_{10} aryl không được thế hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh không được thế.

Ví dụ, R_6 là C_6 - C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$ hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$.

Ví dụ, R_6 là phenyl không được thế.

Ví dụ, R_6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$.

Ví dụ, R_6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$.

Ví dụ, R_6 là pyridinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, quinolinyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, hoặc thienyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$.

Ví dụ, Q_2 là liên kết.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1 - C_3 alkyl không được thế.

Ví dụ, T_2 là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_6 - C_{10} aryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, T_2 là C_1 - C_6 mạch thẳng hoặc C_3 - C_6 alkyl mạch nhánh được thế hoặc không được thế, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl và n-hexyl.

Ví dụ, T_2 là phenyl.

Ví dụ, T_2 là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot).

Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranly, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyranly, 3,6-dihydro-2H-pyranly, tetrahydro-2H-thiopyran, morpholinyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, T_2 là $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, hoặc $-S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, T_2 là $-NR_aR_b$ hoặc $-C(O)NR_aR_b$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác, C_1 - C_6 alkyl

và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc hydroxyl.

Ví dụ, Q_2 là liên kết hoặc cầu nối metyl và T_2 là H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc $-S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, mỗi R_a , R_b , và R_c độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, một trong số R_a , R_b và R_c là H.

Ví dụ, R_a và R_b , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác với nguyên tử N (ví dụ, azetidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, morpholiny, 1,4-diazepany, 1,4-oxazepany, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptany, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptany, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptany, 2,6-diazaspiro[3.3]heptany, và nhóm tương tự) và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, $-Q_3-T_3$ là oxo.

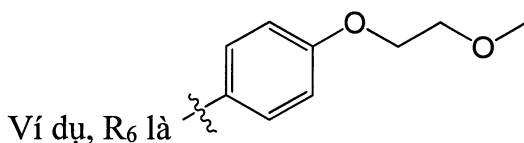
Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl và một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$ là oxo.

Ví dụ, Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế.

Ví dụ, T_3 là H, halo, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, hoặc $-NR_dR_e$.

Ví dụ, một trong số R_d và R_e là H.

Ví dụ, R_6 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-6}$ alkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng hydroxyl, $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl, mỗi trong số $O-C_{1-3}$ alkyl và $NH-C_{1-3}$ alkyl tùy ý còn được thế bằng $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl.



Ví dụ, R_7 không phải là H.

Ví dụ, R_7 là $-C(O)R_f$.

Ví dụ, R_7 là $-C(O)R_f$, trong đó R_f là C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, R_7 là C_6 - C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là C_3 - C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran, và morpholiny, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

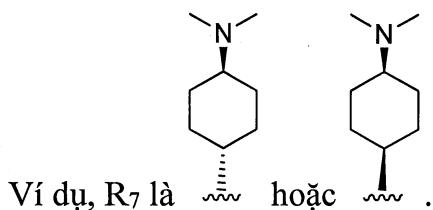
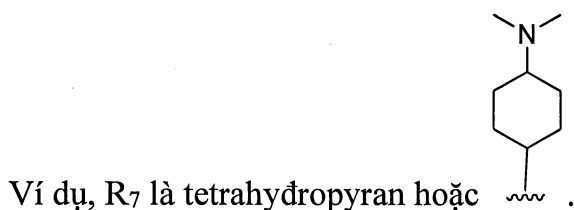
Ví dụ, R_7 là isopropyl.

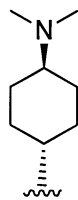
Ví dụ, R_7 là pyrrolidiny, piperidiny, tetrahydropyran, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-Q_5-T_5$.

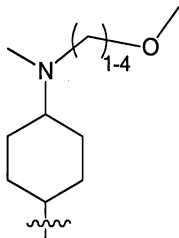
Ví dụ, R_7 là pyrrolidiny, piperidiny, tetrahydropyran, tetrahydro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là xyclopentyl, xyclohexyl hoặc tetrahydro-2H-thiopyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.



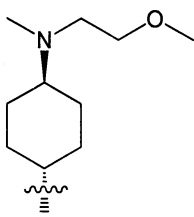
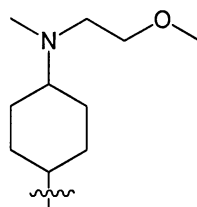


Ví dụ, R₇ là .



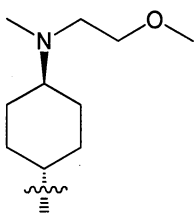
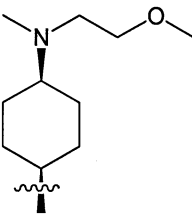
Ví dụ, R₇ là

, ví dụ,



Ví dụ, R₇ là

hoặc



Ví dụ, R₇ là

Ví dụ, một hoặc nhiều -Q₅-T₅ là oxo.

Ví dụ, R₇ là 1-oxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-dioxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl.

Ví dụ, Q₅ là liên kết và T₅ là amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, hoặc đi-C₁-C₆ alkylamino.

Ví dụ, Q₅ là NHC(O) và T₅ là C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy.

Ví dụ, -Q₅-T₅ là oxo.

Ví dụ, T₄ là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C₃-C₈ xycloalkyl và một hoặc nhiều -Q₅-T₅ là oxo.

Ví dụ, T₅ là H, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q₅ là liên kết và T₅ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q₅ là CO, S(O)₂, hoặc NHC(O); và T₅ là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T_5 là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5 là H hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5 là C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.

Ví dụ, R_{11} là H.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 là metyl.

Ví dụ, R_1 là H.

Ví dụ, R_{12} là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.

Ví dụ, R_{12} là metyl.

Ví dụ, R_{12} là etyl.

Ví dụ, R_{12} là etenyl.

Ví dụ, R_8 là H, metyl, etyl, hoặc etenyl.

Ví dụ, R_8 là metyl.

Ví dụ, R_8 là etyl.

Ví dụ, R_8 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran, morpholiny, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, và nhóm tương tự).

Ví dụ, R_8 là tetrahydropyran.

Ví dụ, R_8 là tetrahydropyran và R_7 là $-Q_4-T_4$, trong đó Q_4 là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_4 alkyl và T_4 là H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, R_7 và R_8 đều không phải là tetrahydropyran.

Ví dụ, Z là NR_7R_8 hoặc $\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_{14}$ trong đó R_7 và R_8 , cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran, và morpholiny, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decanyl, và nhóm tương tự) hoặc $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{Q}_6\text{-T}_6$.

Ví dụ, vòng được tạo thành bởi R_7 và R_8 được chọn từ nhóm bao gồm có azetidiny, pyrolidiny, piperidiny, morpholiny, piperaziny, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decanyl, và xyclohexenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-\text{Q}_6\text{-T}_6$.

Ví dụ, $-\text{Q}_6\text{-T}_6$ là oxo.

Ví dụ, T_6 là H, halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_6 là liên kết và T_6 là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_6 là CO , S(O)_2 , hoặc NHC(O) ; và T_6 là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T_6 là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, amino, mono- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylamino, di- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylamino, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl.

Ví dụ, Q_6 là cầu nối $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và T_6 là H hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl.

Ví dụ, Q_6 là cầu nối $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và T_6 là $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $\text{S(O)}_p\text{R}_p$.

Ví dụ, mỗi R_p và R_q độc lập là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

Ví dụ, R_{13} là H hoặc metyl.

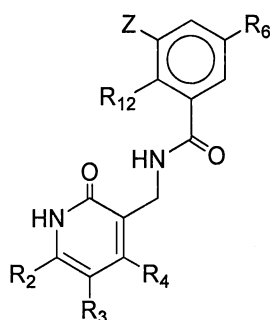
Ví dụ, R_{13} là H.

Ví dụ, R_3 là H.

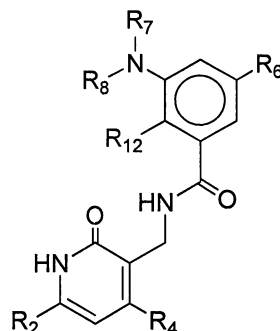
Ví dụ, A^- là Br^- hoặc Cl^- .

Ví dụ, mỗi R_5 , R_9 và R_{10} là H.

Tập hợp con khác nữa của hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (Ie), hoặc (Ig):



(Ie) hoặc



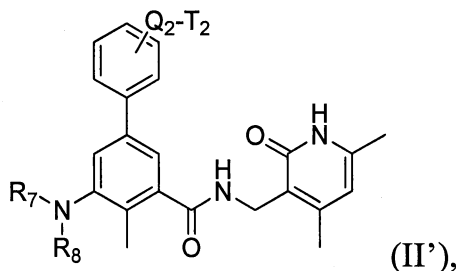
(Ig)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z, X₂, R₂, R₃, R₄, R₆, và R₁₂ được xác định trong bản mô tả này.

Ví dụ, mỗi R₂, R₄ và R₁₂ độc lập là C₁₋₆ alkyl.

Ví dụ, R₆ là C₆-C₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều -Q₂-T₂, trong đó Q₂ là liên kết hoặc cầu nối C₁-C₃ alkyl, và T₂ là H, halo, xyano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)₂R_a, hoặc RS₂, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc RS₃, mỗi RS₂ và RS₃ độc lập là C₁-C₆ alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác, và mỗi RS₂, RS₃, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh được tạo thành bởi R_a và R_b, tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều -Q₃-T₃, trong đó Q₃ là liên kết hoặc cầu nối C₁-C₃ alkyl và T₃ được chọn từ nhóm bao gồm có halo, C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, OR_d, -S(O)₂R_d và -NR_dR_e, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C₁-C₆ alkyl, hoặc -Q₃-T₃ là oxo; hoặc hai -Q₂-T₂ lân cận bất kỳ, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Tập hợp con khác của hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (II'):



(II'),

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

Q_2 là liên kết hoặc cầu nối methyl;

T_2 là H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc $-S(O)_2NR_aR_b$;

R_7 là piperidinyl, tetrahydropyran, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-Q_5-T_5$;

R_8 là ethyl và

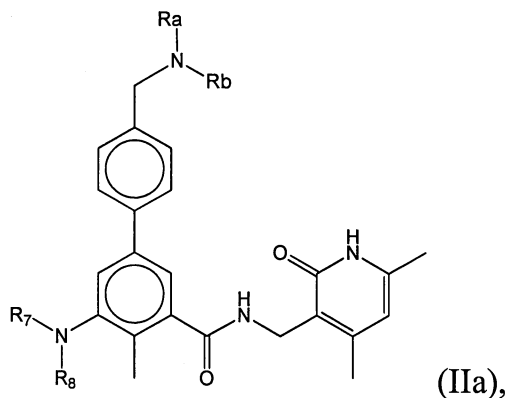
R_a , R_b và R_c được xác định trong bản mô tả này.

Ví dụ, Q_2 là liên kết.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối methyl.

Ví dụ, T_2 là $-NR_aR_b$ hoặc $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$.

Tập hợp con khác nữa của hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (IIa):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_7 , R_8 , R_a , R_b và R_c được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất có Công thức (II') hoặc (IIa) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây khi áp dụng:

Ví dụ, mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, một trong số R_a và R_b là H.

Ví dụ, R_a và R_b , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác với nguyên tử N (ví dụ, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và nhóm tương tự) và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, R_a và R_b , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành azetidinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahyrofuranlyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

Ví dụ, một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$ là oxo.

Ví dụ, Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế.

Ví dụ, T_3 là H, halo, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, hoặc $-NR_dR_e$.

Ví dụ, một trong số R_d và R_e là H.

Ví dụ, R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là piperidinyl, tetrahydropyran, tetrahydro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyrrolidinyl, hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, R_7 là xyclopentyl xyclohexyl hoặc tetrahydro-2H-thiopyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

Ví dụ, Q_5 là $NHC(O)$ và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.

Ví dụ, một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$ là oxo.

Ví dụ, R_7 là 1-oxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-di-oxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl.

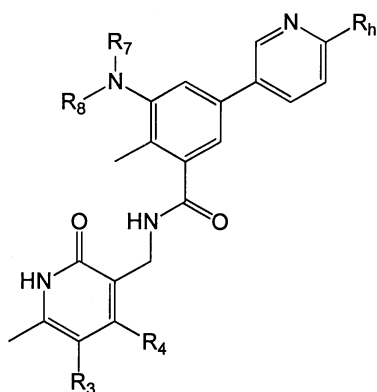
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là amino, mono- C_1-C_6 alkylamino, đi- C_1-C_6 alkylamino.

Ví dụ, Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc $NHC(O)$; và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, R_8 là H hoặc C_1-C_6 alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, $COOH$, $C(O)O-C_1-C_6$ alkyl, xiano, C_1-C_6 alkoxy, amino, mono- C_1-C_6 alkylamino, và đi- C_1-C_6 alkylamino.

Ví dụ, R_8 là H, metyl hoặc etyl.

Tập hợp con khác nữa của các hợp chất có Công thức (I') bao gồm các hợp chất có Công thức (III'):



(III'), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R_3 là hydro, C_1 - C_3 alkyl hoặc halo;

R_4 là C_1 - C_3 alkyl,

R_7 là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_s ;

R_8 là C_1 - C_6 alkyl;

R_h là $-Q_h-T_h$, trong đó Q_h là liên kết, cầu nối C_1 - C_3 alkyl hoặc $N(R_N)$; T_h là OR_{h1} hoặc $-NR_{h1}R_{h2}$, trong đó R_{h1} và R_{h2} độc lập là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl, hoặc một trong số R_{h1} và R_{h2} là metyl và nhóm kia là heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai metyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, R_{h1} và R_{h2} tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ oxy và nitơ, trong đó vòng heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_i ;

R_i là C_1 - C_3 alkyl, $-NR_{N1}R_{N2}$ hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mỗi nhóm xycloalkyl hoặc dị vòng độc lập tùy ý được thế bằng R_j ;

R_N là hydro, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl;

R_j là C_1 - C_3 alkyl, $-NR_{N1}R_{N2}$, hoặc $-NC(O)R_N$;

mỗi R_{N1} và R_{N2} độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm xycloalkyl hoặc dị vòng độc lập tùy ý được thế bằng R_j .

Ví dụ, R_3 là hydro.

Ví dụ, R_3 là halogen, chẳng hạn như, ví dụ, flo hoặc clo. Ví dụ, R_3 là flo.

Ví dụ R_4 là metyl, etyl, propyl, hoặc isopropyl. Ví dụ, R_4 là metyl. Ví dụ, R_4 là isopropyl.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetany, thietany, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny,

triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran, và morpholinyl, và nhóm tương tự).

Ví dụ, R_7 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, R_7 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một số phương án, R_7 là piperidinyl, tetrahydropyranyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, R_j là methyl. Theo một số phương án, R_j là NH_2 .

Ví dụ, R_8 là C_1 , C_2 hoặc C_3 alkyl. Ví dụ, R_8 là methyl. Ví dụ, R_8 là ethyl.

Theo một số phương án, Q_h là liên kết. Theo các phương án khác, Q_h là metylen.

Theo một số phương án, T_h là $N(CH_3)_2$.

Theo một số phương án, một trong số R_{h1} và R_{h2} là methyl và nhóm kia là heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai methyl. Ví dụ, heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh không chứa nguyên tử khác loại khác nữa trong vòng. Ví dụ, heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh không được thế thêm nữa ngoài một hoặc hai nhóm methyl.

Theo một số phương án, R_{h1} và R_{h2} , cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành vòng 6 cạnh. Ví dụ, T_h được chọn từ piperidin, morpholin, piperazin, và N-methyl piperazin.

Ví dụ, T_h là morpholin.

Theo một số phương án, R_i là methyl hoặc $N(CH_3)_2$. Theo một số phương án, R_i là C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ, R_i là xycloalkyl hoặc dị vòng có 6 cạnh, được thế bằng không hoặc một R_j .

Theo một số phương án, R_N là H hoặc methyl.

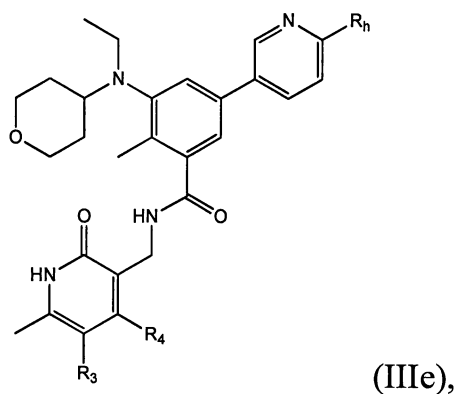
Trong các hợp chất nhất định có Công thức III', R_3 là hydro, R_4 là CH_3 và Q_h là metylen.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức III', R_3 là flo, R_4 là isopropyl và Q_h là liên kết.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức III', R_3 là hydro, R_4 là propyl hoặc isopropyl và Q_h là metylen.

Trong các hợp chất nhất định có Công thức III', R₃ là hydro, R₄ là propyl hoặc isopropyl và Q_h là liên kết.

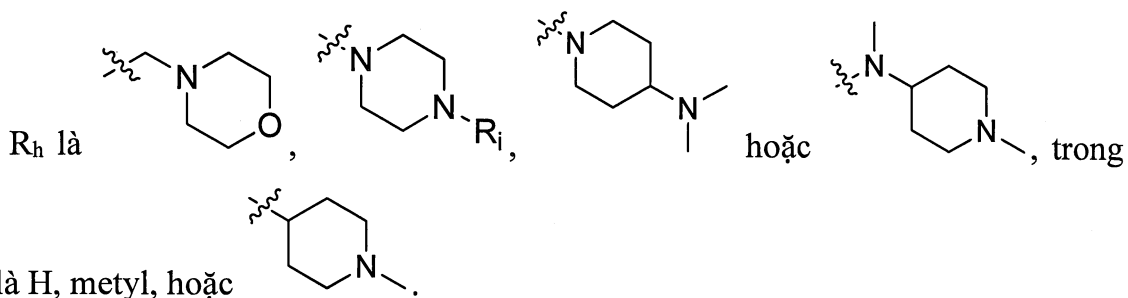
Trong các hợp chất nhất định có Công thức III', hợp chất có Công thức (IIIe):



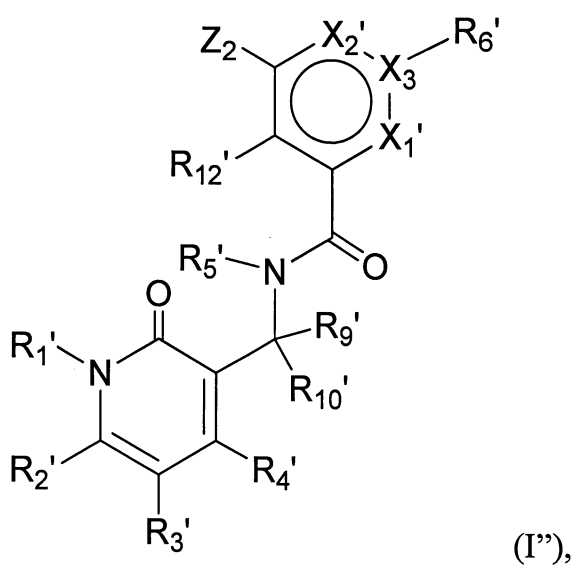
trong đó:

R₃ là H hoặc F

R₄ là metyl, i-propyl, hoặc n-propyl,



Hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có Công thức I'', và muối hoặc solvat được dụng của nó:



Trong công thức này,

X₁' là N hoặc CR₁₁';

X₂' là N hoặc CR₁₃';

X_3 là N hoặc C, và khi X_3 là N, R_6' là không có mặt;

Z_2 là $NR_7'R_8'$, OR_7' , $S(O)_aR_7'$, hoặc $CR_7'R_8'R_{14}'$, trong đó a' bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_1' , R_5' , R_9' và R_{10}' độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, $COOH$, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2' , R_3' , và R_4' độc lập là $-Q_1'-T_1'$, trong đó Q_1' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_1' là H, halo, hydroxyl, $COOH$, xyano, azido, hoặc R_{S1}' , trong đó R_{S1}' là C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1}' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, oxo, $COOH$, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6' là H, halo, xyano, azido, OR_a' , $-NR_a'R_b'$, $-C(O)R_a'$, $-C(O)OR_a'$, $-C(O)NR_a'R_b'$, $-NR_b'C(O)R_a'$, $-S(O)_bR_a'$, $-S(O)_bNR_a'R_b'$, hoặc R_{S2}' , trong đó R_{S2}' là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, b' bằng 0, 1 hoặc 2, mỗi R_a' và R_b' độc lập là H hoặc R_{S3}' , và R_{S3}' là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc R_a' và R_b' , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác; và mỗi R_{S2}' , R_{S3}' , và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo thành bởi R_a' và R_b' , tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$, trong đó Q_2' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_2' là H, halo, xyano, $-OR_c'$, $-NR_c'R_d'$, $-C(O)R_c'$, $-C(O)OR_c'$, $-C(O)NR_c'R_d'$, $-NR_d'C(O)R_c'$, $-NR_d'C(O)OR_c'$,

$-S(O)_2R_c'$, $-S(O)_2NR_c'R_d'$, hoặc RS_4' , trong đó mỗi R_c' và R_d' độc lập là H hoặc RS_5' , mỗi RS_4' và RS_5' độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_c' và R_d' , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác, và mỗi RS_4' , RS_5' , và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo thành bởi R_c' và R_d' , tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$, trong đó Q_3' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_3' được chọn từ nhóm bao gồm có halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_e' , $COOR_e'$, $-S(O)_2R_e'$, $-NR_e'R_f'$, và $-C(O)NR_e'R_f'$, mỗi R_e' và R_f' độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, hoặc $-Q_3'-T_3'$ là oxo; hoặc $-Q_2'-T_2'$ là oxo; với điều kiện là $-Q_2'-T_2'$ không phải là H;

R_7' là $-Q_4'-T_4'$, trong đó Q_4' là liên kết, cầu nối C_1 - C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2 - C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tùy ý được thế bằng halo, xyano, hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, và T_4' là H, halo, xyano, $NR_g'R_h'$, $-OR_g'$, $-C(O)R_g'$, $-C(O)OR_g'$, $-C(O)NR_g'R_h'$, $-C(O)NR_g'OR_h'$, $-NR_g'C(O)R_h'$, $-S(O)_2R_g'$, hoặc RS_6' , trong đó mỗi R_g' và R_h' độc lập là H hoặc RS_7' , mỗi RS_6' và RS_7' độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi RS_6' và RS_7' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'-T_5'$, trong đó Q_5' là liên kết, $C(O)$, $C(O)NR_k'$, $NR_k'C(O)$, NR_k' , $S(O)_2$, $NR_k'S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl, R_k' là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, và T_5' là H, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q'$ trong đó q' bằng 0, 1 hoặc 2 và R_q' là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, C_1 - C_6 alkyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ngoại trừ

khi T_5 là H, halo, hydroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_5'-T_5'$ là oxo; với điều kiện là R_7' không phải là H;

mỗi R_8' , R_{11}' , R_{12}' và R_{13}' độc lập là H, halo, hydroxyl, COOH, xyano, R_{S8}' , OR_{S8}' , hoặc $COOR_{S8}'$, trong đó R_{S8}' là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc đi- C_1 - C_6 alkylamino, và R_{S8}' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, COOH, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, và đi- C_1 - C_6 alkylamino; hoặc R_7' và R_8' , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác, hoặc R_7' và R_8' , cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào, tạo thành C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl được tạo thành bởi R_7' và R_8' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_6'-T_6'$, trong đó Q_6' là liên kết, $C(O)$, $C(O)NR_m'$, $NR_m'C(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl, R_m' là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, và T_6' là H, halo, C_1 - C_6 alkyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, đi- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p'$ trong đó p' bằng 0, 1 hoặc 2 và R_p' là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, C_1 - C_6 alkyl, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, đi- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ngoại trừ khi T_6' là H, halo, hydroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_6'-T_6'$ là oxo; và

R_{14}' không có mặt, là H, hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, COOH, $C(O)O$ - C_1 - C_6 alkyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, đi- C_1 - C_6 alkylamino, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

với điều kiện là hợp chất không phải là:

N-(5-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methylphenyl)furan-2-carboxamit,

N,N'-(5-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-1,3-phenylen)điaxetamit,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-pivalamidobenzamit,

3-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-sulfonamido)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)benzamit,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3,5-dimetoxybenzamit,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3,4,5-trimetoxybenzamit,

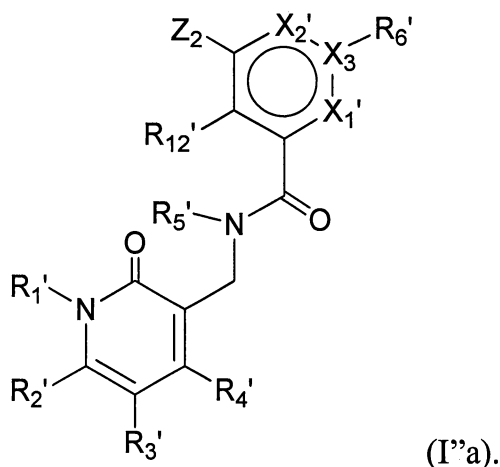
3-allyl-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4,5-dimetoxybenzamit,

4-(2-amino-2-oxoetoxy)-3-clo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-metoxybenzamit,

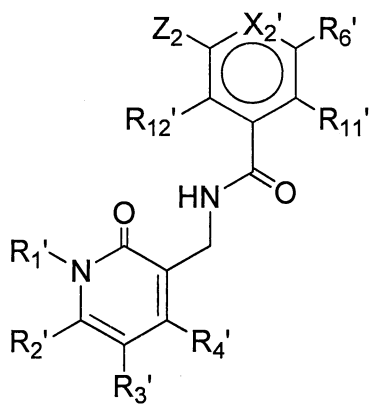
3-clo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-hydroxy-5-metoxybenzamit, hoặc

3-bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-metoxy-4-propoxybenzamit.

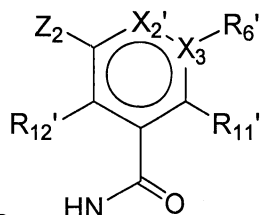
Một tập hợp con của hợp chất có Công thức (I'') bao gồm các hợp chất có Công thức (I''a):



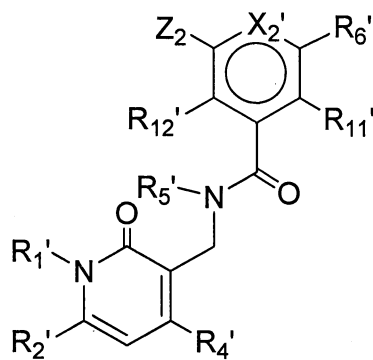
Tập hợp con khác của hợp chất có Công thức (I'') bao gồm các hợp chất có Công thức (I''b), (I''c), hoặc (I''d):



(I''b)



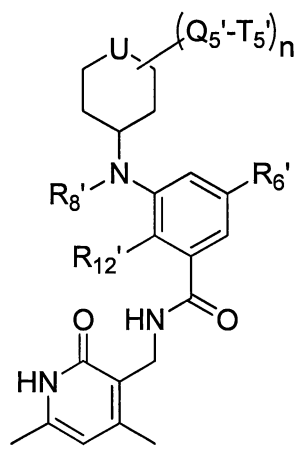
(I''c)



(I''d)

hoặc

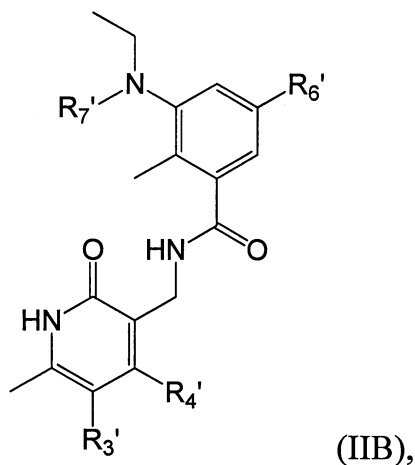
Tập hợp con khác nữa của hợp chất có Công thức (I'') bao gồm các hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA),

hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2; U là O, S, N-Q_{5'}-T_{5'} hoặc CH-Q_{5'}-T_{5'}; R_{12'} là Cl, Br hoặc metyl; và R_{6'}, R_{8'}, Q_{5'}, và T_{5'} được xác định trong bản mô tả này.

Tập hợp con khác nữa của hợp chất có Công thức (I'') bao gồm các hợp chất có Công thức (IIB):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_7' là heteroxycloalkyl có 4 hoặc 6 cạnh có một nguyên tử nitơ trong vòng và được thế bằng một hoặc hai nhóm methyl hoặc một nhóm i-propyl; R_3' là H hoặc F; R_4' là methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, hoặc CF_3 , và R_6' là CF_3 , Cl hoặc F, với điều kiện là khi R_4' là methyl, (1) R_6' là CF_3 , hoặc (2) R_3' là F, hoặc (3) R_6' là CF_3 và R_3' là F, hoặc (4) R_6' là F hoặc Cl và R_7' là heteroxycloalkyl có 6 cạnh chỉ có một nitơ và được thế bằng hai nhóm methyl.

Hợp chất có Công thức (I''), (I''a), (I''b), (I''c), (IIA) và (IIB) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây khi áp dụng:

Ví dụ, X_1' là CR_{11}' và X_2' là CR_{13}' .

Ví dụ, X_1' là CR_{11}' và X_2' là N.

Ví dụ, X_1' là N và X_2' là CR_{13}' .

Ví dụ, X_1' là N và X_2' là N.

Ví dụ, X_3 là C.

Ví dụ, X_3 là N và R_6' là không có mặt.

Ví dụ, Z_2 là $NR_7'R_8'$.

Ví dụ, Z_2 là $CR_7'R_8'R_{14}'$.

Ví dụ, Z_2 là OR_7' .

Ví dụ, Z_2 là $S(O)_aR_7'$, trong đó a' bằng 0, 1 hoặc 2.

Ví dụ, R_6' là H.

Ví dụ, R_6' là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot).

Ví dụ, R_6' không phải là flo.

Ví dụ, R_6' là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$.

Ví dụ, R_6' là CF_3 .

Ví dụ, R_6' là C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'$ - T_2' .

Ví dụ, R_6' là etenyl.

Ví dụ, R_6' là etynyl.

Ví dụ, R_6' là etynyl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'$ - T_2' , trong đó Q_2' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_2' là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'$ - T_3' .

Ví dụ, R_6' là xyano.

Ví dụ, R_6' là azido.

Ví dụ, R_6' là $C(O)H$.

Ví dụ, R_6' là OR_a' hoặc $-C(O)R_a'$.

Ví dụ, R_a' là C_1 - C_6 alkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự), mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'$ - T_2' .

Ví dụ, R_6' là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'$ - T_2' .

Ví dụ, R_6' là piperidiny, 2,2,6,6-tetrametyl-piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny,

morpholiny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, hoặc pyrrolidiny, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$.

Ví dụ, R_6' là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$, và $-Q_2'-T_2'$ là oxo hoặc Q_2' là liên kết và T_2' là $-OR_c'$, $-NR_c'R_d'$, $-C(O)R_c'$, $-C(O)OR_c'$, $-S(O)_2R_c'$, C_1-C_6 alkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$ khi R_c' hoặc R_d' không phải là H.

Ví dụ, R_6' là $-NR_a'R_b'$, $-C(O)R_a'$, $-C(O)OR_a'$, $-C(O)NR_a'R_b'$, $-NR_b'C(O)R_a'$, $-SR_a'$, $-S(O)_2R_a'$, hoặc $-S(O)_2NR_a'R_b'$.

Ví dụ, mỗi R_a' và R_b' độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$.

Ví dụ, một trong số R_a' và R_b' là H.

Ví dụ, R_a' và R_b' , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác với nguyên tử N (ví dụ, azetidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, 1,4-diazepany, 1,4-oxazepany, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptany, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptany, và morpholiny, và nhóm tương tự) và vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2'-T_2'$.

Ví dụ, $-Q_2'-T_2'$ là oxo.

Ví dụ, Q_2' là liên kết.

Ví dụ, Q_2' là cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế.

Ví dụ, T_2' là C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$.

Ví dụ, T_2' là C_1-C_6 mạch thẳng hoặc C_3-C_6 alkyl mạch nhánh không được thế hoặc được thế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl và n-hexyl.

Ví dụ, T_2' là phenyl.

Ví dụ, T_2' là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot).

Ví dụ, T_2' là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetany, thietany, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofurany, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny,

tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$.

Ví dụ, T_2' là $-OR_c'$, $-NR_c'R_d'$, $-C(O)R_c'$, $-C(O)OR_c'$, hoặc $-S(O)_2R_c'$.

Ví dụ, R_c' là C_1-C_6 alkyl hoặc heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự), mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$.

Ví dụ, mỗi R_c' và R_d' độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$.

Ví dụ, R_c' là H.

Ví dụ, R_d' là H.

Ví dụ, R_c' và R_d' , cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác với nguyên tử N (ví dụ, azetidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự) và vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$.

Ví dụ, Q_2' là liên kết và T_2' là $-OR_c'$, $-NR_c'R_d'$, $-C(O)R_c'$, $-C(O)OR_c'$, $-S(O)_2R_c'$, C_1-C_6 alkyl, hoặc heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$ khi R_c' hoặc R_d' không phải là H.

Ví dụ, $-Q_3'-T_3'$ là oxo.

Ví dụ, T_2' là heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 cycloalkyl và một hoặc nhiều $-Q_3'-T_3'$ là oxo.

Ví dụ, Q_3' là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế.

Ví dụ, T_3' là H, halo, heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_e' , $COOR_e'$, $-S(O)_2R_e'$, $-NR_e'R_f'$, hoặc $-C(O)NR_e'R_f'$.

Ví dụ, một trong số R_d' và R_e' là H.

Ví dụ, Q_3' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_3' được chọn từ nhóm bao gồm có C_1 - C_3 alkyl, halo, OR_e' , $-S(O)_2R_e'$, $-NR_e'R_f'$, và $-C(O)NR_e'R_f'$.

Ví dụ, Q_3' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_3' được chọn từ nhóm bao gồm có C_1 - C_3 alkyl, OR_e' , $-S(O)_2R_e'$, hoặc $-NR_e'R_f'$.

Ví dụ, R_e' là H.

Ví dụ, R_f' là H.

Ví dụ, R_7' là $-C(O)R_g'$.

Ví dụ, R_7' là $-C(O)R_g'$, trong đó R_g' là C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, R_7' là C_6 - C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

Ví dụ, R_7' là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

Ví dụ, R_7' là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

Ví dụ, R_7' là C_3 - C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

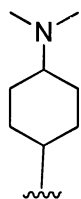
Ví dụ, R_7' là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

Ví dụ, R_7' là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'$ - T_5' .

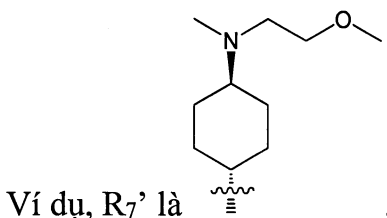
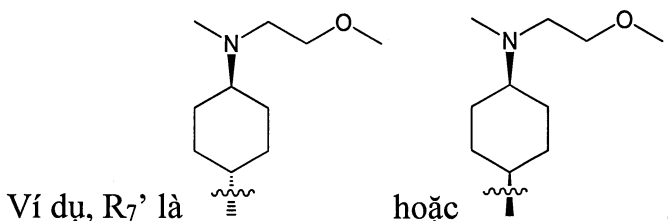
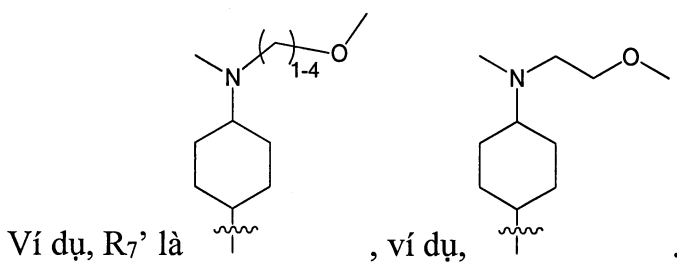
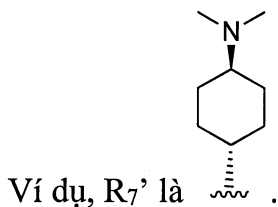
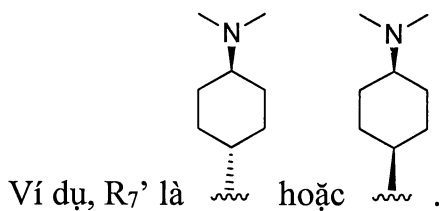
Ví dụ, R_7' là isopropyl.

Ví dụ, R_7' là pyrrolidiny, piperidiny, tetrahydropyran, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, xycloheptyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-Q_5'$ - T_5' .

Ví dụ, R_7' là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một $-Q_5'$ - T_5' .



Ví dụ, R_7' là tetrahydropyran hoặc .



Ví dụ, Q_5' là $NHC(O)$ và T_5' là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy.

Ví dụ, $-Q_5'-T_5'$ là oxo.

Ví dụ, T_4' là heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc C_6 - C_{10} aryl, và một hoặc nhiều $-Q_5'-T_5'$ là oxo.

Ví dụ, R_7' là 1-oxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-dioxit-tetrahydro-2H-thiopyranyl.

Ví dụ, R_7' là xyclohexanonyl, ví dụ, xyclohexanon-4-yl.

Ví dụ, T_5' là H, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, hoặc heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_5' là liên kết và T_5' là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_5' là liên kết và T_5' là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, T_5' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q_5' là CO, $S(O)_2$, hoặc $NHC(O)$; và T_5' là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T_5' là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q_5' là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5' là H hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, Q_5' là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5' là C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_qR_a'$.

Ví dụ, R_6' là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot) và Z_2 là $S(O)_aR_7'$, trong đó a' bằng 0, 1, hoặc 2 và R_7' là C_1 - C_6 alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, butyl, hoặc t-butyl), C_3 - C_8 xycloalkyl (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl) hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholinyl, và nhóm tương tự) và R_7' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'-T_5'$.

Ví dụ, R_6' là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot) và Z_2 là OR_7' trong đó R_7' là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholinyl, và nhóm tương tự) và R_7' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5'-T_5'$.

Ví dụ, R_{11}' là H.

Ví dụ, mỗi R_2' và R_4' độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng azido, halo, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, mỗi R_2' và R_4' độc lập là C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy.

Ví dụ, mỗi R_2' và R_4' là metyl.

Ví dụ, R_1' là H.

Ví dụ, R_1' là C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng azido, halo, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, di- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, R_{12}' là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.

Ví dụ, R_{12}' là metyl.

Ví dụ, R_{12}' là etyl.

Ví dụ, R_{12}' là etenyl hoặc propenyl.

Ví dụ, R_{12}' là metoxyl.

Ví dụ, R_8' là H, metyl, etyl, hoặc etenyl.

Ví dụ, R_8' là metyl.

Ví dụ, R_8' là etyl.

Ví dụ, R_8' là propyl.

Ví dụ, R_8' là etenyl hoặc propenyl.

Ví dụ, R_8' là C_1 - C_6 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo (ví dụ, F, Cl, hoặc Br), hydroxyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxyl.

Ví dụ, R_8' là heteroxycloalkyl tùy ý được thế có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholinyl, và nhóm tương tự).

Ví dụ, R_8' là piperidinyl.

Ví dụ, R_8' là heteroxycloalkyl tùy ý được thế có từ 4 đến 7 cạnh và R_7' là $-Q_4'-T_4'$, trong đó Q_4' là liên kết hoặc cầu nối C_1 - C_4 alkyl và T_4' là H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, R_7' và R_8' đều không phải là tetrahydropyran.

Ví dụ, Z_2 là $NR_7'R_8'$ hoặc $CR_7'R_8'R_{14}'$ trong đó R_7' và R_8' , cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-

đihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholiny, và nhóm tương tự) hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -Q₆'-T₆'.

Ví dụ, vòng được tạo thành bởi R₇' và R₈' được chọn từ nhóm bao gồm có azetidiny, pyrolidiny, piperidiny, morpholiny, piperaziny, và xyclohexeny, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một -Q₆'-T₆'.

Ví dụ, -Q₆'-T₆' là oxo.

Ví dụ, T₆' là H, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q₆' là liên kết và T₆ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q₆' là CO, S(O)₂, hoặc NHC(O); và T₆' là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T₆' là C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, xyano, C₁-C₆ alkoxy, amino, mono-C₁-C₆ alkylamino, di-C₁-C₆ alkylamino, hoặc C₃-C₈ xycloalkyl.

Ví dụ, Q₆' là cầu nối C₁-C₃ alkyl và T₆' là H hoặc C₆-C₁₀ aryl.

Ví dụ, Q₆' là cầu nối C₁-C₃ alkyl và T₆' là C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc S(O)_pR_p'.

Ví dụ, mỗi R_p' và R_q' độc lập là C₁-C₆ alkyl.

Ví dụ, R₆' là -S(O)_bR_a' hoặc azido, trong đó b' bằng 0, 1 hoặc 2 và R_a' là C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₈ xycloalkyl; và Z₂ là NR₇'R₈', trong đó R₇' là C₃-C₈ xycloalkyl (ví dụ, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl) hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyranyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, và morpholiny, và nhóm tương tự), mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -Q₅'-T₅' và R₈' là H hoặc C₁-C₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, butyl, hoặc t-butyl).

Ví dụ, R_6' là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot) và Z_2 là $NR_7'R_8'$ hoặc $CR_7'R_8'R_{14}'$ trong đó R_7' và R_8' , cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (ví dụ, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, piperazinyl, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholinyl, và nhóm tương tự) hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_6'-T_6'$.

Ví dụ, R_{13}' là H hoặc metyl.

Ví dụ, R_{13}' là H.

Ví dụ, R_3' là H.

Ví dụ, mỗi R_5' , R_9' và R_{10}' là H.

Ngoài các dấu hiệu được mô tả ở trên của hợp chất theo sáng chế mà có thể áp dụng được, hợp chất có Công thức (IIA) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây:

Ví dụ, Q_5' là liên kết và T_5' là H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, amino, mono- C_1 - C_6 alkylamino, hoặc di- C_1 - C_6 alkylamino, T_5' tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm có halo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q_5' là CO, $S(O)_2$, hoặc $NHC(O)$; và T_5' là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh.

Ví dụ, Q_5' là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5' là H hoặc C_6 - C_{10} aryl.

Ví dụ, Q_5' là cầu nối C_1 - C_3 alkyl và T_5' là C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.

Ví dụ, Q_5' là $NHC(O)$ và T_5' là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy.

Ví dụ, một hoặc nhiều $-Q_5'-T_5'$ là oxo.

Ví dụ, U là $CH-Q_5'-T_5'$ và n bằng 0.

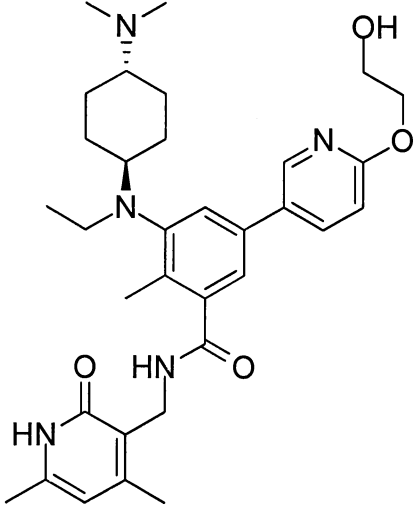
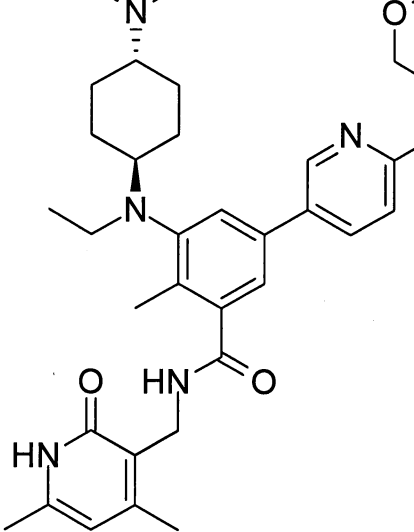
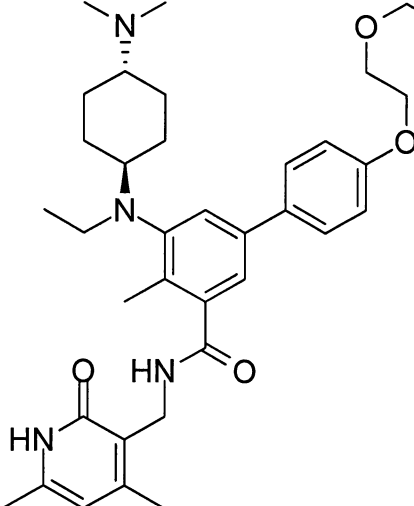
Ví dụ, một hoặc nhiều $-Q_6'-T_6'$ là oxo.

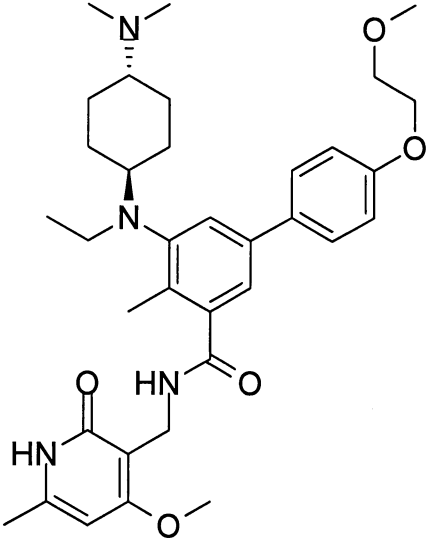
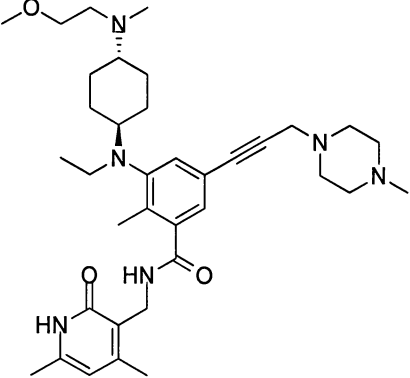
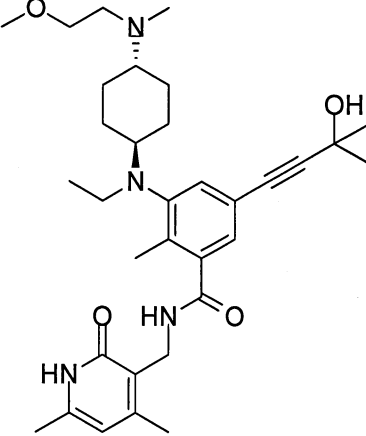
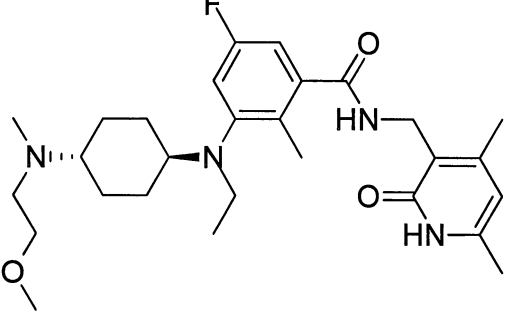
Ví dụ, Q_6' là liên kết hoặc $C(O)$ và T_6' là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy.

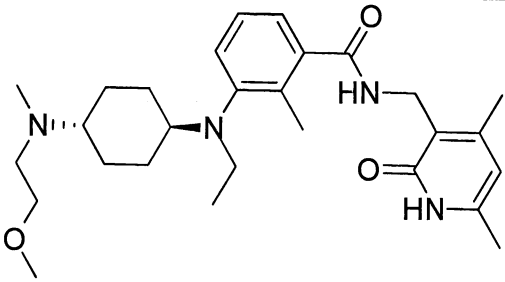
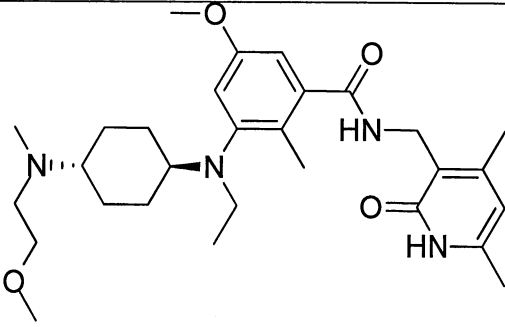
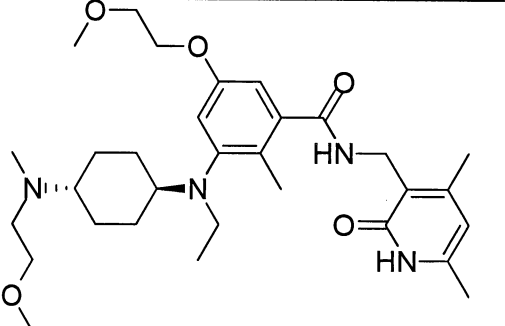
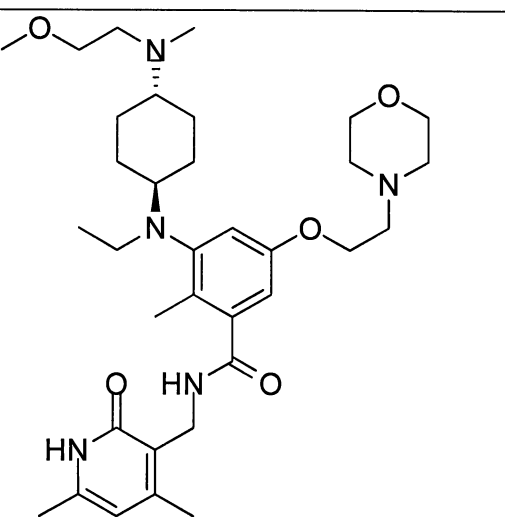
Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm hợp chất được liệt kê trong Bảng 1A và Bảng 1B.

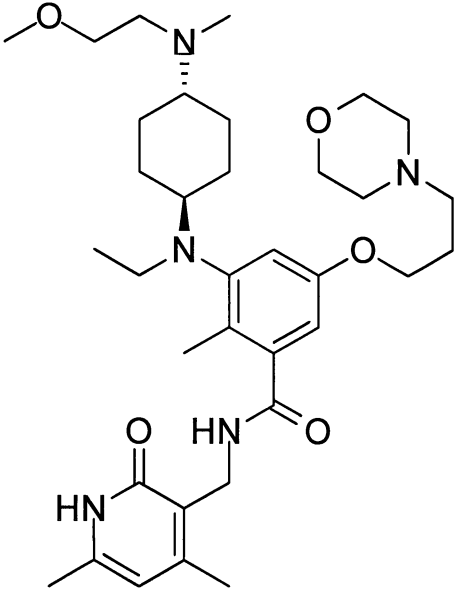
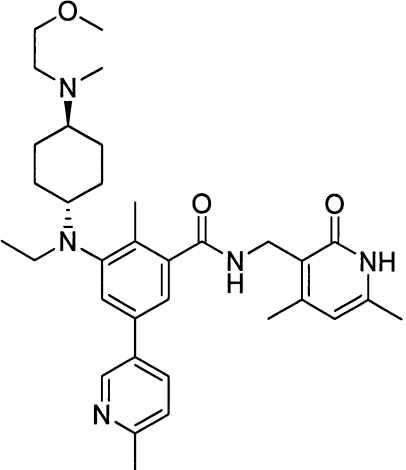
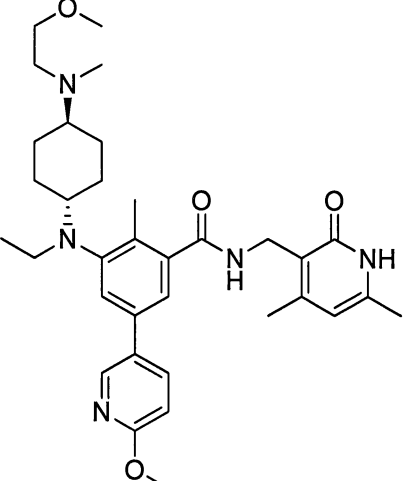
Bảng 1A

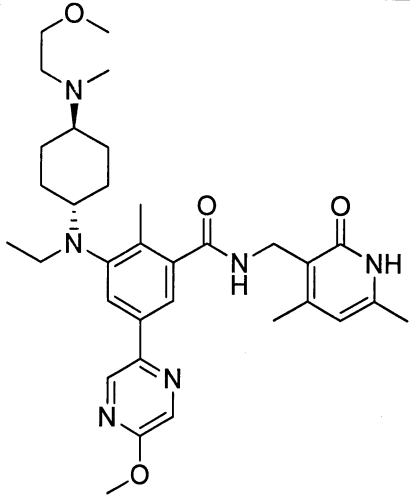
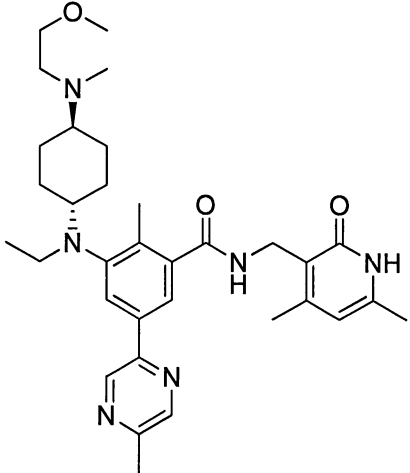
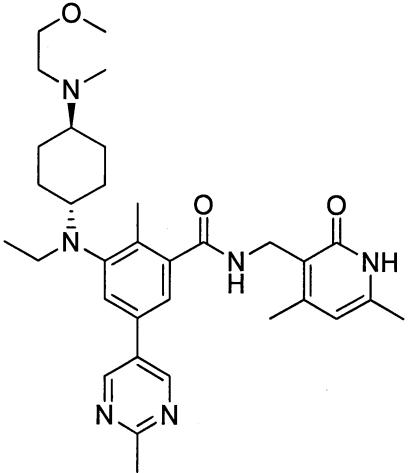
Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	
3	

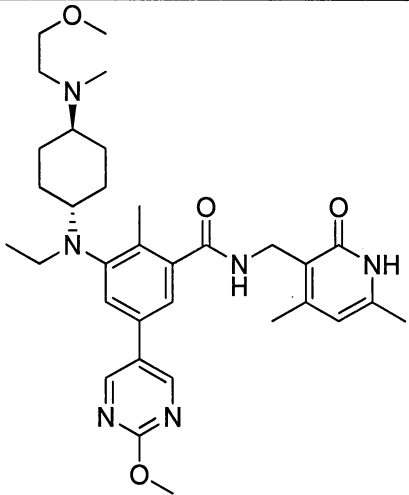
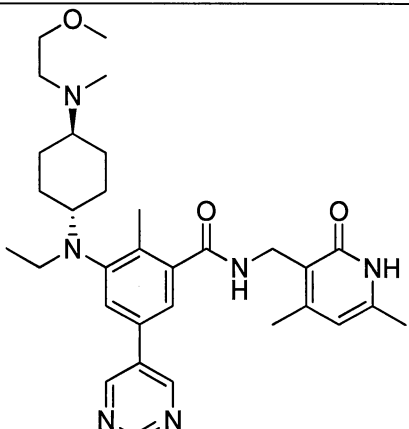
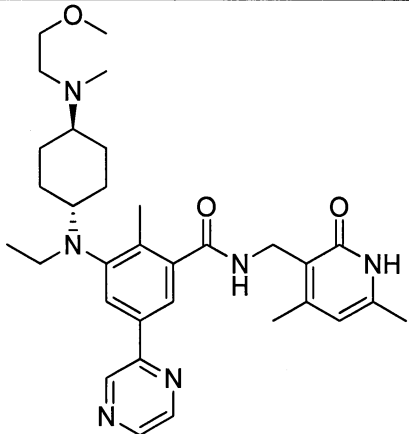
4	 <chem>CCN(CC)(C1CCCCC1)C2=CC(=C(C)C(=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC=C3C4=CC=CC(=C4)OCCO</chem>
5	 <chem>CCN(CC)(C1CCCCC1)C2=CC(=C(C)C(=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC=C3C4=CC=CC(=C4)OCCOC</chem>
6	 <chem>CCN(CC)(C1CCCCC1)C2=CC(=C(C)C(=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC=C3C4=CC=C(C=C4)OCCOC</chem>

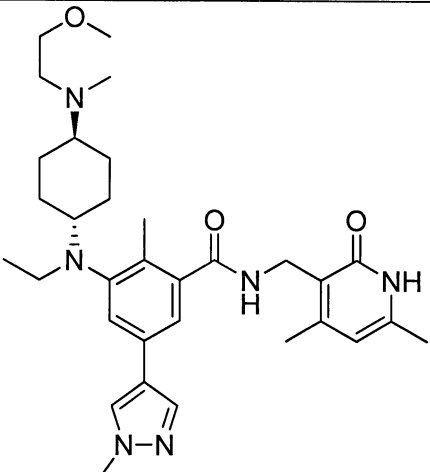
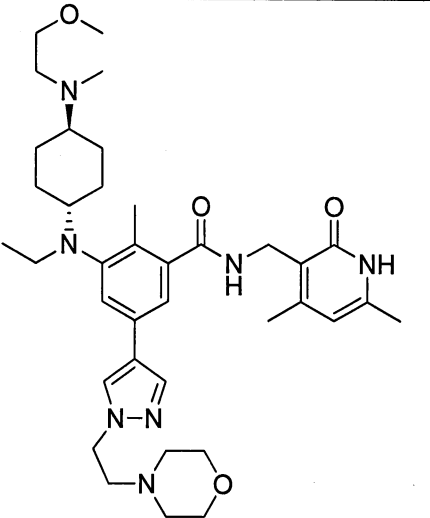
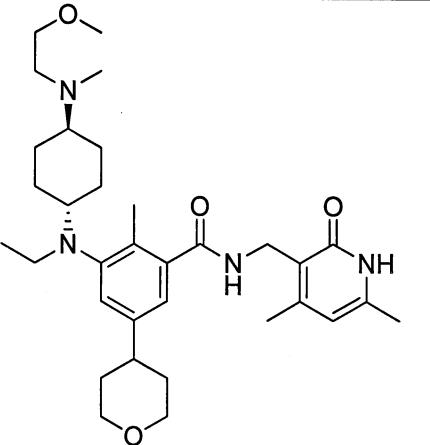
6b	
7	
8	
9	

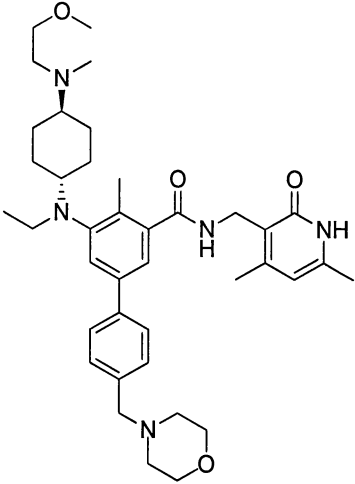
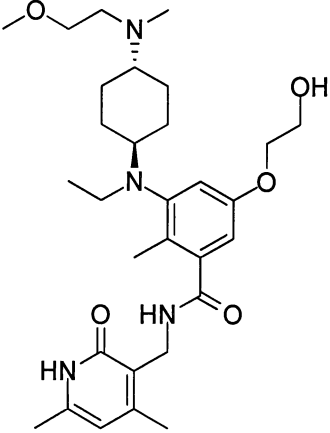
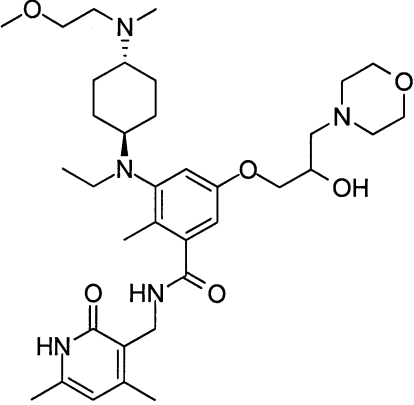
10	
11	
12	
13	

14	 <chem>CCOCN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1N(CC)c2cc(C)c(C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)cc2OCC4CCNCC4</chem>
15	 <chem>CCOCN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1N(CC)c2cc(C)c(C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)cc2c4ccc(C)cc4</chem>
16	 <chem>CCOCN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1N(CC)c2cc(C)c(C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)cc2c4ccc(OC)cc4</chem>

17	
18	
19	

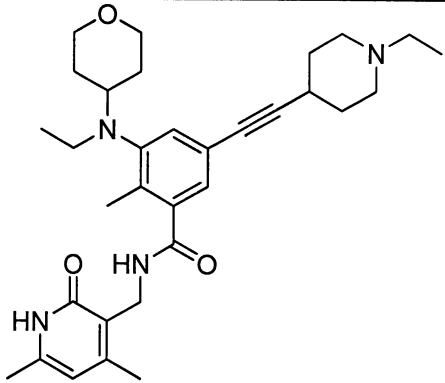
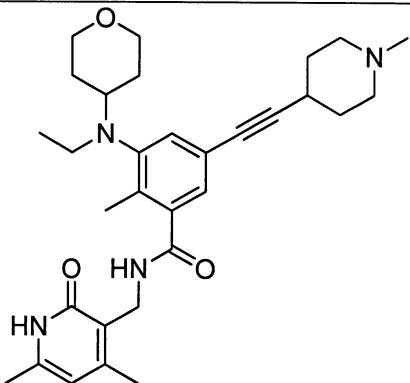
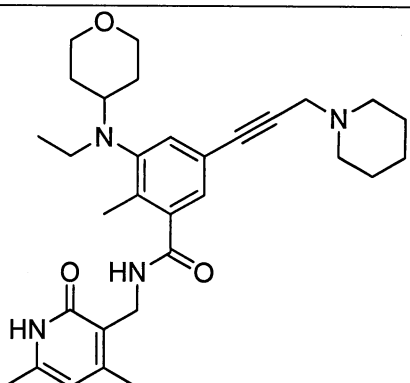
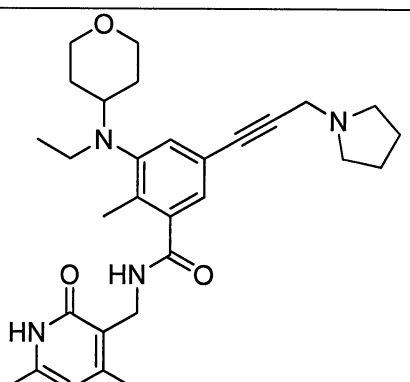
20	
21	
22	

23	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@H](C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)NCC5=C(C)C(=O)NC6=C(C)C=CC6=O</chem>
24	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@H](C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)NCC5=C(C)C(=O)NC6=C(C)C=CC6=O</chem>
25	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@H](C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)NCC5=C(C)C(=O)NC6=C(C)C=CC6=O</chem>

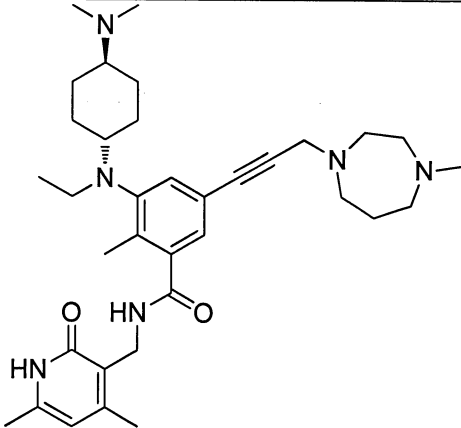
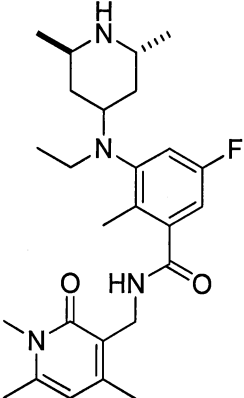
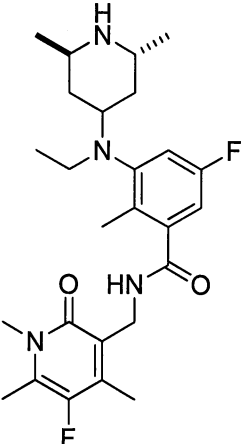
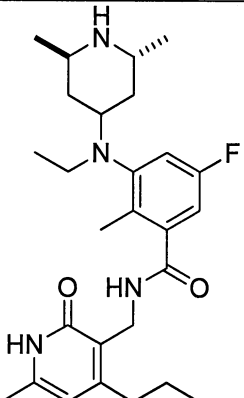
26	
27	
28	

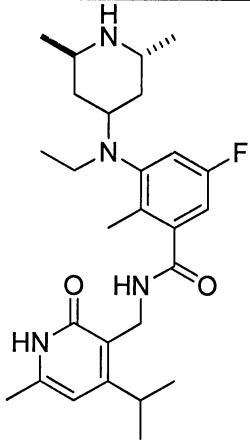
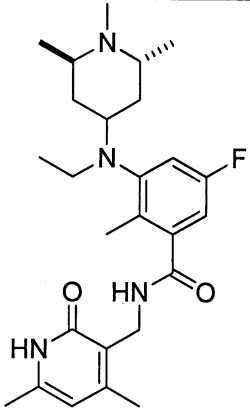
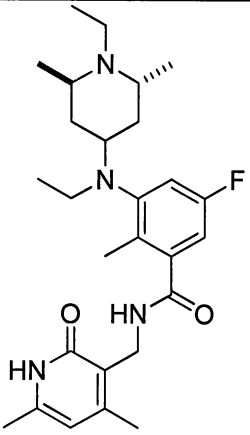
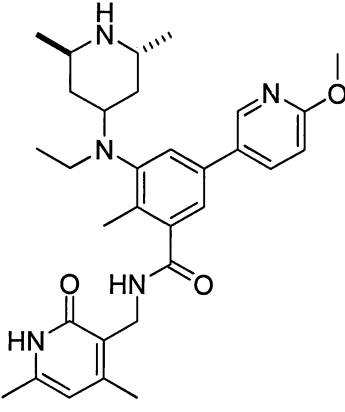
Bảng 1B

Hợp chất số	Cấu trúc
101	
102	
103	

104	 <chem>CCN(CC)C1=CC(=C(C)C(=C1)C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C#CC3CCN(CC)CC3</chem>
105	 <chem>CCN(CC)C1=CC(=C(C)C(=C1)C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C#CC3CCN(C)CC3</chem>
106	 <chem>CCN(CC)C1=CC(=C(C)C(=C1)C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C#CCN3CCCCC3</chem>
107	 <chem>CCN(CC)C1=CC(=C(C)C(=C1)C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C#CCN3CCCC3</chem>

108	
109	
110	
111	

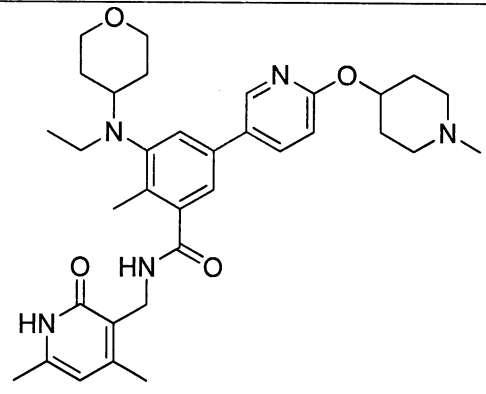
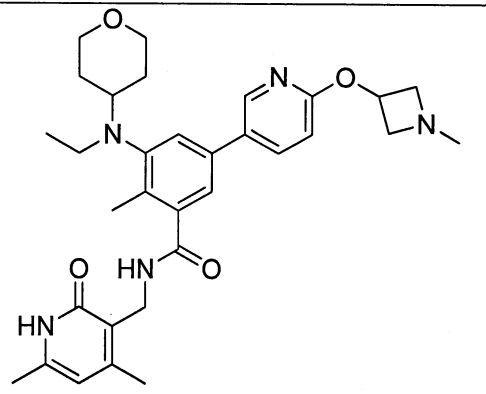
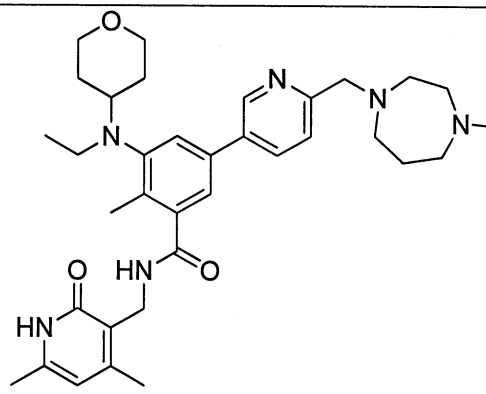
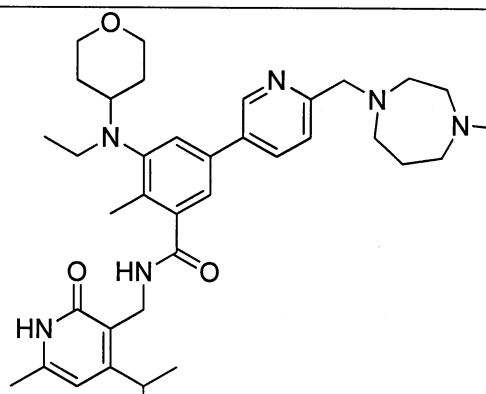
112	
113	
115	
116	

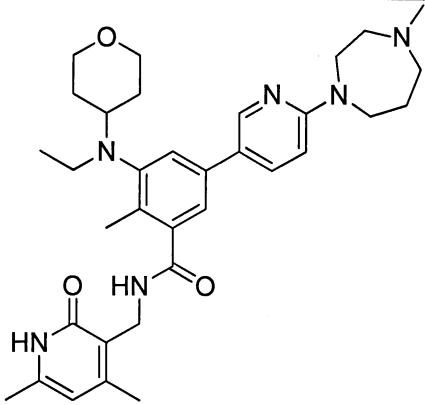
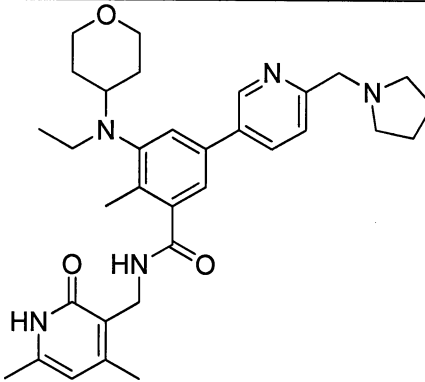
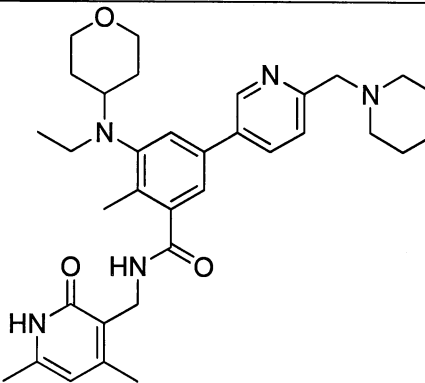
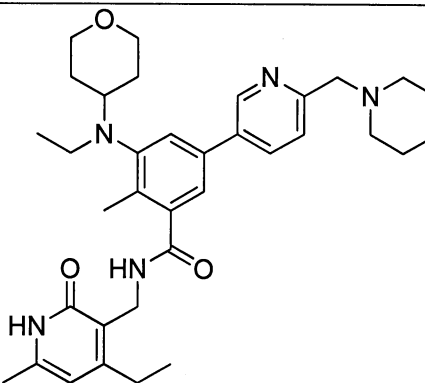
117	
118	
119	
120	

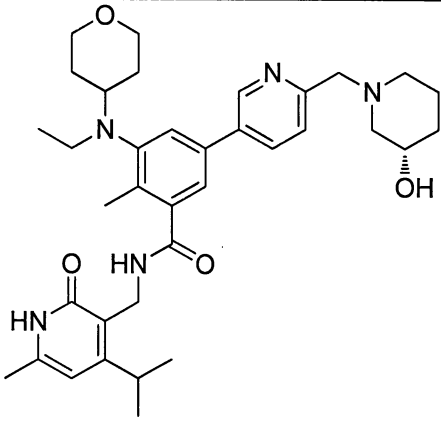
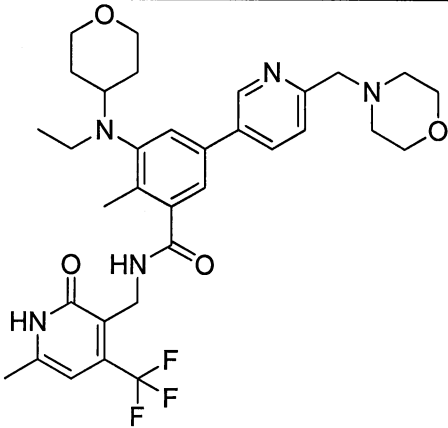
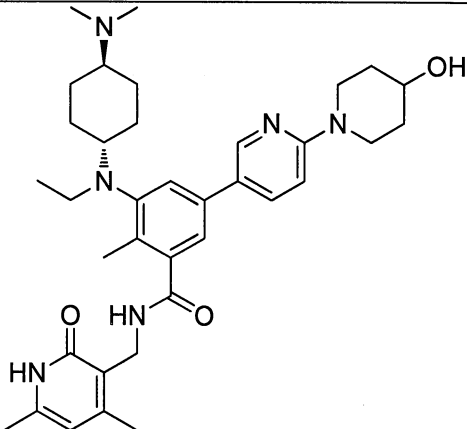
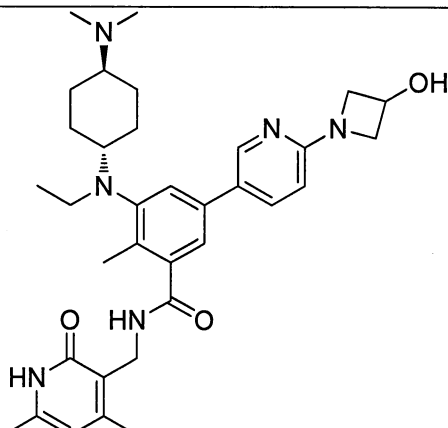
121	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)C(=O)NC2)C3=CC=CC=C3CN4CCOCC4</chem>
122	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)C(=O)NC2)C3=CC=CC=C3CN4CCN(C)CC4</chem>
123	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)C(=O)NC2)C3=CC=CC=C3CN4CCNCC4</chem>
124	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)C(=O)NC2)C3=CC=CC=C3CN4CCN(C)CC4</chem>

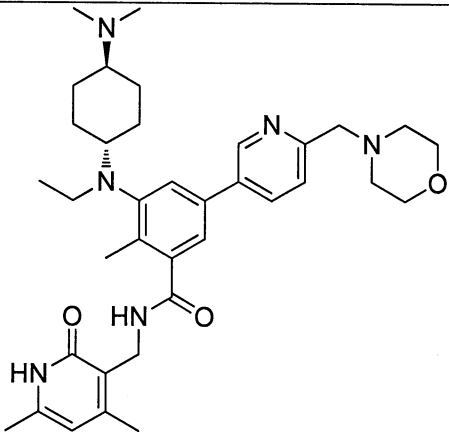
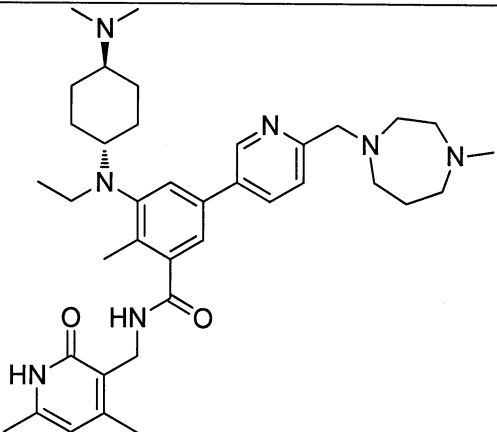
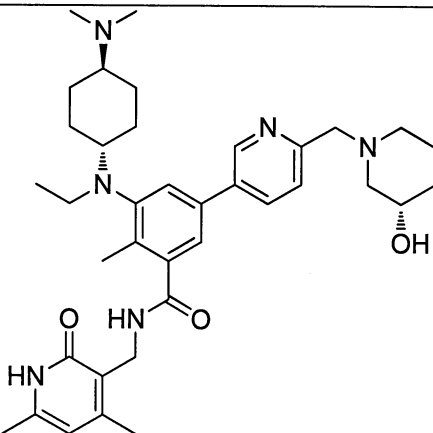
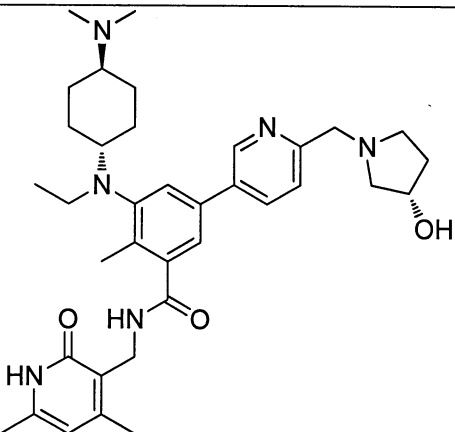
125	<chem>CCN(CC1CCNCC1)c2cc(ccc2N3C=CC(=O)NC3=O)C(=O)NC4C=CC(=O)NC4=O</chem>
126	<chem>CCN(CC1CCNCC1)c2cc(ccc2N3C=CC(=O)NC3=O)C(=O)NC4C=CC(=O)NC4=O</chem>
127	<chem>CCN(CC1CCNCC1)c2cc(ccc2N3C=CC(=O)NC3=O)C(=O)NC4C=CC(=O)NC4=O</chem>
128	<chem>CCN(CC1CCNCC1)c2cc(ccc2N3C=CC(=O)NC3=O)C(=O)NC4C=CC(=O)NC4=O</chem>

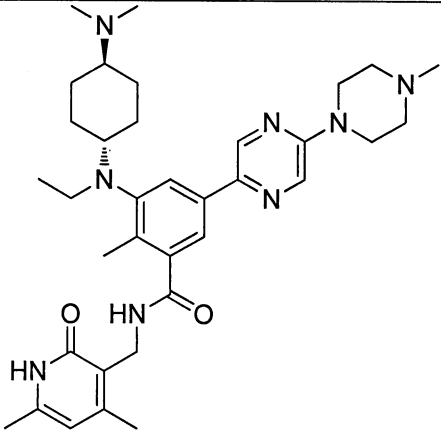
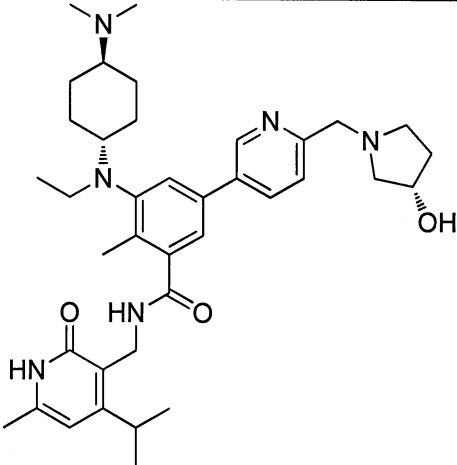
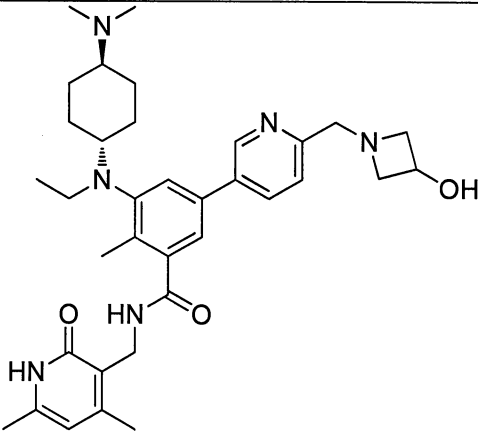
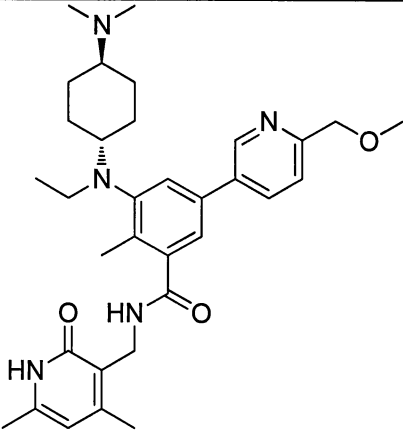
129	
130	
131	
132	

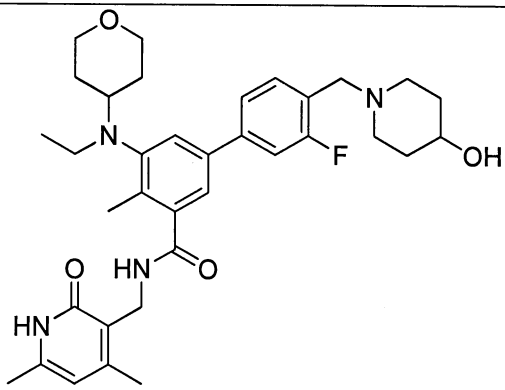
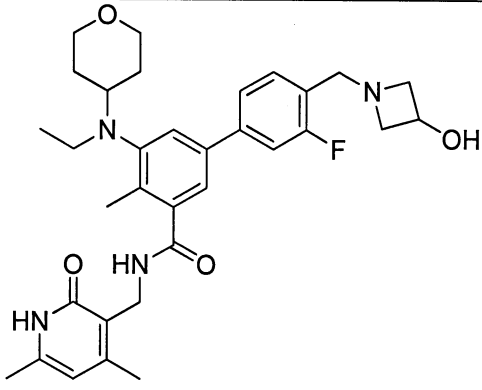
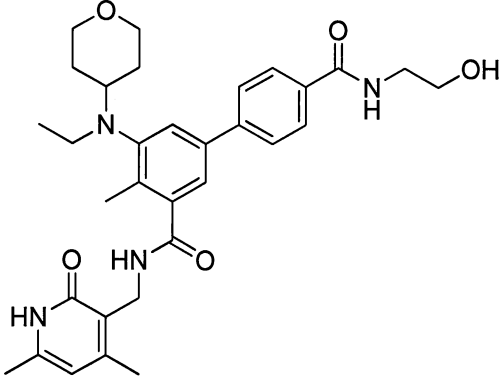
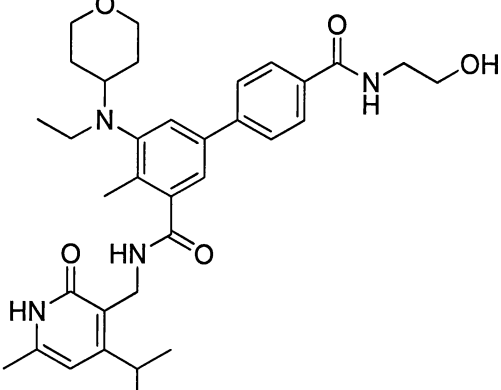
133	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)OCC5=CC=CC=N5</chem>
134	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)OCC5=CC=CC=N5</chem>
135	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)OCC5=CC=CC=N5</chem>
136	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=C(C)NC(=O)N2)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)OCC5=CC=CC=N5</chem>

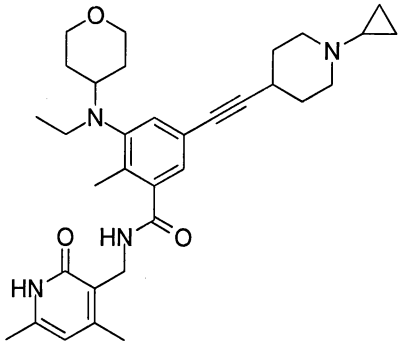
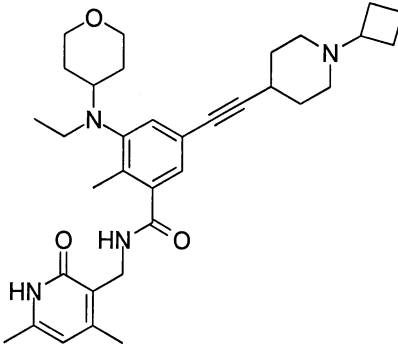
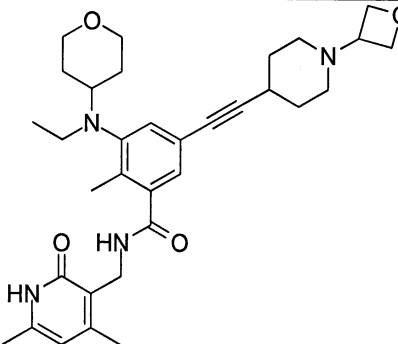
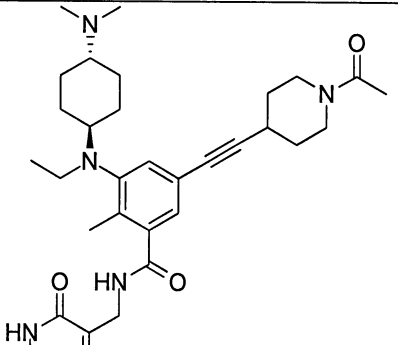
137	
138	
139	
140	

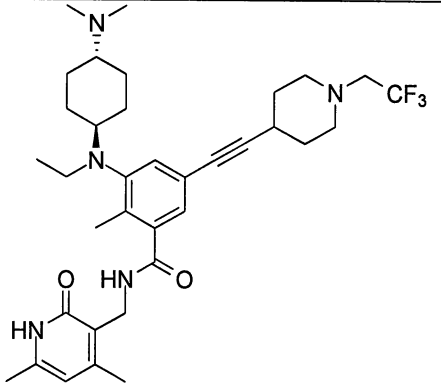
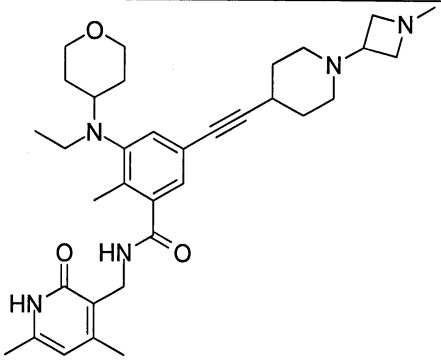
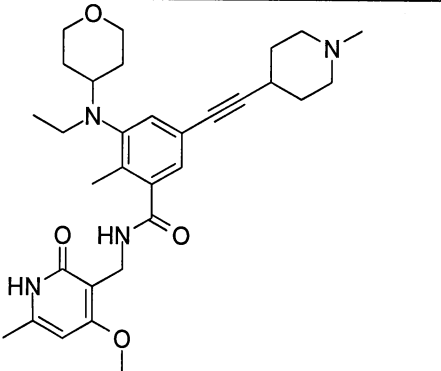
141	
142	
143	
144	

145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
152	

153	
154	
155	
156	

157	
158	
159	
160	

161	
162	
163	

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “alkyl”, “C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ alkyl” hoặc “C₁-C₆ alkyl” dùng để chỉ nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ hydrocacbon béo no mạch thẳng (tuyến tính) và nhóm C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ hydrocacbon béo no mạch nhánh. Ví dụ, C₁-C₆ alkyl dùng để chỉ nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkyl. Ví dụ về alkyl bao gồm, các gốc có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl hoặc n-hexyl.

Theo các phương án nhất định, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu hoặc ít hơn nguyên tử cacbon (ví dụ, C₁-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh), và theo phương án khác, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có bốn hoặc ít hơn nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ hệ đơn vòng hoặc đa vòng hydrocacbon không thơm no hoặc chưa no (ví dụ, các vòng được dung hợp, được bắc cầu, hoặc spiro) có từ 3 đến 30 nguyên tử cacbon (ví dụ, C₃-C₁₀). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và adamantyl. Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hai vòng có từ 7 đến 12 cạnh (các vòng được dung hợp, được bắc cầu, hoặc spiro), hoặc ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh (các vòng được dung hợp, được bắc cầu, hoặc spiro) không thơm no hoặc chưa no có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (chẳng hạn như O, N, S hoặc Se), trừ khi có chỉ dẫn khác. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, dioxanyl, tetrahydrofuranlyl, isoindolinyl, indolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahydrofuranlyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, pyranlyl, morpholinyl, 1,4-diazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanyl, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkyl tùy ý được thế” dùng để chỉ alkyl không được thế hoặc alkyl có phần tử thế được thiết kế thay thế cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung hydrocacbon. Phần tử thế này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxycacbonyloxy, aryloxycacbonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, dialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulphydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại.

Gốc “arylalkyl” hoặc “aralkyl” là alkyl được thế bằng aryl (ví dụ, phenylmetyl (benzyl)). Gốc “alkylaryl” là aryl được thế bằng alkyl (ví dụ, metylphenyl).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “cầu nối alkyl” dùng để chỉ nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ hydrocacbon mạch thẳng (tuyến tính) bão hòa trị hai no và nhóm C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ hydrocacbon mạch nhánh bão hòa. Ví dụ, cầu nối C₁-C₆ alkyl dùng để chỉ nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ cầu nối alkyl. Ví dụ về cầu nối alkyl bao gồm, các gốc có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, methyl (-CH₂-), ethyl (-CH₂CH₂-), n-propyl (-CH₂CH₂CH₂-), i-propyl (-CHCH₃CH₂-), n-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butyl (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butyl (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentyl (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) hoặc n-hexyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

“Alkenyl” bao gồm nhóm bão hòa chưa no tương tự về chiều dài và sự thể có thể có so với alkyl được mô tả ở trên, nhưng chúng chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, thuật ngữ “alkenyl” bao gồm nhóm alkenyl mạch thẳng (ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, đecenyl), và nhóm alkenyl mạch nhánh. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu hoặc ít hơn sáu nguyên tử cacbon trong khung của nó (ví dụ, C₂-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh). Thuật ngữ “C₂-C₆” bao gồm nhóm alkenyl chứa từ hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “C₃-C₆” bao gồm nhóm alkenyl chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenyl tùy ý được thế” dùng để chỉ alkenyl không được thế hoặc alkenyl có phần tử thế được thiết kế thay thế cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của khung hydrocacbon. Phần tử thế này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxyacabonyloxy, aryloxyacabonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxyacabonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, đialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại.

“Alkynyl” bao gồm nhóm bão hòa chưa no tương tự về chiều dài và sự thể có thể có so với các alkyl được mô tả ở trên, nhưng chúng chứa ít nhất một liên kết ba. Ví dụ,

“alkynyl” bao gồm nhóm alkynyl mạch thẳng (ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, đexynyl), và nhóm alkynyl mạch nhánh. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu hoặc ít hơn sáu nguyên tử cacbon trong khung của nó (ví dụ, C₂-C₆ đối với mạch thẳng, C₃-C₆ đối với mạch nhánh). Thuật ngữ “C₂-C₆” bao gồm nhóm alkynyl chứa từ hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “C₃-C₆” bao gồm nhóm alkynyl chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkynyl tùy ý được thế” dùng để chỉ alkynyl không được thế hoặc alkynyl có phần tử thế được thiết kế thay thế cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của khung hydrocacbon. Phần tử thế này có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxyacabonyloxy, aryloxyacabonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxyacabonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, đialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxy, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại.

Các gốc tùy ý được thế khác (chẳng hạn như xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế) bao gồm cả các gốc không được thế và các gốc có một hoặc nhiều phần tử thế được thiết kế. Ví dụ, heteroxycloalkyl được thế bao gồm heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, chẳng hạn như 2,2,6,6-tetrametyl-piperidinyl và 2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl.

“Aryl” bao gồm nhóm có tính thơm, bao gồm hệ “liên hợp,” hoặc đa vòng với ít nhất một vòng thơm và không chứa nguyên tử khác loại bất kỳ trong cấu trúc vòng. Các ví dụ bao gồm phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahyđronaphtalenyl, v.v..

Nhóm “heteroaryl” là nhóm aryl, như được xác định ở trên, ngoại trừ việc có từ một đến bốn nguyên tử khác loại trong cấu trúc vòng, và có thể còn được gọi là “dị vòng aryl” hoặc “thơm khác loại”. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ vòng dị vòng thơm đơn vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 cạnh thích hợp mà bao gồm các nguyên tử cacbon và

một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, *ví dụ*, 1 hoặc 1-2 hoặc 1-3 hoặc 1-4 hoặc 1-5 hoặc 1-6 nguyên tử khác loại, hoặc *ví dụ*, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử khác loại, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (*tức là*, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, như đã được xác định). Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (*tức là*, $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó $p = 1$ hoặc 2). Cần lưu ý rằng tổng số lượng của các nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrol, furan, thiophen, thiazol, isothiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, và nhóm tương tự.

Hơn nữa, các thuật ngữ “aryl” và “heteroaryl” bao gồm các nhóm aryl và heteroaryl đa vòng, *ví dụ*, ba vòng, hai vòng, *ví dụ*, naphtalen, benzoxazol, benzodioxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzothiophen, metylendioxyphenyl, quinolin, isoquinolin, naphtrydin, indol, benzofuran, purin, benzofuran, deazapurin, indolizin.

Trong trường hợp của vòng thơm đa vòng, chỉ một trong số các vòng phải là thơm (*ví dụ*, 2,3-dihiđroindol), mặc dù tất cả các vòng có thể là thơm (*ví dụ*, quinolin). Vòng thứ hai có thể cũng được dung hợp hoặc được bắc cầu.

Vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí vòng (*ví dụ*, nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại chẳng hạn như N) bằng phần tử thế như được mô tả ở trên, *ví dụ*, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxycacbonyloxy, aryloxycacbonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, alkylaminocacbonyl, aralkylaminocacbonyl, alkenylaminocacbonyl, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, aralkylcacbonyl, alkenylcacbonyl, alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại. Các nhóm aryl và heteroaryl có thể cũng được dung

hợp hoặc được bắc cầu với vòng béo hoặc dị vòng, mà không phải là thơm sao cho tạo thành hệ đa vòng (*ví dụ*, tetralin, metylendioxyphenyl).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “vòng cacbon” hoặc “vòng nguyên tử cacbon” dùng để chỉ vòng đơn, hai vòng hoặc ba vòng thích hợp bất kỳ có số lượng quy định của nguyên tử cacbon, vòng bất kỳ trong số chúng có thể là no, chưa no, hoặc thơm. Vòng cacbon bao gồm xycloalkyl và aryl. Ví dụ, C₃-C₁₄ vòng cacbon dùng để chỉ vòng đơn, hai vòng hoặc ba vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về vòng cacbon bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, adamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctadienyl, florenyl, phenyl, naphtyl, indanyl, adamantyl và tetrahyđronaphtyl. Các vòng được bắc cầu cũng được bao gồm trong định nghĩa về vòng cacbon, bao gồm, ví dụ, [3.3.0]bixyclooctan, [4.3.0]bixyclononan, [4.4.0]bixyclođecan và [2.2.2]bixyclooctan. Vòng được bắc cầu xuất hiện khi một hoặc nhiều nguyên tử cacbon liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề. Theo một phương án, vòng bắc cầu là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Cần lưu ý rằng cầu luôn luôn biến đổi vòng đơn thành vòng ba vòng. Khi vòng được bắc cầu, phần tử thế được chỉ định cho vòng cũng có thể có mặt trên cầu. Vòng được dung hợp (*ví dụ*, naphtyl, tetrahyđronaphtyl) và vòng spiro cũng được bao gồm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dị vòng” hoặc “nhóm dị vòng” bao gồm cấu trúc vòng bất kỳ (no, chưa no, hoặc thơm) mà chứa ít nhất một vòng nguyên tử khác loại (*ví dụ*, N, O hoặc S). Dị vòng bao gồm heteroxycloalkyl và heteroaryl. Ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholin, pyrrolidin, tetrahyđrothiophen, piperidin, piperazin, oxetan, pyran, tetrahydropyran, azetidin, và tetrahyđrofuran.

Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, carbolinyl, cromanyl, cromenyl, xinolinyl, decahyđroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-đithiazinyl, dihyđrofuro[2,3-*b*]tetrahyđrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, indolnyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3*H*-indolyl,

isatinoyl, isobenzofuranyl, isocromanyl, isoindazolyl, isoindolyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholyl, naphthyridyl, octahydroisoquinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on, oxazolidinyl, oxazolyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenantridinyl, phenantrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, 4H-quinoliziny, quinoxalyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl và xanthenyl.

Thuật ngữ “được thế,” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử được chỉ định được thay thế bằng một lựa chọn trong nhóm được chỉ ra, với điều kiện là hóa trị thông thường của nguyên tử được chỉ định không bị vượt quá, và rằng sự thế tạo ra hợp chất ổn định. Khi phần tử thế là oxo hoặc keto (*tức là*, =O), thì 2 nguyên tử hydro trên nguyên tử được thay thế. Phần tử thế keto không có mặt trên các gốc thơm. Liên kết đôi vòng, như được sử dụng trong bản mô tả này, là liên kết đôi được tạo thành giữa hai nguyên tử vòng liền kề (*ví dụ*, C=C, C=N hoặc N=N). “Hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” dùng để chỉ hợp chất đủ mạnh để chịu được quá trình tách ở mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và quá trình điều chế thành chất trị liệu hữu hiệu.

Khi liên kết với phần tử thế được thể hiện qua liên kết nối hai nguyên tử trong vòng, thì phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trong vòng. Khi phần tử thế được nêu mà không chỉ ra nguyên tử mà thông qua đó phần tử thế được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức nhất định, thì phần tử thế này có thể được liên kết thông qua nguyên tử bất kỳ trong công thức đó. Sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc biến số là được phép, nhưng chỉ khi sự kết hợp đó tạo ra hợp chất ổn định.

Khi biến số bất kỳ (ví dụ, R_1) xuất hiện hơn một lần trong thành phần hoặc công thức bất kỳ đối với hợp chất, định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở mọi lần xuất hiện khác. Do đó, ví dụ, nếu nhóm được thể hiện là được thế bằng 0-2 gốc R_1 , thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng lên đến hai gốc R_1 và R_1 ở mỗi lần xuất hiện được chọn một cách độc lập từ định nghĩa của R_1 . Ngoài ra, sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc biến số là được phép, nhưng chỉ khi sự kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

Thuật ngữ “hydroxy” hoặc “hydroxyl” bao gồm nhóm có -OH hoặc -O $\cdot$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “halo” hoặc “halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom và iot. Thuật ngữ “được perhalogen hóa” thường dùng để chỉ gốc trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ “haloalkyl” hoặc “haloalkoxyl” dùng để chỉ alkyl hoặc alkoxyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “cacbonyl” bao gồm hợp chất và các gốc mà chứa cacbon được nối bằng liên kết đôi với nguyên tử oxy. Ví dụ về các gốc chứa cacbonyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aldehyt, keton, axit carboxylic, amit, este, anhydrit, v.v..

Thuật ngữ “carboxyl” dùng để chỉ -COOH hoặc este C_1 - C_6 alkyl của nó.

“Axl” bao gồm các gốc chứa gốc axyl ($R-C(O)-$) hoặc nhóm cacbonyl. “Axl được thế” bao gồm nhóm axyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng, ví dụ, nhóm alkyl, nhóm alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxycacbonyloxy, aryloxycacbonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, dialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxycyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại.

“Aroyl” bao gồm các gốc có gốc aryl hoặc thơm khác loại được liên kết với nhóm cacbonyl. Ví dụ về nhóm aroyl bao gồm phenylcarboxy, naphetyl carboxy, v.v..

“Alkoxyalkyl,” “alkylaminoalkyl,” và “thioalkoxyalkyl” bao gồm nhóm alkyl, như được mô tả ở trên, trong đó nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh thay thế một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của khung hydrocacbon.

Thuật ngữ “alkoxy” hoặc “alkoxyl” bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được thế và không được thế được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử oxy. Ví dụ về nhóm alkoxy hoặc gốc alkoxyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm metoxy, etoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy và pentoxy. Ví dụ về nhóm alkoxy được thế bao gồm nhóm alkoxy được halogen hóa. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm chẳng hạn như alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxycacbonyloxy, aryloxcacbonyloxy, carboxylat, alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, dialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc các gốc thơm hoặc thơm khác loại. Ví dụ về nhóm alkoxy được thế halogen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clometoxy, điclometoxy và triclometoxy.

Thuật ngữ “ete” hoặc “alkoxy” bao gồm hợp chất hoặc các gốc mà chứa oxy được liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ, thuật ngữ bao gồm “alkoxyalkyl,” mà dùng để chỉ nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử oxy mà được liên kết cộng hóa trị với nhóm alkyl.

Thuật ngữ “este” bao gồm hợp chất hoặc các gốc mà chứa cacbon hoặc nguyên tử khác loại được liên kết với nguyên tử oxy mà được liên kết với cacbon của nhóm cacbonyl. Thuật ngữ “este” bao gồm nhóm alkoxycarboxy chẳng hạn như metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, butoxycacbonyl, pentoxycacbonyl, v.v..

Thuật ngữ “thioalkyl” bao gồm hợp chất hoặc các gốc mà chứa nhóm alkyl được nối với nguyên tử lưu huỳnh. Nhóm thioalkyl có thể được thế bằng nhóm chẳng hạn như alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcacbonyloxy, arylcacbonyloxy, alkoxycacbonyloxy, aryloxcacbonyloxy, carboxylat, carboxyaxit,

alkylcacbonyl, arylcacbonyl, alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, đialkylaminocacbonyl, alkylthiocacbonyl, alkoxyl, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, triflometyl, xyano, azido, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc các gốc thơm hoặc thơm khác loại.

Thuật ngữ “thiocacbonyl” hoặc “thiocarboxy” bao gồm hợp chất và các gốc mà chứa cacbon được nối bằng liên kết đôi với nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “thioete” bao gồm các gốc mà chứa nguyên tử lưu huỳnh được liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ về thioete bao gồm, nhưng không giới hạn ở alkthioalkyl, alkthioalkenyl, và alkthioalkynyl. Thuật ngữ “alkthioalkyl” bao gồm các gốc có nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh mà được liên kết với nhóm alkyl. Tương tự, thuật ngữ “alkthioalkenyl” dùng để chỉ các gốc trong đó nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh mà được liên kết cộng hóa trị với nhóm alkenyl; và alkthioalkynyl” dùng để chỉ các gốc trong đó nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh mà được liên kết cộng hóa trị với nhóm alkynyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “amin” hoặc “amino” dùng để chỉ -NH₂ không được thế hoặc được thế. “Alkylamino” bao gồm nhóm của các hợp chất trong đó nitơ của -NH₂ được liên kết với ít nhất một nhóm alkyl. Ví dụ về nhóm alkylamino bao gồm benzylamino, metylamino, etylamino, phenetylamino, v.v.. “Đialkylamino” bao gồm nhóm trong đó nitơ của -NH₂ được liên kết với ít nhất hai nhóm alkyl khác. Ví dụ về nhóm đialkylamino bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dimetylamino và dietylamino. “Arylamino” và “diarylamino” bao gồm nhóm trong đó nitơ lần lượt được liên kết với ít nhất một hoặc hai nhóm aryl. “Aminoaryl” và “aminoaryloxy” dùng để chỉ aryl và aryloxy được thế bằng amino. “Alkylarylamino,” “alkylaminoaryl” hoặc “arylaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm amino mà được liên kết với ít nhất một nhóm alkyl và ít nhất một nhóm aryl. “Alkaminoalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử nitơ mà cũng được liên kết với nhóm alkyl. “Axylamino” bao gồm nhóm trong đó nitơ được liên kết với nhóm

axyl. Ví dụ về axylamino bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkylcacbonylamino, arylcacbonylamino, carbamoyl và ureido.

Thuật ngữ “amit” hoặc “aminocarboxy” bao gồm hợp chất hoặc các gốc mà chứa nguyên tử nitơ mà được liên kết với cacbon của cacbonyl hoặc nhóm thiocarbonyl. Thuật ngữ này bao gồm nhóm “alkaminocarboxy” mà bao gồm nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được liên kết với nhóm amino mà được liên kết với cacbon của cacbonyl hoặc nhóm thiocarbonyl. Nó cũng bao gồm nhóm “arylamino-carboxy” mà bao gồm các gốc aryl hoặc heteroaryl được liên kết với nhóm amino mà được liên kết với cacbon của cacbonyl hoặc nhóm thiocarbonyl. Thuật ngữ “alkylaminocarboxy”, “alkenylaminocarboxy”, “alkynylaminocarboxy” và “arylamino-carboxy” bao gồm các gốc trong đó các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl và aryl lần lượt được liên kết với nguyên tử nitơ mà đến lượt nó được liên kết với cacbon của nhóm cacbonyl. Amit có thể được thế bằng phần tử thế chẳng hạn như alkyl mạch thẳng, alkyl mạch nhánh, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc dị vòng. Phần tử thế trên nhóm amit có thể được thế thêm.

Hợp chất theo sáng chế mà chứa nitơ có thể được biến đổi thành N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, axit 3-cloperoxybenzoic (*m*CPBA) và/hoặc hydro peroxit) để tạo ra hợp chất khác theo sáng chế. Do đó, tất cả các hợp chất chứa nitơ được thể hiện và được yêu cầu bảo hộ được xem xét, khi hóa trị và cấu trúc cho phép, để bao gồm cả hai hợp chất dưới dạng được thể hiện và dẫn xuất N-oxit của nó (mà có thể được chỉ định dưới dạng $N \rightarrow O$ hoặc N^+-O^-). Hơn nữa, trong các trường hợp khác, nitơ trong hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành hợp chất N-hydroxy hoặc N-alkoxy. Ví dụ, hợp chất N-hydroxy có thể được điều chế bằng cách oxy hóa amin gốc bằng chất oxy hóa chẳng hạn như *m*-CPBA. Tất cả các hợp chất chứa nitơ được thể hiện và được yêu cầu bảo hộ cũng được xem xét, khi hóa trị và cấu trúc cho phép, để bao hàm cả hai hợp chất như được thể hiện và các dẫn xuất N-hydroxy (tức là, N-OH) và N-alkoxy (tức là, N-OR, trong đó R là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkynyl, vòng cacbon có từ 3 đến 14 cạnh hoặc dị vòng có từ 3 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế) của nó.

Trong bản mô tả sáng chế này, công thức cấu tạo của hợp chất thể hiện chất đồng phân nhất định để thuận tiện trong một số trường hợp, nhưng sáng chế có thể bao gồm tất cả các chất đồng phân, chẳng hạn như chất đồng phân dị hình, chất đồng phân

quang học dựa trên cacbon không đối xứng, chất đồng phân lập thể, tautome, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang và nhóm tương tự, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân có thể có cùng mức độ hoạt tính. Ngoài ra, hiện tượng đa hình tinh thể có thể có mặt đối với hợp chất được thể hiện bằng công thức này. Cần lưu ý rằng dạng tinh thể bất kỳ, hỗn hợp các dạng tinh thể, hoặc anhydrit hoặc hydrat của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

“Hiện tượng đồng phân” dùng để chỉ các hợp chất mà có công thức phân tử giống nhau nhưng khác nhau ở trình tự liên kết của các nguyên tử của chúng hoặc sự sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian. Chất đồng phân mà khác nhau ở sự sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là “chất đồng phân lập thể”. Chất đồng phân lập thể mà không phải là ảnh qua gương của nhau được gọi là “chất đồng phân không đối quang,” và chất đồng phân lập thể mà là ảnh qua gương không chồng khít lên nhau của nhau được gọi là “chất đồng phân đối ảnh” hoặc đôi khi là chất đồng phân quang học. Hỗn hợp chứa lượng bằng nhau của các dạng chất đồng phân đối ảnh cụ thể của tính không đối xứng gương ngược được gọi là “hỗn hợp triệt quang”.

Nguyên tử cacbon được liên kết với bốn phần tử thể không giống nhau được gọi là “tâm không đối xứng”.

“Chất đồng phân không đối xứng” dùng để chỉ hợp chất có ít nhất một tâm không đối xứng. Hợp chất có nhiều hơn một tâm không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, được gọi là “hỗn hợp chất đồng phân không đối quang”. Khi một tâm không đối xứng có mặt, chất đồng phân lập thể có thể đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối (R hoặc S) của tâm không đối xứng đó. Cấu hình tuyệt đối dùng để chỉ sự sắp xếp trong không gian của phần tử thể được gắn vào tâm không đối xứng. Phần tử thể được gắn vào tâm không đối xứng đang xem xét được xếp loại theo Quy tắc Trình tự của Cahn, Ingold và Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

“Chất đồng phân dị hình” dùng để chỉ chất đồng phân không đối quang mà sự tồn tại của chúng là do sự quay bị cản trở quanh liên kết đôi hoặc cầu nối xycloalkyl (ví dụ, 1,3-xyclobutyl). Các cấu hình này được phân biệt ở tên của chúng bằng tiền tố cis và trans, hoặc Z và E, mà dùng để chỉ nhóm ở cùng một phía hoặc phía đối diện của liên kết đôi trong phân tử theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog.

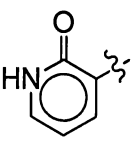
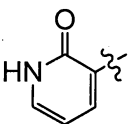
Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa dưới dạng các chất đồng phân không đối xứng hoặc chất đồng phân dị hình khác nhau. Cũng cần hiểu rằng khi hợp chất có dạng chất đồng phân không đối xứng hoặc dạng chất đồng phân dị hình, tất cả các dạng đồng phân được dự định là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, và việc gọi tên của hợp chất không loại trừ dạng đồng phân bất kỳ, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân có thể có cùng mức độ hoạt tính.

Hơn nữa, cấu trúc và hợp chất khác được thảo luận trong sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân atropic của chúng, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân atropic có thể có cùng mức độ hoạt tính. “Chất đồng phân atropic” là một loại của chất đồng phân lập thể trong đó nguyên tử của hai chất đồng phân được sắp xếp khác biệt trong không gian. Sự tồn tại của chất đồng phân atropic là do sự quay hạn chế gây ra bởi sự cản trở quay của nhóm lớn quanh liên kết trung tâm. Chất đồng phân atropic này thường tồn tại dưới dạng hỗn hợp, tuy nhiên nhờ kết quả của các cải tiến gần đây trong kỹ thuật sắc ký, đã có thể tách hỗn hợp của hai chất đồng phân atropic trong các trường hợp chọn lọc.

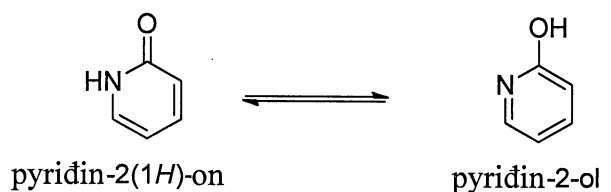
“Tautome” là một trong số hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc mà tồn tại cân bằng và dễ dàng được biến đổi từ một dạng đồng phân này thành dạng kia. Sự biến đổi này dẫn đến sự di chuyển hình thức của nguyên tử hydro kèm theo sự chuyển đổi của liên kết đôi liên hợp liên kề. Tautome tồn tại dưới dạng hỗn hợp của tập hợp tautome trong dung dịch. Trong các dung dịch mà có thể tautome hóa, sự cân bằng hóa học của tautome sẽ đạt được. Tỷ lệ chính xác của tautome phụ thuộc vào một vài yếu tố, bao gồm nhiệt độ, dung môi và độ pH. Khái niệm về việc tautome có thể chuyển đổi qua lại bởi sự tautome hóa được gọi là hiện tượng tautome.

Trong số các dạng hiện tượng tautome khác nhau có thể có, hai hiện tượng thường được quan sát. Trong hiện tượng tautome keto-enol, sự dịch chuyển đồng thời của điện tử và nguyên tử hydro xuất hiện. Hiện tượng tautome mạch vòng xuất hiện là kết quả của nhóm aldehyt (-CHO) trong phân tử mạch đường phản ứng với một trong

số các nhóm hydroxy (-OH) trong cùng phân tử để làm cho nó trở thành dạng vòng (hình vòng) như thể hiện bởi glucoza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, sự xuất hiện bất kỳ của  cần được hiểu là .

Các cặp tautome thông thường là: keton-enol, amit-nitril, lactam-lactim, hiện tượng tautome amit-axit imidic trong vòng dị vòng (ví dụ, trong nucleobazơ chẳng hạn như guanin, tymin và xytosin), imin-enamin và enamin-enamin. Ví dụ về sự cân bằng keto-enol là giữa pyridin-2(1H)-on và pyridin-2-ol tương ứng, như được thể hiện dưới đây.



Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa dưới dạng các tautome khác nhau. Cũng cần hiểu rằng khi hợp chất có các dạng tautome, tất cả các dạng tautome được dự định là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, và việc gọi tên của hợp chất không loại trừ dạng tautome bất kỳ. Cần hiểu rằng tautome nhất định có thể có mức độ hoạt tính cao hơn các tautome khác.

Thuật ngữ “dạng đa hình tinh thể”, “dạng đa hình” hoặc “dạng tinh thể” dùng để chỉ cấu trúc tinh thể trong đó hợp chất (hoặc muối hoặc solvat của nó) có thể kết tinh trong các sự sắp xếp lèn chặt tinh thể khác nhau, tất cả chúng có cùng thành phần cơ bản. Các dạng tinh thể khác nhau thường có các mẫu nhiễu xạ tia X, quang phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, độ cứng tỷ trọng, hình dạng tinh thể, tính chất quang học và điện, độ ổn định và khả năng hòa tan khác nhau. Dung môi tái kết tinh, tốc độ kết tinh, nhiệt độ bảo quản, và các yếu tố khác có thể làm cho một dạng tinh thể trở nên vượt trội. Dạng đa hình tinh thể của hợp chất có thể được điều chế bằng cách kết tinh trong các điều kiện khác nhau.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm bản thân hợp chất, chẳng hạn như có công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này. Hợp chất theo sáng chế có thể cũng bao gồm muối của nó, và solvat của nó, nếu có thể. Muối, ví dụ, có thể được tạo thành giữa

anion và nhóm tích điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất benzen được thế. Anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, sulfamat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, glutamat, glucuronat, glutarat, malat, maleat, succinat, fumarat, tartrat, tosylat, salixylat, lactat, naphtalensulfonat, và axetat (ví dụ, trifloaxetat). Thuật ngữ “anion được dụng” dùng để chỉ anion thích hợp để tạo ra muối được dụng. Tương tự, muối cũng có thể được tạo thành giữa cation và nhóm tích điện âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất benzen được thế. Cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và cation amoni chẳng hạn như ion tetrametylamoni. Hợp chất benzen được thế cũng bao gồm các muối chứa nguyên tử nitơ bậc bốn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối của hợp chất, có thể tồn tại ở dạng được hydrat hóa hoặc không được hydrat hóa (khan) hoặc dưới dạng solvat với phân tử dung môi khác. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hydrat bao gồm monohydrat, dihydrat, v.v.. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về solvat bao gồm etanol solvat, axeton solvat, v.v..

“Solvat” dùng để chỉ dạng cộng dung môi mà chứa lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của dung môi. Một số hợp chất có khuynh hướng bấy tỷ lệ mol cố định của phân tử dung môi ở trạng thái rắn kết tinh, do đó tạo ra solvat. Nếu dung môi là nước thì solvat được tạo thành là hydrat; và nếu dung môi là rượu, solvat được tạo thành là alcolat. Hydrat được tạo thành bởi sự kết hợp của một hoặc nhiều phân tử nước với một phân tử của chất trong đó nước giữ lại trạng thái phân tử của nó là H_2O .

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất tương tự” dùng để chỉ hợp chất hóa học mà tương tự về mặt cấu trúc với hợp chất khác nhưng khác một chút ở hợp phần (như ở sự thay thế của một nguyên tử này bằng một nguyên tử của nguyên tố khác hoặc ở sự có mặt của nhóm chức cụ thể, hoặc sự thay thế của một nhóm chức này bằng nhóm chức khác). Do đó, chất tương tự là hợp chất mà tương tự hoặc tương đương về mặt chức năng và hình dạng ngoài, chứ không phải ở cấu trúc hoặc nguồn gốc với hợp chất tham chiếu.

Như đã được xác định trong bản mô tả này, thuật ngữ “dẫn xuất” dùng để chỉ hợp chất mà có cấu trúc lõi chung, và được thế bằng các nhóm khác như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, tất cả các hợp chất được thể hiện bằng Công thức (I') là hợp chất benzen được thế, và có lõi chung.

Thuật ngữ “chất đẳng cấu điện tử sinh học” dùng để chỉ hợp chất bắt nguồn từ sự trao đổi nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử với nhau, tương tự theo nghĩa rộng, nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử. Mục đích của sự thay thế đẳng cấu điện tử sinh học là để tạo ra hợp chất mới có tính chất sinh học tương tự với hợp chất gốc. Sự thay thế đẳng cấu điện tử sinh học có thể là trên cơ sở hóa lý hoặc topo. Ví dụ về chất đẳng cấu điện tử sinh học axit carboxylic bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axyl sulfonimide, tetrazol, sulfonat và phosphonat. Xem tài liệu, *ví dụ*, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

Sáng chế đề cập đến tất cả các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong hợp chất này. Chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác ở số khối. Ví dụ chung và không làm giới hạn sáng chế là chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đotri, và chất đồng vị của cacbon bao gồm C-13 và C-14.

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có Công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp tổng hợp chi tiết của các hợp chất được bộc lộ khác nhau theo sáng chế theo các sơ đồ sau đây như được thể hiện trong các ví dụ.

Trong toàn bộ bản mô tả này, trong đó các chế phẩm được mô tả dưới dạng có, bao gồm, hoặc chứa các thành phần cụ thể, nó bao hàm rằng các chế phẩm cũng về cơ bản bao gồm, hoặc bao gồm, các thành phần được chỉ ra. Tương tự, khi các phương pháp hoặc quy trình được mô tả dưới dạng có, bao gồm, hoặc chứa các bước quy trình cụ thể, quy trình cũng về cơ bản bao gồm, hoặc bao gồm, các bước xử lý được chỉ ra. Ngoài ra, cần hiểu rằng thứ tự của các bước hoặc thứ tự để thực hiện các hành động nhất định là không quan trọng miễn là sáng chế vẫn có thể hoạt động được. Hơn nữa, hai hoặc nhiều bước hoặc hành động có thể được thực hiện đồng thời.

Quy trình tổng hợp theo sáng chế có thể dung chịu sự đa dạng lớn của nhóm chức, do đó các nguyên liệu được thể khác nhau có thể được sử dụng. Quy trình thường tạo ra hợp chất cuối cùng mong muốn khi kết thúc hoặc gần kết thúc quy trình chung, mặc dù có thể mong muốn trong các trường hợp nhất định là biến đổi tiếp hợp chất thành muối, este, hoặc tiền dược chất dược dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách bằng cách sử dụng nguyên liệu có sẵn trên thị trường, hợp chất đã biết trong tài liệu, hoặc từ hợp chất trung gian được điều chế dễ dàng, bằng cách áp dụng phương pháp và quy trình

tổng hợp tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, hoặc mà sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ các hướng dẫn trong bản mô tả này. Phương pháp và quy trình tổng hợp tiêu chuẩn để điều chế phân tử hữu cơ và sự biến đổi và thao tác nhóm chức có thể thu được từ tài liệu khoa học liên quan hoặc từ sách giáo khoa chuẩn trong lĩnh vực. Mặc dù không giới hạn ở một hoặc một vài nguồn bất kỳ, các văn bản cổ điển chẳng hạn như Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) là hữu dụng và được công nhận là sách giáo khoa tham khảo về việc tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Phần mô tả sau đây về phương pháp tổng hợp chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không làm giới hạn, các quy trình chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các nhóm nhất định có thể đòi hỏi sự bảo vệ khỏi điều kiện phản ứng thông qua việc sử dụng nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ cũng có thể được sử dụng để phân biệt các nhóm chức tương tự trong phân tử. Danh sách của nhóm bảo vệ và việc làm thế nào để đưa vào và loại bỏ các nhóm này có thể được tìm thấy trong tài liệu Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

Nhóm bảo vệ được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Đối với gốc hydroxyl: TBS, benzyl, THP, Ac

Đối với axit carboxylic: benzyl este, metyl este, etyl este, allyl este

Đối với amin: Cbz, BOC, DMB

Đối với diol: Ac (x2) TBS (x2), hoặc khi lấy cùng với axetonit

Đối với thiol: Ac

Đối với benzimidazol: SEM, benzyl, PMB, DMB

Đối với aldehyt: di-alkyl axetal chẳng hạn như dimetoxyl axetal hoặc diethyl axetyl.

Trong các sơ đồ phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, chất đồng phân lập thể phức có thể được tạo ra. Khi không chỉ ra chất đồng phân lập thể cụ thể, cần hiểu có nghĩa là tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có mà có thể được tạo ra từ phản ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng phản ứng có thể được tối ưu hóa để ưu tiên tạo ra một chất đồng phân, hoặc sơ đồ mới có thể được đặt ra để sản xuất chất đồng phân đơn lẻ. Nếu hỗn hợp được sản xuất, các kỹ thuật chẳng hạn như sắc ký lớp mỏng điều chế, HPLC điều chế, HPLC bất đối xứng điều chế, hoặc SFC điều chế có thể được sử dụng để tách chất đồng phân.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và được xác định dưới đây:

AA	amoni axetat
ACN	axetonitril
Ac	axetyl
AcOH	axit axetic
atm	atmosphé
aq.	trong nước
BID hoặc b.i.d.	hai lần mỗi ngày (hai lần một ngày)
tBuOK	kali t-butoxit
Bn	benzyl
BOC	tert-butoxy cacbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)- phosphonihexaflophosphat
Cbz	benzyloxy cacbonyl
CDCl ₃	được đoteri hóa clorofom
CH ₂ Cl ₂	điclometan
COMU	(1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminoxy)dimetyl- amino-morpholino-carbeni hexaflophosphat
d	ngày
DBU	1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2 đicloetan

DCM	điclometan
DEAD	Dietyl azođicarboxylat
DIAD	Diisopropyl azođicarboxylat
DiBAL-H	điisobutyl nhôm hydrua
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin (Bazơ Hunig)
DMA	Đimetylaxetamit
DMAP	N,N đimetyl-4-aminopyridin
DMB	2,4 đimetoxy benzyl
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	Đimetyl sulfoxit
DPPA	Điphenylphosphonic azit
EA hoặc EtOAc	Etyl axetat
EDC hoặc EDCI	N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit
Et ₂ O	đietyl ete
ELS	Tán xạ ánh sáng bay hơi
ESI-	Phương pháp âm phun điện tử
ESI+	Phương pháp dương phun điện tử
Et ₃ N hoặc TEA	trietylamin
EtOH	etanol
FA	axit formic
FC hoặc FCC	Sắc ký nhanh
h	giờ
H ₂ O	nước
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HO-Su	N-hydroxysucxinimit
HCl	hydro clorua hoặc axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KHMDs	Kali hexametylđisilazit

LC/MS hoặc LC-MS	Sắc ký lỏng khối phổ
LDA	Lithi diisopropylamit
LiHMDs	Lithi hexametylđisilazit
LG	nhóm rời chuyển
M	Mol
m/z	tỷ lệ khối lượng/điện tích
m-CPBA	axit meta-cloperbenzoic
MeCN	Axetonitril
MeOD	d4-metanol
MeI	Metyl iotua
MS3Å	Sàng phân tử 3Å
MgSO ₄	Magie sulfat
min	phút
Ms	Mesyl
MsCl	Mesyl clorua
MsO	Mesylat
MS	Khối phổ
MWI	bức xạ sóng viba
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaHMDs	Natri hexametylđisilazit
NaOH	natri hydroxit
NaHCO ₃	natri bicacbonat
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NIS	N-iodosucinimit
NMR	Cộng hưởng từ nhân
o/n hoặc O/N	qua đêm
Pd/C	Paladi trên cacbon
Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức hợp với điclometan
PPAA	Anhydrit vòng axit 1-propanphosphonic

Pd(OH) ₂	Paladi dihydroxit
PE	Ete dầu mỏ
PG	Nhóm bảo vệ
PMB	para metoxybenzyl
p.o.	per os (dùng qua đường miệng)
ppm	phần triệu
prep HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế
prep TLC	Sắc ký lớp mỏng điều chế
p-TsOH	axit para-toluensulfonic
PYBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat
QD hoặc q.d.	quaque die (một lần mỗi ngày)
RBF	bình thót cổ đáy tròn
RP-HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha
Rt hoặc RT	Nhiệt độ trong phòng
SEM	(Trimetylsilyl)etoxymetyl
SEMCl	(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua
SFC	Sắc ký siêu tới hạn
SGC	sắc ký trên silicagel
STAB	Natri triaxetoxxy borohyđrua
TBAF	tetra-n-butylamoni florua
TBME	<i>tert</i> -butyl metyl ete
TEA	Trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
TfO	triflat
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TID hoặc t.i.d	ter trong die (ba lần mỗi ngày)
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMSCl	Trimetylsilyl clorua
Ts	tosyl
TsOH	axit tosic

UV

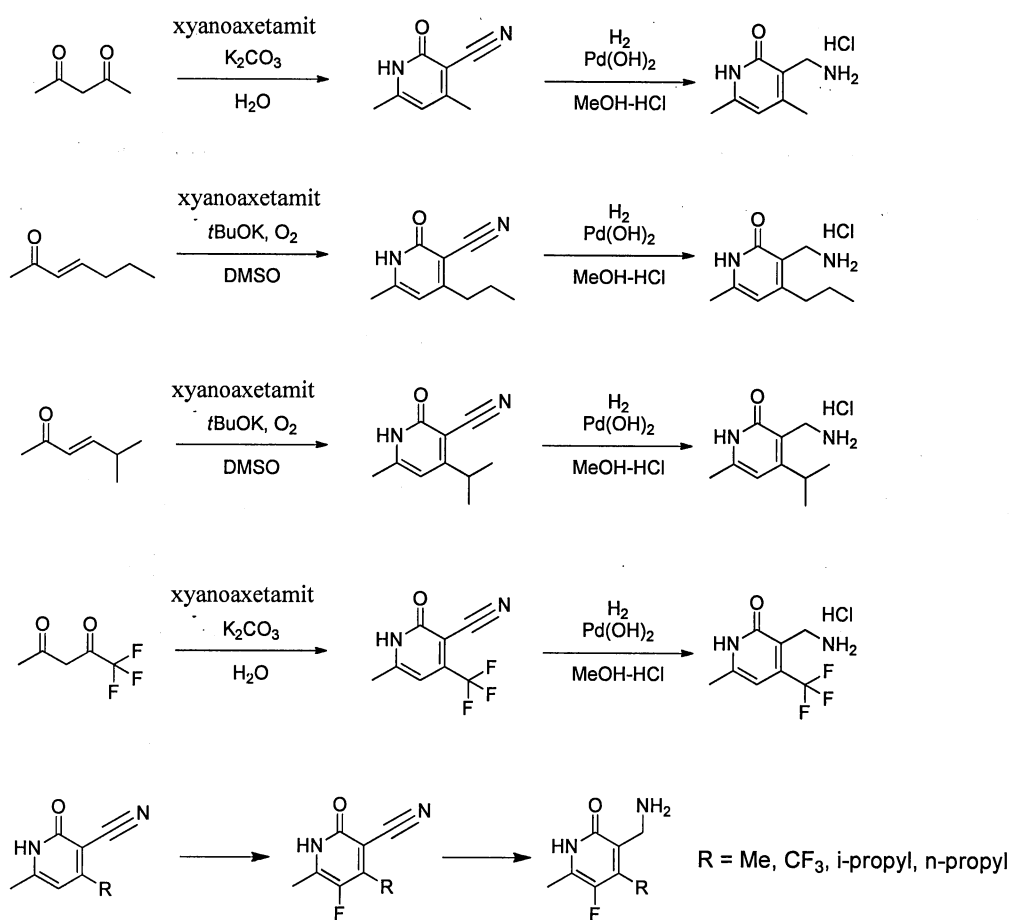
tia cực tím

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thích hợp bằng nhiều phương pháp quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất theo sáng chế có Công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được điều chế theo quy trình được minh họa trong các sơ đồ dưới đây, từ nguyên liệu có sẵn trên thị trường hoặc nguyên liệu mà có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong tài liệu. Nhóm Z và R (chẳng hạn như R, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, và R₁₂) trong các sơ đồ là như đã được xác định là các biến số ở các vị trí tương ứng trong Công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ lưu ý rằng, trong các trình tự phản ứng và sơ đồ tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, thứ tự của các bước nhất định có thể được thay đổi, chẳng hạn như việc đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ.

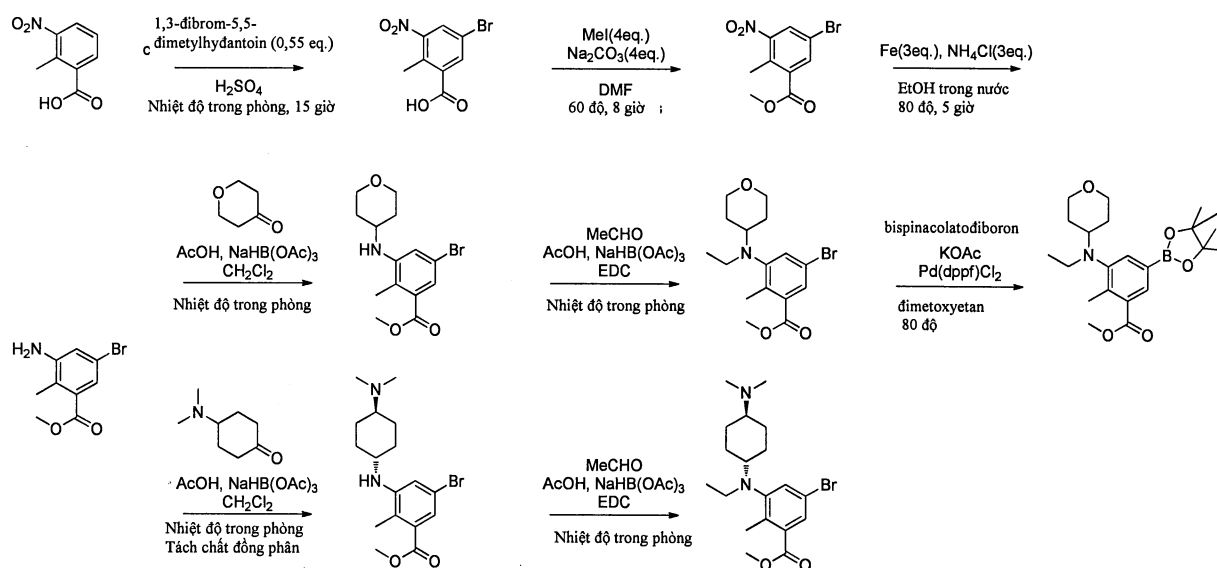
Sơ đồ A mô tả con đường tổng hợp các gốc pyridon khác nhau:

Sơ đồ A



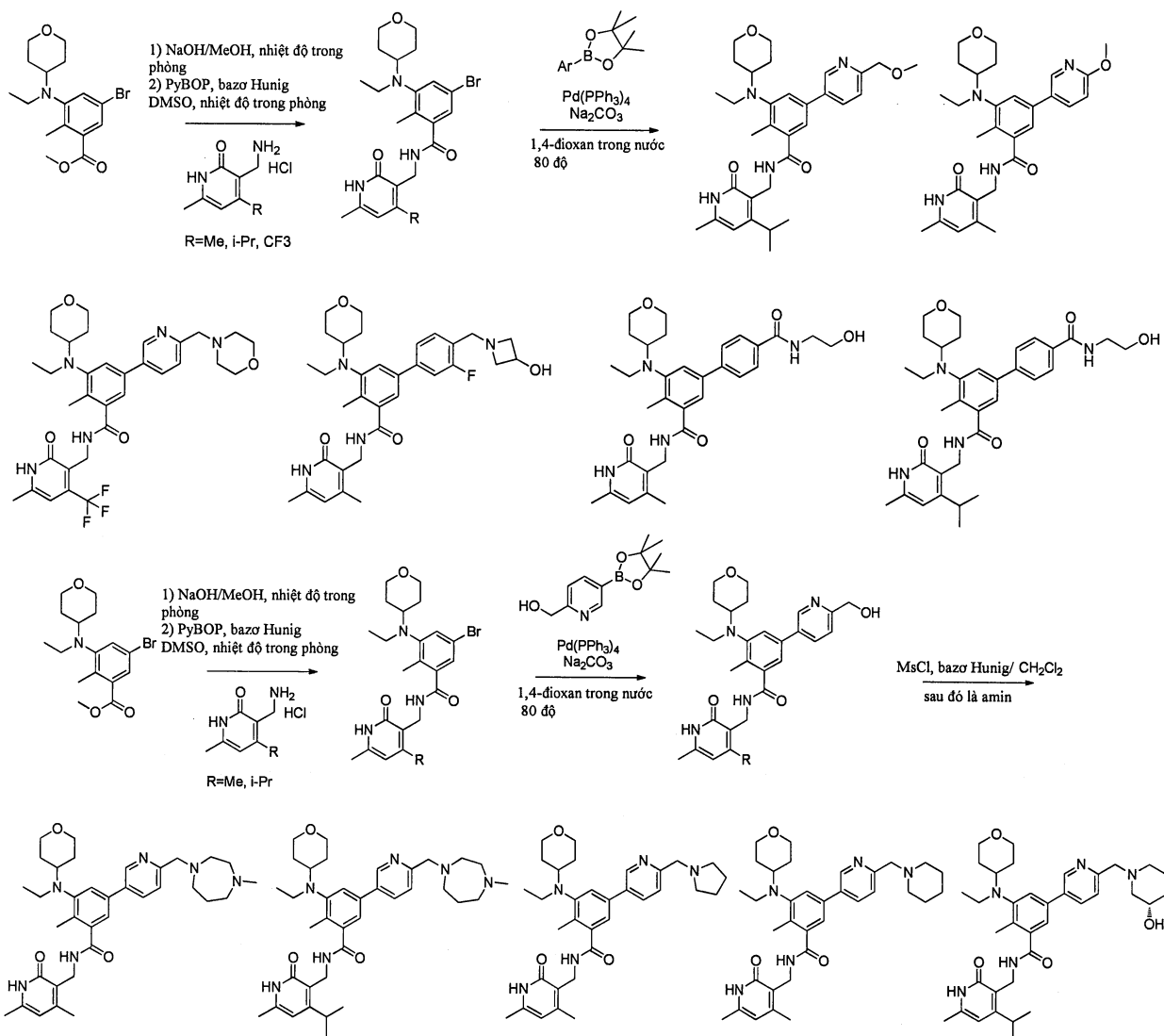
Sơ đồ B mô tả con đường tổng hợp các hợp chất trung gian methyl este của axit benzoic khác nhau:

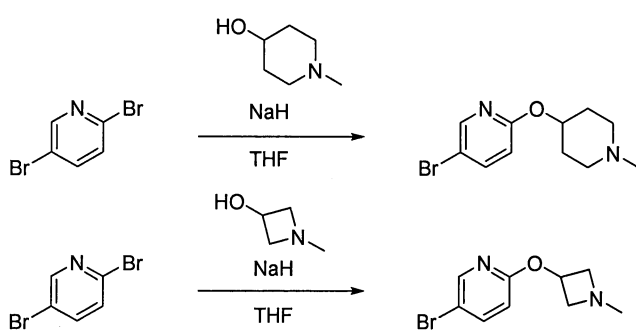
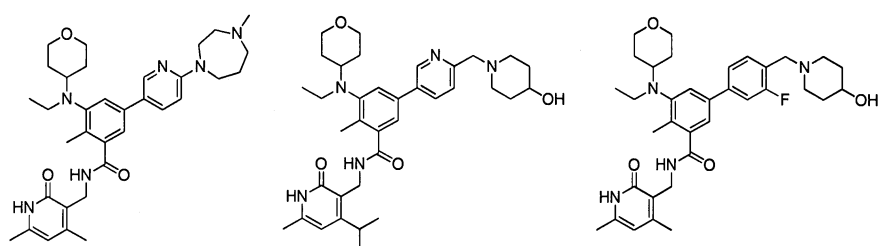
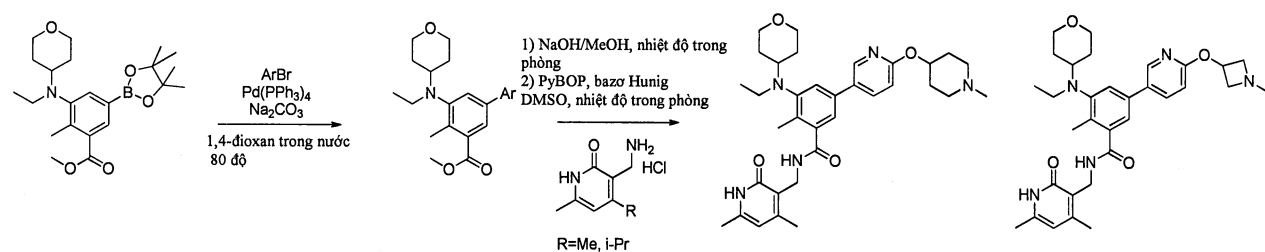
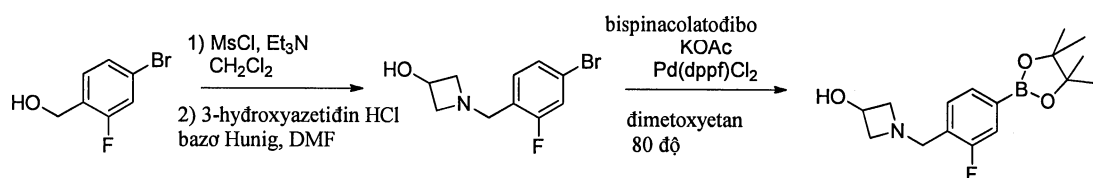
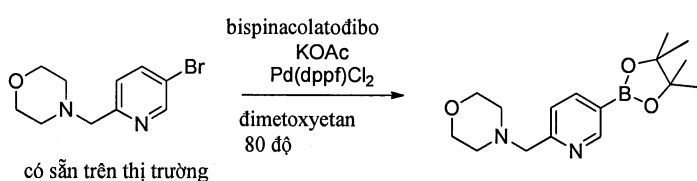
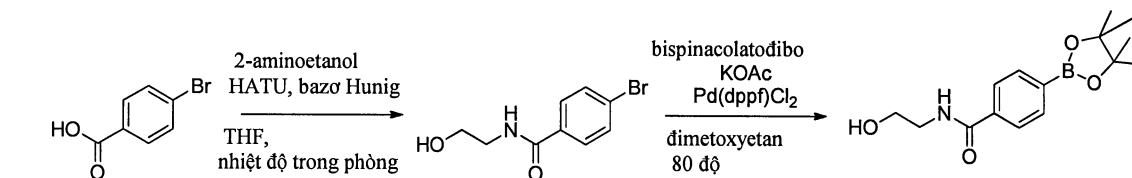
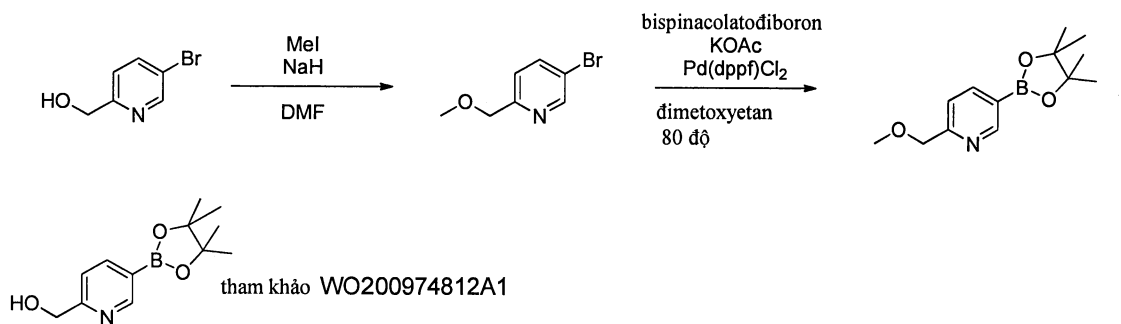
Sơ đồ B

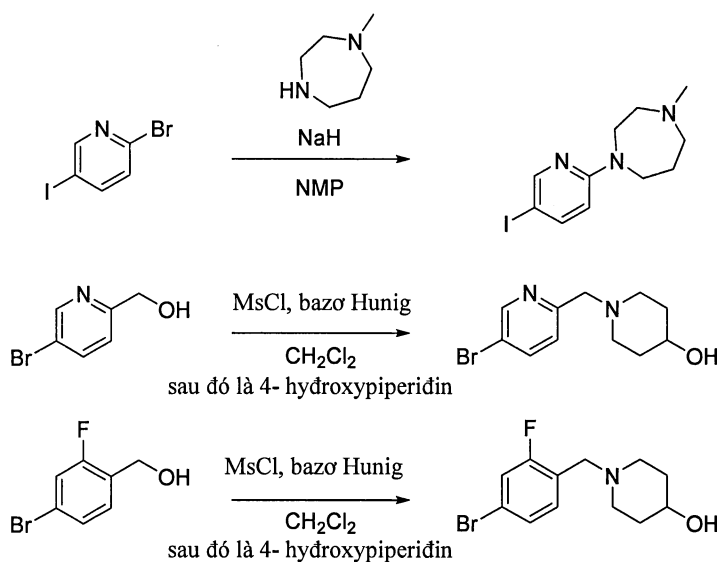


Sơ đồ C mô tả con đường tổng hợp các gốc tetrahydropyran khác nhau:

Sơ đồ C

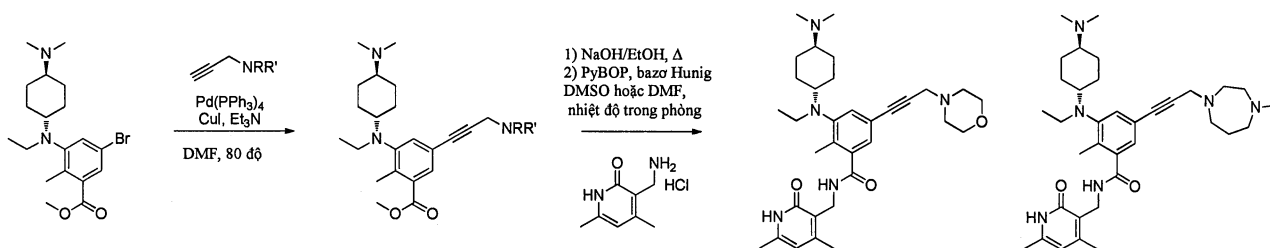






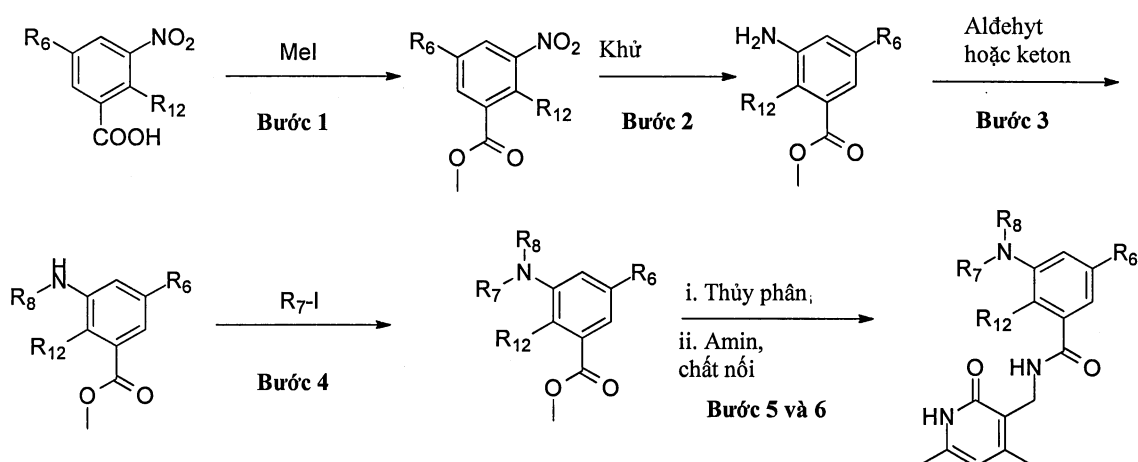
Sơ đồ D mô tả con đường tổng hợp các chất tương tự dimethylaminoxyclohexyl khác nhau:

Sơ đồ D



Sơ đồ 1 thể hiện quy trình tổng hợp chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu.

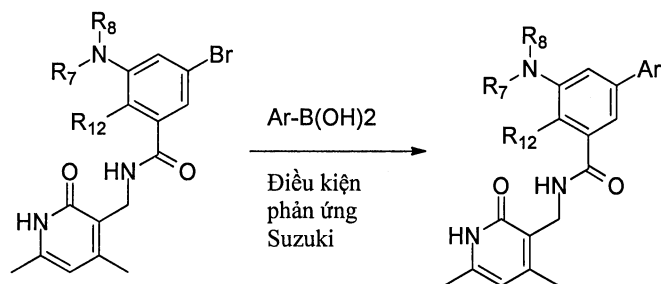
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 thể hiện quy trình tổng hợp chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Các axit nitrobenzoic được thế,

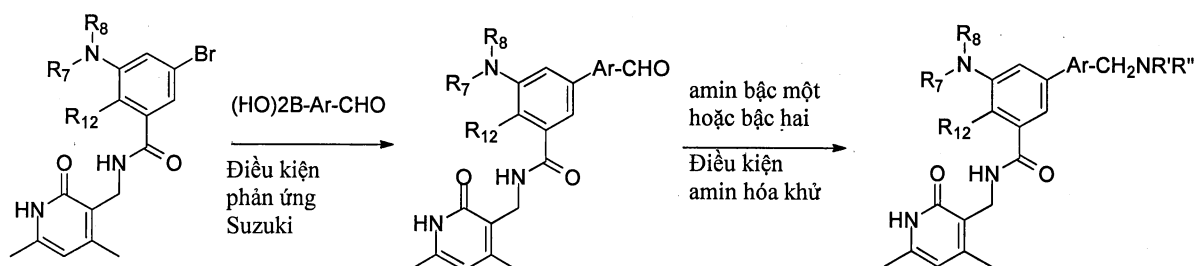
nhiều chất trong số đó có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng cách nitrat hóa axit benzoic được thể thích hợp hoặc ngành hóa học khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, có thể được biến đổi thành metyl este của chúng bằng cách xử lý bằng metyliodua trong dung môi phân cực, chẳng hạn như DMF, với sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như natri cacbonat, ở nhiệt độ thích hợp, chẳng hạn như 60°C (Bước 1). Nhóm nitro có thể bị khử thành amin bằng cách sử dụng chất khử thích hợp, chẳng hạn như sắt, với sự có mặt của axit, chẳng hạn như amoni clorua, trong dung môi protic, chẳng hạn như etanol, ở nhiệt độ thích hợp, chẳng hạn như 80°C (Bước 2). Việc đưa vào của R₈ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sự amin hóa khử bằng keton hoặc aldehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp, chẳng hạn như natri xyanobohyđrua, và axit xúc tác, chẳng hạn như axit axetic, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như metanol. Nhiều nhóm R₇ có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R₇-LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển, chẳng hạn như iot, trong sự có mặt của bazơ yếu, chẳng hạn như xesi cacbonat, trong dung môi thích hợp phân cực, chẳng hạn như axetonitril, ở nhiệt độ thích hợp, chẳng hạn như 80°C (Bước 4). Theo cách khác, nhóm R₇ có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R₇-keton hoặc R₇-aldehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp, chẳng hạn như natri xyanobohyđrua, và axit xúc tác, chẳng hạn như axit axetic, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như metanol. Gốc este có thể được biến đổi thành amit bằng cách sử dụng quy trình hai bước tiêu chuẩn. Este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như natri hydroxit, trong dung môi phân cực, chẳng hạn như etanol (Bước 5). Sau đó, axit tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó amin thích hợp được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn (Bước 6).

Sơ đồ 2



Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_6 , sự cải biến hóa học thêm có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_6 thành phần tử thế R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, như minh họa trong Sơ đồ 2, nếu R_6 là bromua, thì phần tử thế R_6 thay thế có thể được đưa vào bằng cách sử dụng quy trình dựa trên kim loại chuyển tiếp tiêu chuẩn mà dựa vào nhóm dôi chuyển chẳng hạn như bromua làm điểm nối. Bromua sẽ được kết hợp với dẫn xuất este boronic thích hợp, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực chẳng hạn như dioxan/nước, ở nhiệt độ cao để tạo ra phần tử thế R_6 mới mong muốn (tức là phản ứng Suzuki). Ví dụ, như minh họa trong Sơ đồ 3, nếu phản ứng Suzuki được thực hiện với dẫn xuất este boronic mang nhóm formyl, sự cải biến thêm bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một và bậc hai (ví dụ morpholin, dimetylamin) có thể được thực hiện để đưa nhóm amin vào.

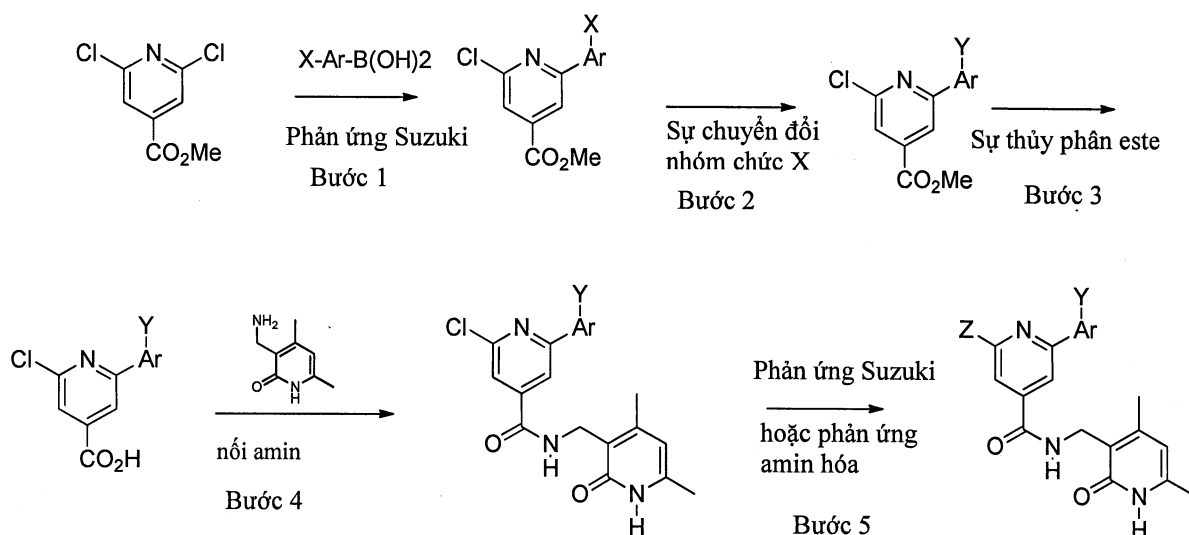
Sơ đồ 3



Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7 , sự cải biến hóa học thêm sau Bước 6 của Sơ đồ 1 có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amino được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ, tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

Sơ đồ 4 thể hiện phương pháp tổng hợp chung của hợp chất isonicotinamid được thế hai lần 2,6. Phản ứng Suzuki trong Bước 1 của hợp chất axit aryl boronic với nguyên liệu methyl 2,6-đicloisonicotinat có thể được sử dụng để đưa vào nhóm aryl mà có thể được thế bằng nhóm chức X mà thích hợp để chuyển đổi thêm. Nhóm X này bao gồm formyl hoặc hydroxymetyl mà có thể dễ dàng được chuyển đổi trong Bước 2 thành các nhóm Y khác nhau. Nhóm Y này bao gồm nhóm aminometyl,

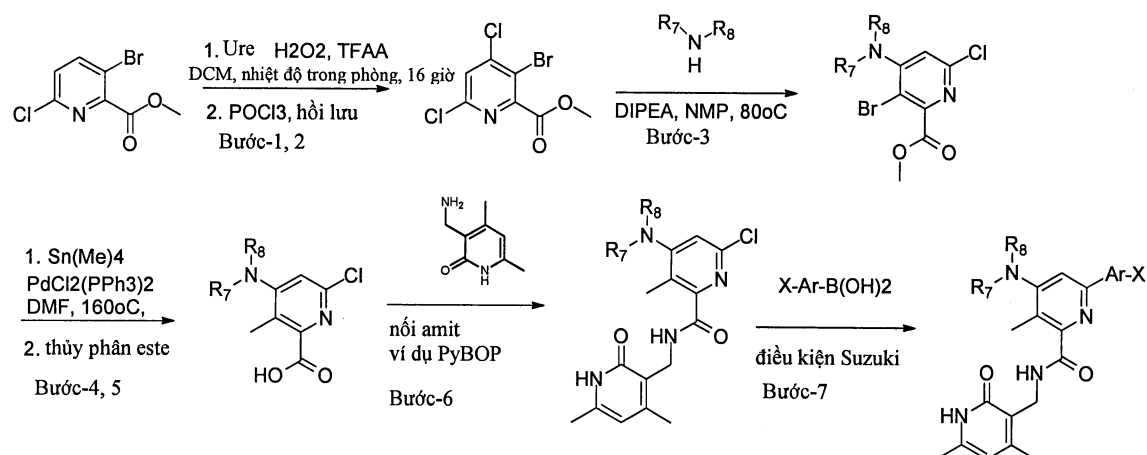
monoalkylaminometyl và dialkylaminometyl. Nhóm sau có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử trong trường hợp mà X là formyl hoặc bằng cách biến đổi X = hydroxymetyl thành bromometyl sau đó là alkyl hóa bằng amin. Sự thủy phân este trong bước tiếp theo tạo ra hợp chất trung gian axit mà có thể được nối với 3-(aminometyl)-pyridin-2(1H)-on thích hợp để tạo ra hợp chất trung gian 2-clo-6-aryl-isonicotin amit gần cuối. Sau đó, phản ứng Suzuki hoặc phản ứng amin hóa tạo ra hợp chất được thế ở vị trí 2 bằng nhóm Z. Trong trường hợp của phản ứng amin hóa ví dụ về Z có thể là monoalkylamino hoặc dialkylamino. Trong trường hợp của phản ứng Suzuki Z có thể là aryl, dihydroaryl hoặc tetrahydroaryl chẳng hạn như xyclohexenyl. Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 thể hiện phương pháp tổng hợp chung của 6-aryl-3-metyl-picolinamit có nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino ở vị trí 4. Bắt đầu từ sự oxy hóa methyl 3-bromo-6-clopicolinat thành N-oxit sau đó là sự clo hóa bằng phospho oxyclorea tạo ra methyl 3-bromo-4,6-điclopicolinat. Nhóm 4-clo có thể được thế chọn lọc bằng nhiều loại mono và dialkyl amin mà cũng có thể chứa nhóm chức chức năng hoặc được bảo vệ mà có thể được phơi bày ở giai đoạn sau. Sự methyl hóa được xúc tác bởi paladi bằng tetrametyltin sau đó là sự thủy phân este và sự nối amit bằng 3-(aminometyl)-pyridin-2(1H)-on thích hợp tạo ra hợp chất trung gian 2-clo pyridin gần cuối. Nhóm phản ứng nối Suzuki của hợp chất trung gian với axit aryl boronic dẫn đến sự thế của nhóm 2-clo bằng nhóm aryl. Do đó, điều này tạo ra 6-aryl-3-metyl-picolinamit có nhóm monoalkylamino hoặc dialkylamino ở vị trí 4. Nhóm aryl mà có thể được thế bằng nhóm chức X mà vẫn còn trong sản phẩm cuối cùng hoặc được biến đổi thành

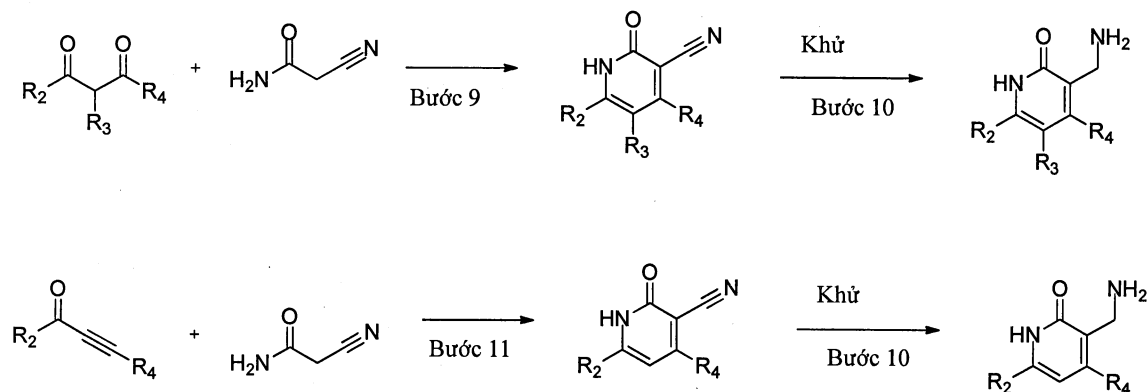
nhóm khác bằng phản ứng khử bảo vệ hoặc biến đổi nhóm chức, ví dụ, sự amin hóa khử.

Sơ đồ 5



Phương pháp tổng hợp chung của hợp chất trung gian 3-(aminometyl)-pyridin-2(1H)-on cho phản ứng nối amit từ Sơ đồ 1 được minh họa trong Sơ đồ 6 dưới đây. Theo một phương pháp, diketon có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như piperidin axetat trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol để tạo ra xyanopyridon (Bước 9). Theo phương pháp khác, khi R₃ là H, alkynyl keton được thể thích hợp có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như piperidin axetat trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol để tạo ra xyanopyridon (Bước 11). Nhóm xyano có thể bị khử trong điều kiện thích hợp chẳng hạn như sự hydro hóa với sự có mặt của niken Raney xúc tác trong dung môi phân cực chẳng hạn như amoni trong metanol để tạo ra amin (Bước 10).

Sơ đồ 6

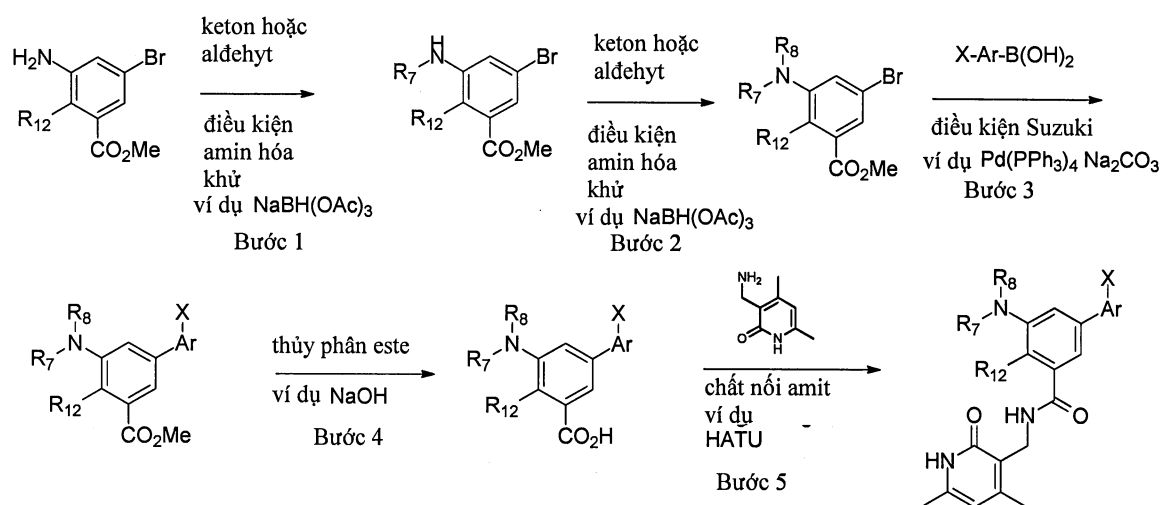


Ngoài ra, tùy thuộc vào bản chất của nhóm R₂, R₃, hoặc R₄, sự cải biến hóa học thêm có thể được sử dụng để biến đổi mỗi nhóm này một cách độc lập thành phần tử

thể thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử, và phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 4 mô tả biến thể của con đường tổng hợp chung của Sơ đồ 1 dựa trên nguyên liệu methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 (phần tử thế là nhóm R_{12}). Nguyên liệu này có thể được điều chế từ axit 3-nitro-benzoic được thế ở vị trí 2 mà có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa axit benzoic được thế ở vị trí 2. Do đó, sự brom hóa của axit 3-nitro-benzoic được thế ở vị trí 2 bằng chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imidazolidindion tạo ra axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2 thích hợp. Nhiều phương pháp este hóa và sau đó là phương pháp khử nhóm nitro sau đó có thể được tiến hành liên tục để điều chế nguyên liệu methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 từ axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2.

Sơ đồ 7

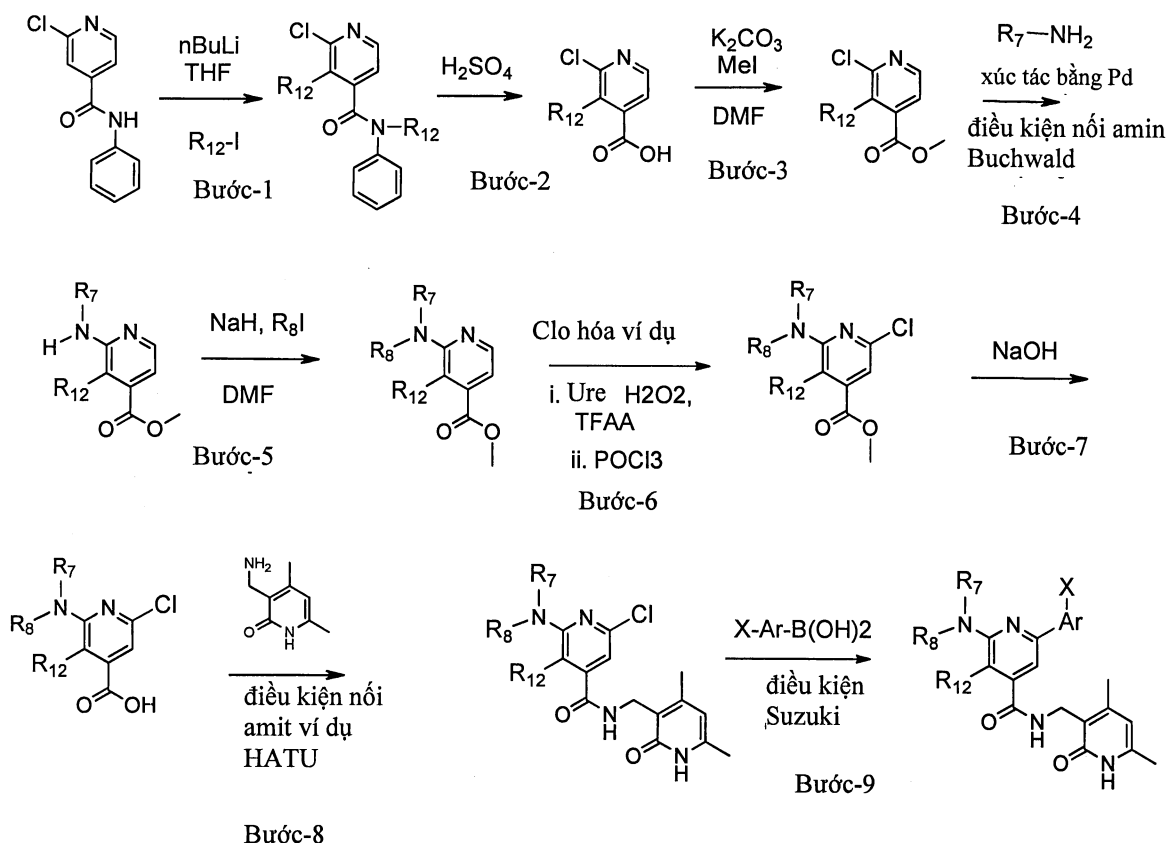


Như minh họa trong Sơ đồ 7 nhóm R_7 có thể được đưa vào từ methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 trong Bước 1 bằng cách sử dụng sự amin hóa khử bằng R_7 -keton hoặc R_7 -aldehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanobohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Tương tự, nhóm R_8 có thể được đưa vào trong Bước 2 bằng cách amin hóa khử bằng R_8 -keton hoặc R_8 -aldehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanobohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Theo cách khác, nhiều nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R_8 -LG, trong đó LG là

nhóm dôi chuyển chẳng hạn như iot, với sự có mặt của bazơ yếu chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực chẳng hạn như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C. Trong Bước 3, nhóm aryl tương ứng với R₆ có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki của hợp chất trung gian bromua với axit aryl boronic hoặc dẫn xuất este thích hợp, ví dụ X-Ar-B(OH)₂, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực chẳng hạn như đioxan/nước, ở nhiệt độ cao. Nhóm X trong X-Ar-B(OH)₂ có thể là phần tử thế được chi tiết hóa đầy đủ trên vòng aryl hoặc có thể là nhóm chức mà có thể được biến đổi thành nhóm khác bằng cách cải biến nhóm chức. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ nếu phản ứng Suzuki được thực hiện với dẫn xuất axit boronic mang nhóm formyl sự cải biến thêm bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một và bậc hai (ví dụ morpholin, dimetylamin) có thể được thực hiện để đưa nhóm amin vào. Trong Bước 4 gốc este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol. Trong Bước 5, axit có thể tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó amin thích hợp được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R₇, sự cải biến hóa học thêm sau Bước 5 của Sơ đồ 4 có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R₇ thành phần tử thế R₇ thay thế. Ví dụ nhóm amino được bảo vệ chứa trong R₇ có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

Sơ đồ 8 dưới đây mô tả phương pháp tổng hợp chung của 2-monoalkylamino và 6-aryl-isonicotinamit được thế 2-đialkylmino-3 trong đó phần tử thế ở vị trí 3 tương ứng với R₁₂ và nhóm 6-aryl tương ứng với R₆, Công thức I' trong Bước 1 phần tử thế ở vị trí 3 có thể được đưa vào bằng phương pháp được mô tả bởi Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, bằng cách thế nguyên tử H bằng kim loại của 2-clo-isonicotinanilit bằng n-butyllithi sau đó là bẫy bằng alkyl iodua chẳng hạn như metyliodua hoặc aldehyt hoặc nhóm ưa điện tử khác.

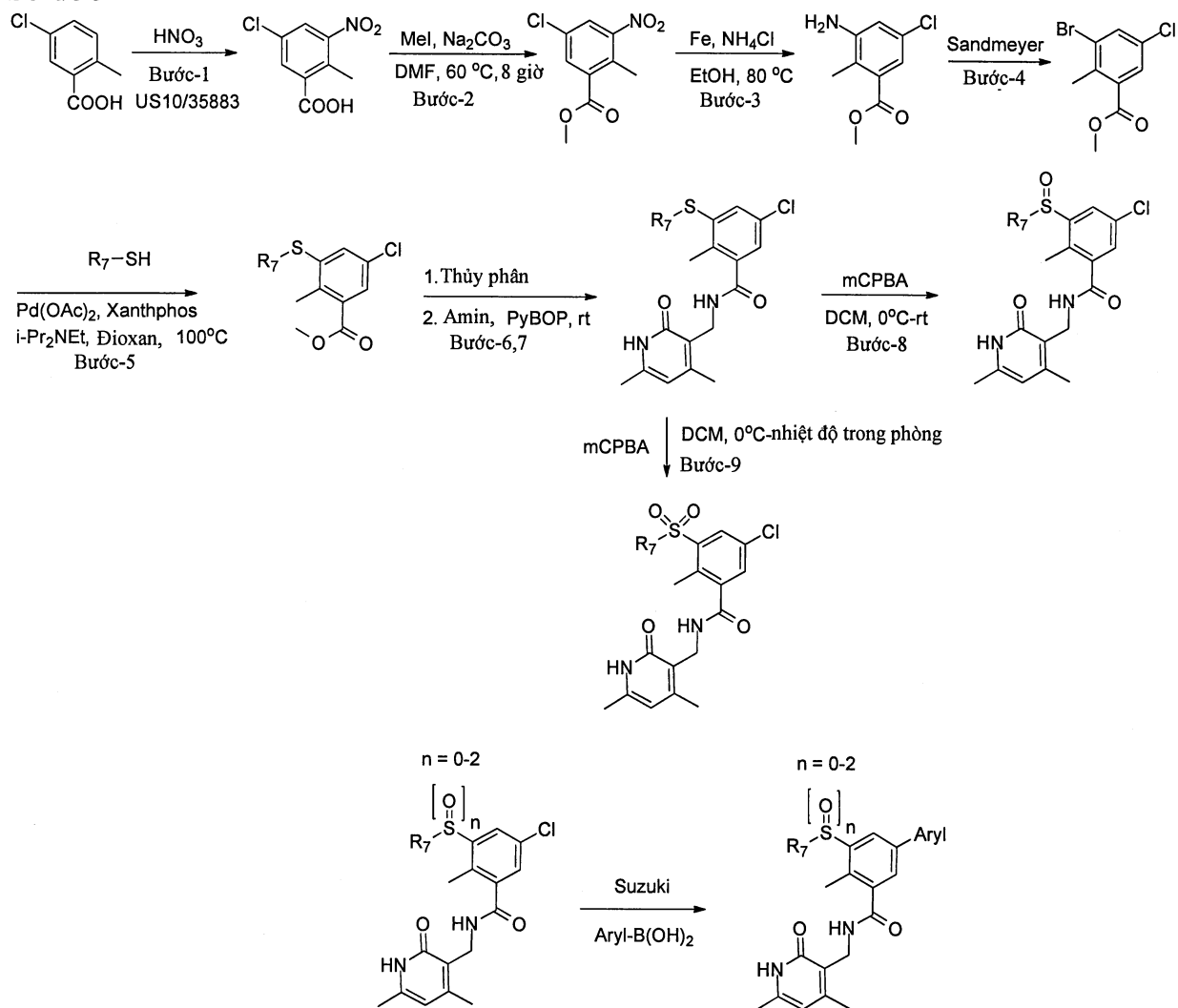
Sơ đồ 8



Trong trường hợp mà việc bẫy chất phản ứng tạo ra phân tử thể có nhóm chức nhóm này có thể được che giấu hoặc được biến đổi thành nhóm chức khác tương thích với các bước hóa học tiếp theo. Trong Bước 2 sự thủy phân anilít amit trong điều kiện axit tiêu chuẩn có thể được thực hiện sau đó là tổng hợp metyl este trong điều kiện tiêu chuẩn, ví dụ như được thể hiện với metyl iodua và bazơ tạo ra isonicotinat được thế 2-clo-3 metyl tương ứng. Trong Bước 4, nhóm alkylamino có thể được đưa vào bằng phản ứng nổi Buchwald của R₇NH₂ monoalkylamin với isonicotinat được thế 2-clo-3 metyl. Phản ứng này có tiền lệ tốt đối với nhiều loại hệ thống 2-clopyridin trong tài liệu hóa học. Trong Bước 5 tùy ý đối với hợp chất dialkylamino, nhóm R₈ có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R₈-keton hoặc R₈-aldehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Theo cách khác, nhiều nhóm R₈ có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R₈-LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển chẳng hạn như iot, với sự có mặt của bazơ yếu chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực chẳng hạn như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C. Trong Bước 6, sự oxy hóa thành N-oxit sau đó là sự clo hóa bằng phospho oxyclorua tạo ra isonicotinat được thế 6-clo-2-mono hoặc

đialkylamino-3 metyl. Trong Bước 7, gốc este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol. Trong Bước 8, axit có thể tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó amin thích hợp hoặc được thế 3-(aminometyl)-pyridin-2(1H)-on được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Trong Bước 9, nhóm aryl tương ứng với R_6 có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki của hợp chất trung gian bromua với axit aryl boronic hoặc dẫn xuất este thích hợp, ví dụ $X-Ar-B(OH)_2$, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực chẳng hạn như đioxan/nước, ở nhiệt độ cao. Nhóm X trong $X-Ar-B(OH)_2$ có thể là phần tử thế được chi tiết hóa đầy đủ trên vòng aryl hoặc có thể là nhóm chức mà có thể được biến đổi thành nhóm khác bằng cách cải biến nhóm chức. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, nếu phản ứng Suzuki được thực hiện với dẫn xuất axit boronic mang nhóm formyl sự cải biến thêm bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một và bậc hai (ví dụ, morpholin, đimetylamin) có thể được thực hiện để đưa nhóm amin vào. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7 , bước cải biến hóa học thêm có thể được sử dụng để biến đổi phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amino được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ, tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

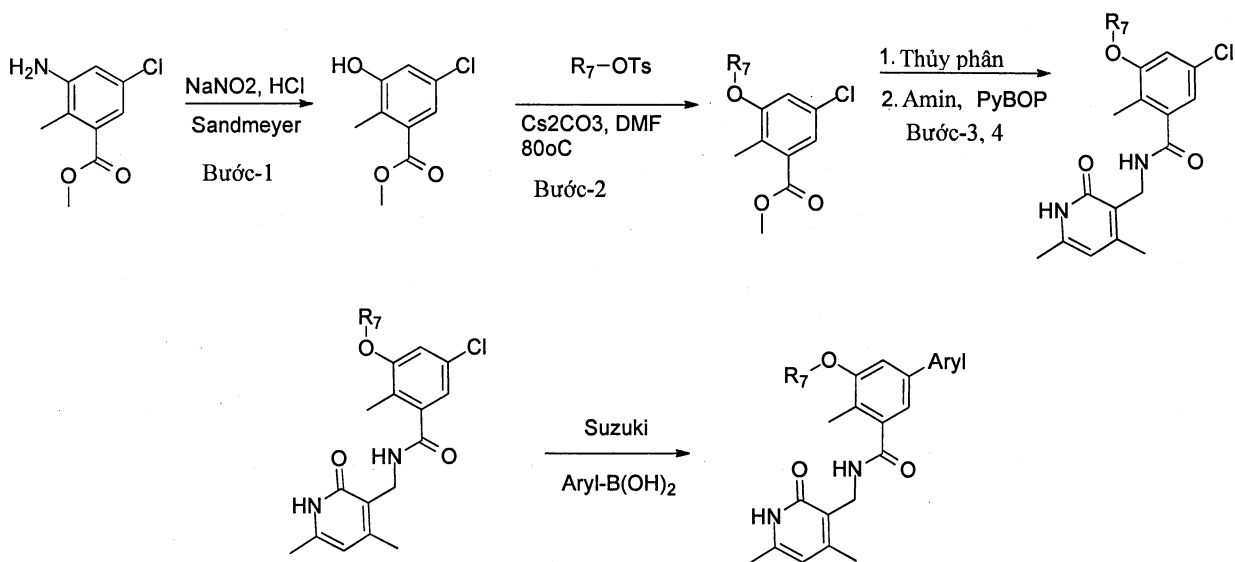
Sơ đồ 9



Sơ đồ 9 mô tả phương pháp tổng hợp của chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Bắt đầu bằng axit benzoic được thể chẳng hạn như axit 5-clo-2-metylbenzoic, nitrat hóa bằng cách sử dụng điều kiện tiêu chuẩn chẳng hạn như xử lý bằng H_2SO_4 đặc và HNO_3 đặc có thể tạo ra chất tương tự nitro. Sự este hóa của axit có thể đạt được bằng cách sử dụng chất alkyl hóa chẳng hạn như metyl iodua với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như natri cacbonat trong dung môi phân cực chẳng hạn như DMF . Nhóm nitro có thể bị khử bằng cách sử dụng điều kiện như sắt và amoni clorua trong dung môi protic chẳng hạn như etanol có gia nhiệt lên đến nhiệt độ chẳng hạn như 80°C . Anilin thu được có thể được biến đổi thành bromua bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer xử lý bằng CuBr_2 và t-butyl nitrit trong dung môi chẳng hạn như axetonitril. Nối có xúc tác paladi của thiol với bromua có thể đạt được bằng cách sử dụng nguồn paladi chẳng hạn như $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với phối tử

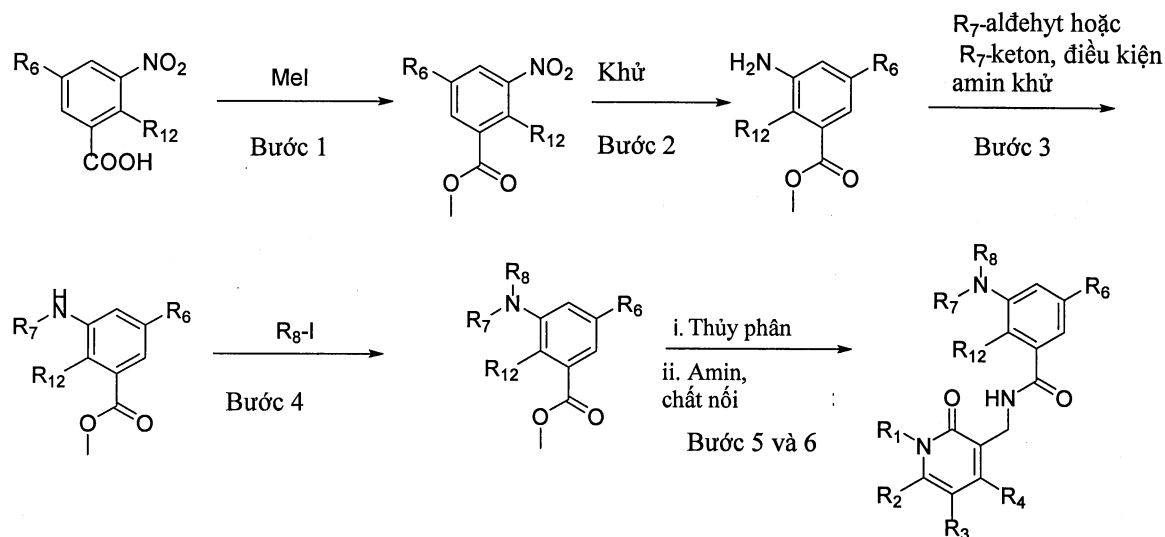
chẳng hạn như Xanthphos với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như N,N-diisopropyl etylamin trong dung môi chẳng hạn như 1,4-dioxan tùy ý gia nhiệt đến nhiệt độ chẳng hạn như 100°C. Este có thể bị thủy phân bằng bazơ trong nước chẳng hạn như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được nối vào 3-(amino metyl)-4, 6-đimethylpyridin-2(1H)-on bằng cách sử dụng điều kiện nối axit amin tiêu chuẩn chẳng hạn như PYBOP trong DMSO. Thioete thu được có thể được oxy hóa thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng bằng cách sử dụng chất tương đương thích hợp của chất oxy hóa chẳng hạn như m-CPBA trong dung môi chẳng hạn như DCM. Phần tử thế aryl có thể được kết hợp bằng cách sử dụng phương pháp nối paladi chẳng hạn như phản ứng Suzuki như được mô tả ở trên.

Sơ đồ 10



Sơ đồ 10 mô tả phương pháp tổng hợp của chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Bắt đầu bằng anilin được thế chẳng hạn như metyl 3-amino-5-clo-2-metylbenzoat, anilin có thể được biến đổi thành phenol bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer chẳng hạn như xử lý bằng dung dịch NaNO₂ trong nước trong axit trong nước chẳng hạn như 50% H₂SO₄. Phenol có thể được alkyl hóa bằng cách sử dụng chất alkyl hóa chẳng hạn như tetrahydro-2H-pyran-4-yl 4-metylbenzensulfonat với sự có mặt của bazơ thích hợp chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi phân cực chẳng hạn như DMF tùy ý gia nhiệt đến nhiệt độ chẳng hạn như 80°C. Este có thể bị thủy phân bằng bazơ trong nước chẳng hạn như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được nối vào 3-(amino metyl)-4, 6-

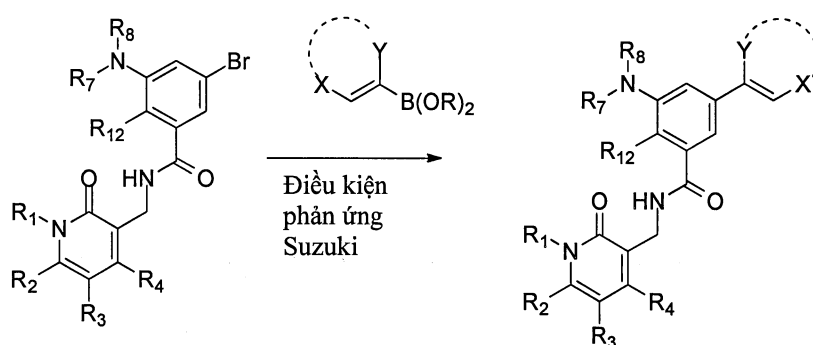
dimethylpyridin-2(1H)-on bằng cách sử dụng điều kiện nối axit amin tiêu chuẩn chẳng hạn như PYBOP trong DMSO. Phần tử thế aryl có thể được kết hợp bằng cách sử dụng phương pháp nối paladi chẳng hạn như phản ứng Suzuki như được mô tả ở trên. Sơ đồ 1'



Sơ đồ 1' thể hiện quy trình tổng hợp chất tương tự benzen trong đó $Z = -N(R_7)(R_8)$ theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Các axit nitrobenzoic được thể, nhiều chất trong số đó có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa axit benzoic được thể thích hợp hoặc ngành hóa học khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, có thể được biến đổi thành methyl este của chúng bằng cách xử lý bằng metyliodua trong dung môi phân cực chẳng hạn như DMF trong sự có mặt của bazơ thích hợp chẳng hạn như natri cacbonat ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 60°C (Bước 1). Nhóm nitro có thể bị khử thành amin bằng cách sử dụng chất khử thích hợp chẳng hạn như sắt với sự có mặt của axit chẳng hạn như amoni clorua trong dung môi protic chẳng hạn như etanol ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C (Bước 2). Việc đưa R_7 vào có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sự amin hóa khử bằng R_7 -keton hoặc R_7 -aldehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Nhiều nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R_8 -LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển chẳng hạn như iot, với sự có mặt của bazơ yếu chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực chẳng hạn như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C (Bước 4). Theo cách khác, nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R_8 -keton hoặc R_8 -aldehyt với sự có mặt của chất khử

thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Gốc este có thể được biến đổi thành amit bằng cách sử dụng quy trình hai bước tiêu chuẩn. Este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol (Bước 5). Sau đó, axit tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó amin thích hợp được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn (Bước 6).

Sơ đồ 2'



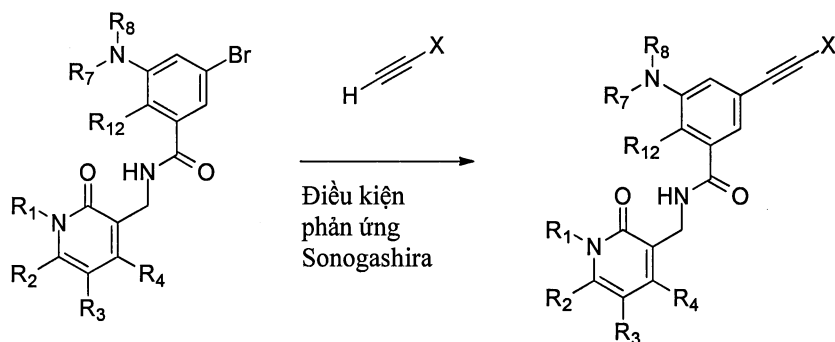
Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_6 , sự cải biến hóa học thêm có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_6 thành phần tử thế R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, nếu R_6 là bromua, phần tử thế R_6 thay thế sau đó có thể được đưa vào bằng cách sử dụng quy trình dựa trên kim loại chuyển tiếp tiêu chuẩn mà dựa vào nhóm rời chuyển chẳng hạn như bromua làm điểm nối.

Trong một quy trình như vậy như minh họa trong Sơ đồ 2', phần tử thế R_6 không thơm được gắn vào thông qua liên kết cacbon-cacbon có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki của hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ với dẫn xuất este boronic không thơm chưa no thích hợp (ví dụ dẫn xuất este olefinic boronic chẳng hạn như vinyl 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan) với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực chẳng hạn như đioxan/nước, ở nhiệt độ cao để tạo ra phần tử thế R_6 mới mong muốn. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_6 , sự cải biến hóa học thêm có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_6 chưa no thành phần tử thế R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc

tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, trong trường hợp mà nhóm R_6 không thơm chưa no được đưa vào, sự cải biến thêm bằng cách hydro hóa có thể tạo ra nhóm R_6 no tương ứng (ví dụ sự biến đổi của nhóm vinyl thành nhóm ethyl). Trong trường hợp mà nhóm R_6 được đưa vào đã bảo vệ chức amin, sự cải biến thêm bao gồm sự khử bảo vệ để tạo ra amin mà trong bước tiếp theo có thể được cải biến thêm, ví dụ, bằng phản ứng tạo thành amit hoặc amin hóa khử.

Trong quy trình khác như minh họa trong Sơ đồ 3', phần tử thể R_6 không thơm được gắn vào thông qua liên kết cacbon-cacbon có thể được đưa vào bằng phản ứng Sonogashira của hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ sau đó tùy ý là sự cải biến thêm của nhóm alkynyl được đưa vào. Trong phản ứng Sonogashira, hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ được nối với dẫn xuất alkyn cuối với sự có mặt của bazơ yếu, chất xúc tác đồng và chất xúc tác paladi trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như toluen ở nhiệt độ cao. Điều này dẫn đến sự thế của nhóm Br bằng nhóm alkynyl. Hợp chất thu được trong đó phần tử thể R_6 là nhóm alkynyl có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thể R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 3'

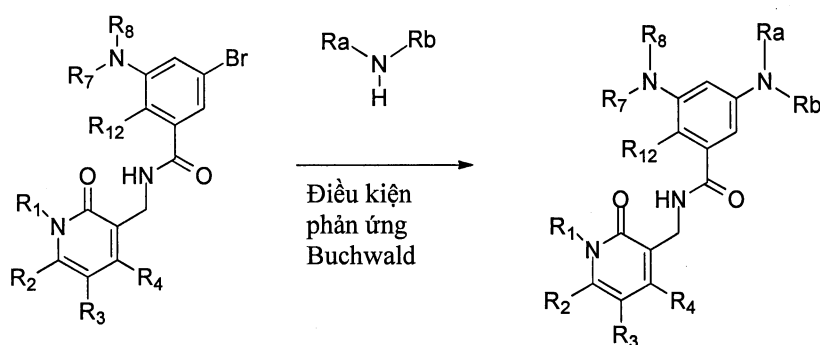


Trong quy trình khác, phần tử thể R_6 không thơm được gắn vào thông qua liên kết cacbon-cacbon có thể được điều chế bằng phản ứng thế khác của hợp chất nguyên tử brom trong đó $R_6 = \text{Br}$, tùy ý sau đó là sự cải biến thêm của nhóm R_6 được đưa vào. Ví dụ về phản ứng thế này bao gồm phản ứng nối với chất phản ứng kẽm chẳng hạn như phản ứng xyanat hóa và Negishi. Trong trường hợp của phản ứng xyanat hóa, hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ có thể được phản ứng với kẽm xyanua trong điều kiện phản ứng có chất xúc tác paladi tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất trong đó $R_6 = \text{CN}$. Nhóm xiano

trong hợp chất này có thể là đối tượng để cải biến thêm để tạo ra nhóm R_6 khác. Sự cải biến xyano này bao gồm i. khử thành amin mà có thể được biến đổi tiếp thành amit bằng cách axyl hóa hoặc alkyl hóa, ii. khử thành aldehyt mà có thể tham gia vào sự phản ứng amin hóa khử để tạo ra dẫn xuất tương ứng. Trong phản ứng Negishi, chất phản ứng alkyl kẽm mà có thể được điều chế từ alkyl iodua (ví dụ *N*-Boc-3-iodoazetidin) được nối vào hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi hoặc niken. Trong sản phẩm thu được, nhóm R_6 được đưa vào có thể được biến đổi thành nhóm thay thế bằng sự cải biến thêm của nhóm R_6 trong bước tiếp theo chẳng hạn như sự khử bảo vệ, amit sự tạo thành hoặc alkyl hóa.

Hợp chất có phần tử thế R_6 mà là amin được gắn vào thông qua liên kết nitơ-cacbon có thể được đưa vào bằng phản ứng nối Buchwald của các hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ sau đó là sự cải biến tùy ý của nhóm R_6 như minh họa trong Sơ đồ 4'. Trong phản ứng Buchwald, hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ được xử lý bằng amin bậc một hoặc bậc hai (ví dụ *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat) trong sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$) và bazơ (ví dụ xesi cacbonat) trong dung môi hữu cơ (ví dụ toluen) ở nhiệt độ cao. Sản phẩm nối Buchwald có thể tham gia vào sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R_6 thay thế. Sự cải biến này được lấy ví dụ là sự loại bỏ nhóm bảo vệ, phản ứng nối amit, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 4'



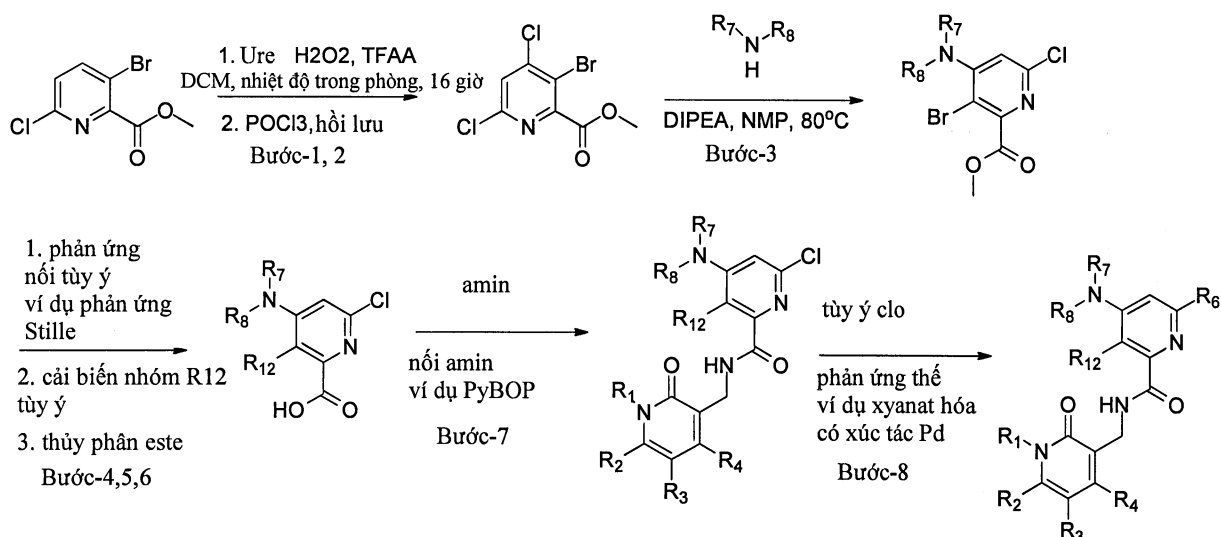
Hợp chất có phần tử thế R_6 mà là nhóm alkylthio được gắn vào thông qua liên kết lưu huỳnh-cacbon có thể được điều chế bằng phản ứng nối của các hợp chất trong đó $R_6 = \text{Br}$ với thiol trong sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ yếu (ví dụ DIPEA) trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ cao. Sản phẩm nối sulfua có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R_6 thay thế. Sự cải biến

này bao gồm phản ứng oxy hóa lưu huỳnh để tạo ra sulfoxit và sulfon, sự loại bỏ nhóm bảo vệ, phản ứng nối amit, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa.

Trong sự cải biến của phương pháp tổng hợp chung trong Sơ đồ 1', tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7 , sự cải biến hóa học thêm sau Bước 6 của Sơ đồ 1' có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amino được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

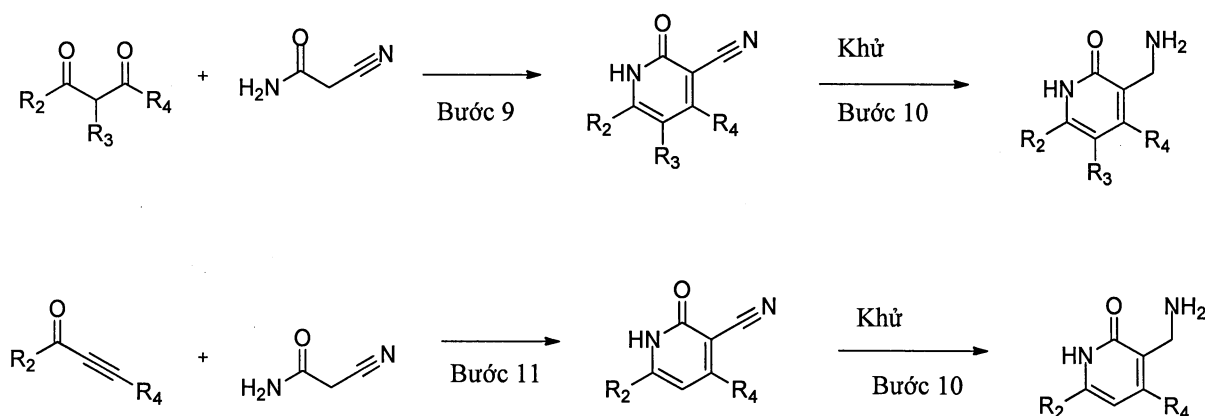
Sơ đồ 5' thể hiện phương pháp tổng hợp chung của hợp chất picolinamit. Bắt đầu từ sự oxy hóa metyl 3-bromo-6-clopicolinat thành N-oxit sau đó là sự clo hóa bằng phospho oxyclorua tạo ra metyl 3-bromo-4,6-điclopicolinat. Nhóm 4-clo có thể được thế chọn lọc bằng nhiều loại mono và dialkyl amin mà cũng có thể chứa nhóm chức chức năng hoặc được bảo vệ mà có thể được phơi bày ở giai đoạn sau. Nhóm 3-bromo có thể được giữ lại hoặc có thể tùy ý được biến đổi thành nhóm R_{12} thay thế bằng phản ứng thế thích hợp và sự cải biến nhóm chức khác. Phản ứng này bao gồm phản ứng nối được điều hòa bằng chất xúc tác paladi. Ví dụ nhóm 3-bromo có thể được biến đổi thành R_{12} = nhóm metyl bằng phản ứng Stille với tetrametyltin. Sự thủy phân este sau đó là sự nối amit bằng 3-(aminometyl)-pyridin-2-on thích hợp tạo ra hợp chất picolinamit trong đó R_6 là nhóm clo. Nhóm clo có thể tùy ý được biến đổi thành nhóm R_6 thay thế bằng phản ứng thế thích hợp trong bước cuối cùng hoặc theo cách khác trước sự thủy phân este ở Bước 6. Ví dụ về phản ứng thế này bao gồm phản ứng xyana hóa và amin hóa trực tiếp hoặc được điều hòa bằng chất xúc tác paladi. Hợp chất tương tự trong đó R_{12} là clo có thể được điều chế theo cách tương tự từ metyl 3,4,6-triclopyridin-2-carboxylat.

Sơ đồ 5'



Phương pháp tổng hợp chung của hợp chất trung gian 3-(aminometyl)-pyridin-2(1H)-on cho phản ứng nối amit từ Sơ đồ 1' được minh họa trong Sơ đồ 6'. Theo một phương pháp, diketon có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như piperidin axetat trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol để tạo ra xyanopyridon (Bước 9). Theo phương pháp khác, khi R_3 là H, alkynyl keton được thế thích hợp có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như piperidin axetat trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol để tạo ra xyanopyridon (Bước 11). Nhóm xiano có thể bị khử trong điều kiện thích hợp chẳng hạn như sự hydro hóa trong sự có mặt của niken Raney xúc tác trong dung môi phân cực chẳng hạn như amoni trong metanol để tạo ra amin (Bước 10).

Sơ đồ 6'

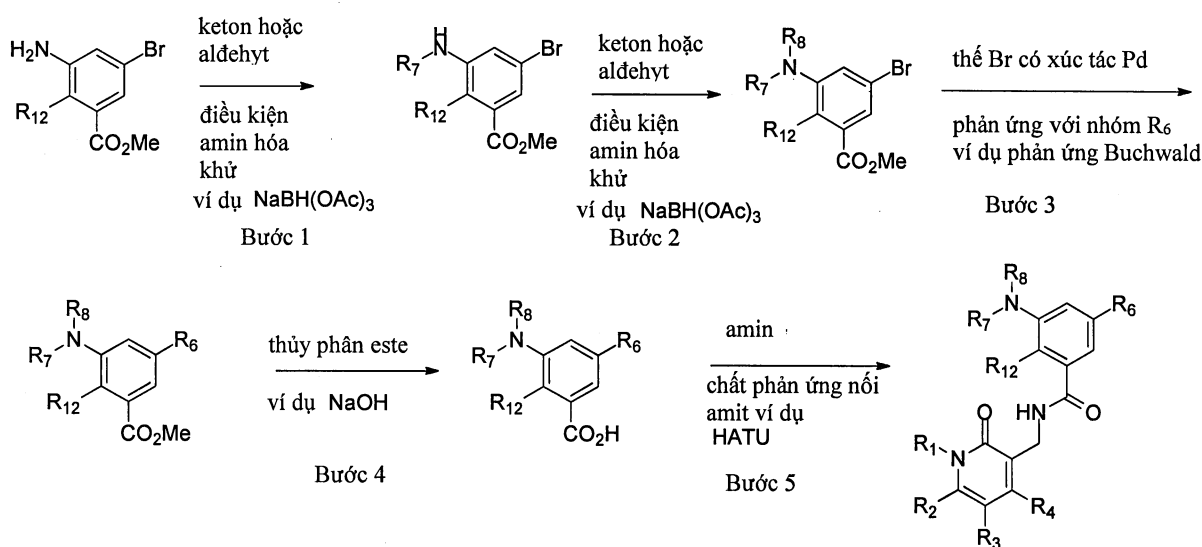


Ngoài ra, tùy thuộc vào bản chất của nhóm R_2 , R_3 , hoặc R_4 , sự cải biến hóa học thêm có thể được sử dụng để biến đổi mỗi nhóm này một cách độc lập thành phần

tử thế thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa, sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng nối xúc tác bằng paladi, phản ứng amin hóa khử, và phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 7' mô tả biến thể của con đường tổng hợp chung của Sơ đồ 1' dựa trên nguyên liệu methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 (phần tử thế là nhóm R_{12}). Nguyên liệu này đến lượt mình có thể được điều chế từ axit 3-nitro-benzoic được thế ở vị trí 2 mà có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa axit benzoic được thế ở vị trí 2. Do đó, sự brom hóa của axit 3-nitro-benzoic được thế ở vị trí 2 bằng chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imidazolidindion tạo ra axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2 thích hợp. Nhiều phương pháp este hóa và sau đó là phương pháp khử nhóm nitro sau đó có thể được tiến hành liên tục để điều chế nguyên liệu bắt đầu methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 từ axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2.

Sơ đồ 7'

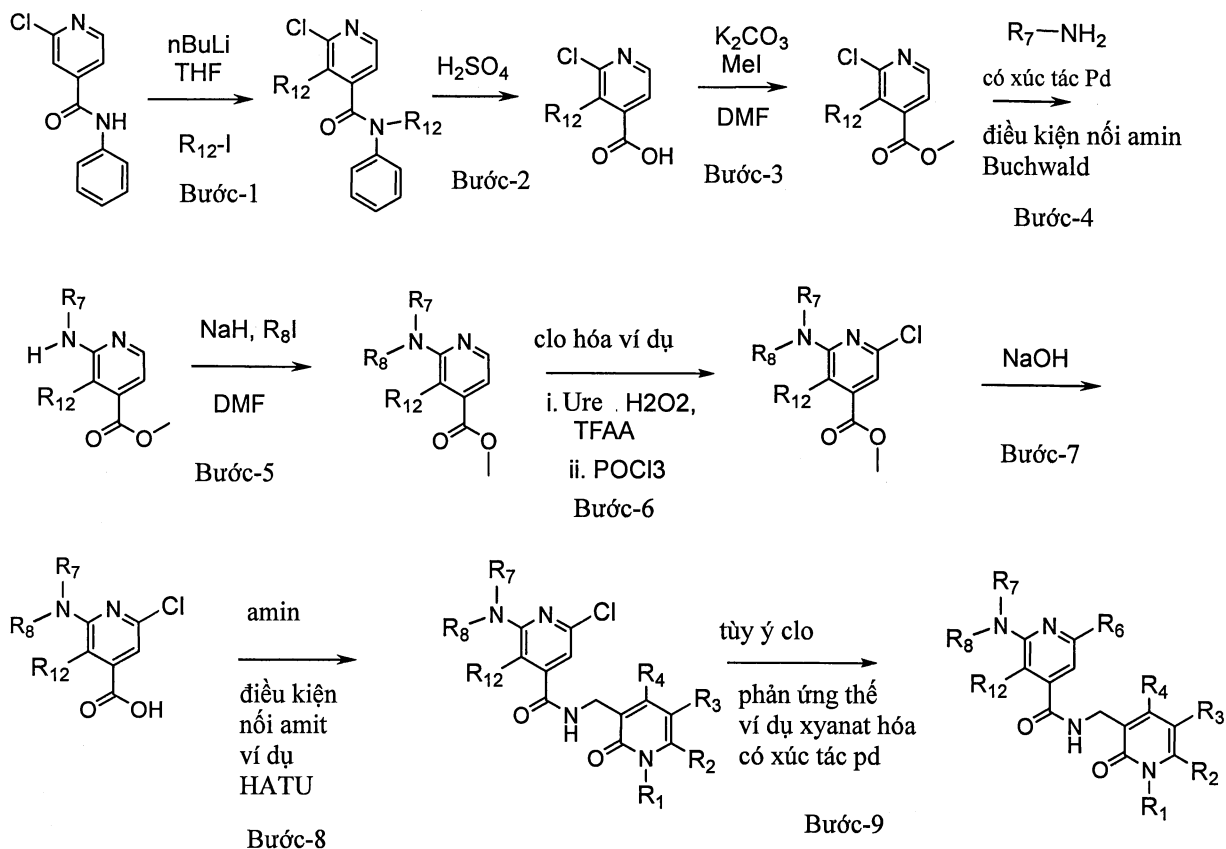


Như minh họa trong Sơ đồ 7' nhóm R_7 có thể được đưa vào từ methyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 trong Bước 1 bằng cách sử dụng sự amin hóa khử bằng R_7 -keton hoặc R_7 -aldehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Tương tự, nhóm R_8 có thể được đưa vào trong Bước 2 bằng cách amin hóa khử bằng R_8 -keton hoặc R_8 -aldehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Theo

cách khác, nhiều nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R_8 -LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển chẳng hạn như iot, với sự có mặt của bazơ yếu chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực chẳng hạn như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C . Trong Bước 3, nhóm R_6 không phải là brom có thể được đưa vào thông qua phản ứng nối xúc tác bằng paladi. Ví dụ về nhóm R_6 và các phương pháp đã được mô tả ở trên. Ví dụ, amin có thể được đưa vào bằng phản ứng Buchwald và nhóm chưa no có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki hoặc Sonogashiri. Phần tử thế R_6 có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa (ví dụ để no hóa nhóm chưa no), sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Trong Bước 4, gốc este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol. Trong Bước 5, axit có thể tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó 3-(aminometyl)-pyridin-2-on thích hợp được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7 , sự cải biến hóa học thêm sau Bước 5 của Sơ đồ 4' có thể được áp dụng để biến đổi phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amino được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

Sơ đồ 8' dưới đây mô tả phương pháp tổng hợp chung của isonicotinamit được thế hai lần 2-monoalkylamino và 2-đialkylamino-3,6 trong đó phần tử thế ở vị trí 3 tương ứng với R_{12} và phần tử thế ở vị trí 6 tương ứng với R_6 . Trong Bước 1, phần tử thế ở vị trí 3 có thể được đưa vào bằng phương pháp được mô tả bởi Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, bằng cách thế nguyên tử H bằng kim loại của 2-clo-isonicotinanilit bằng n-butyllithi sau đó là bẫy bằng alkyl iodua chẳng hạn như metyliodua hoặc aldehyt hoặc nhóm ưa điện tử khác.

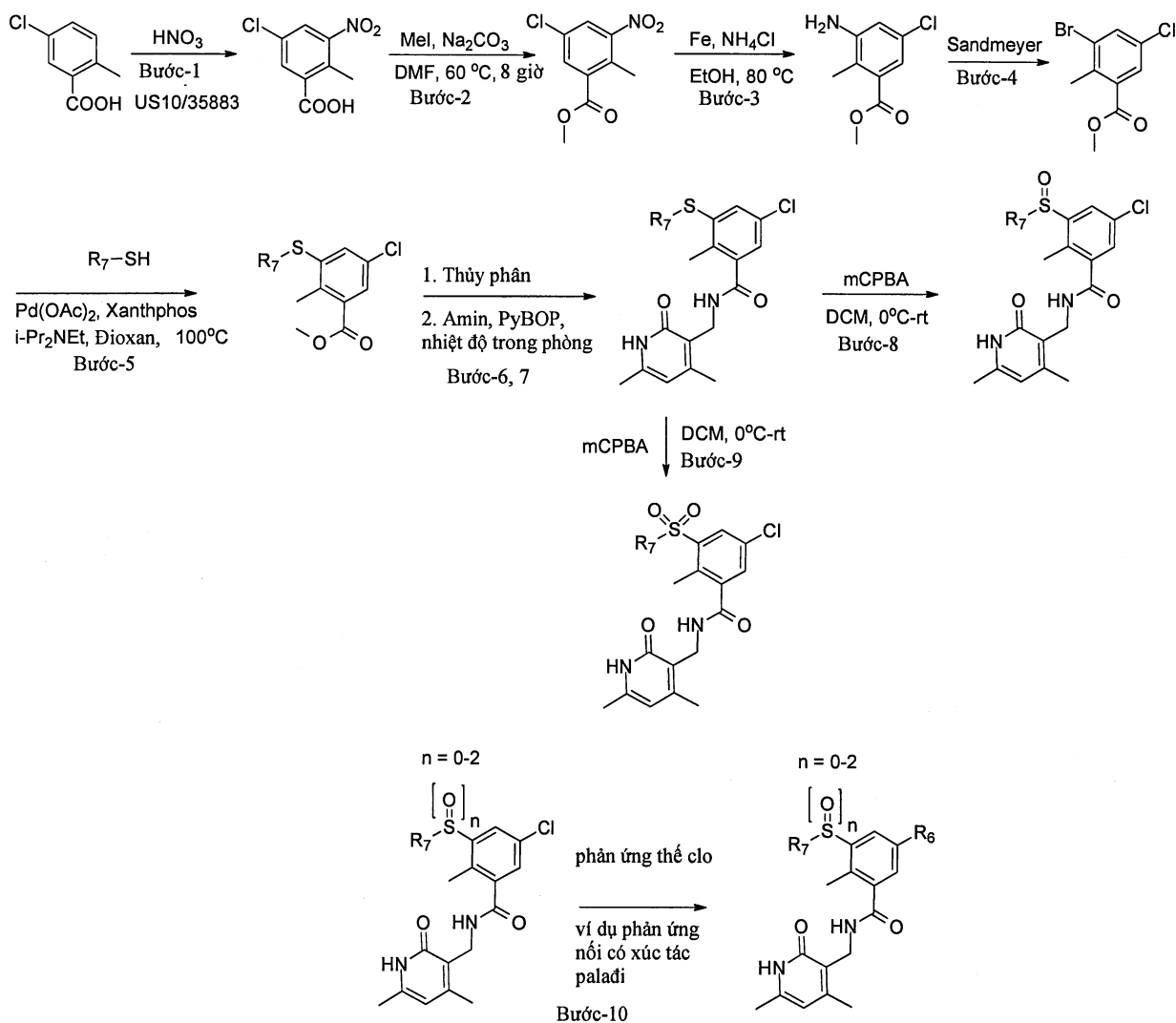
Sơ đồ 8'



Trong trường hợp mà việc bất chất phản ứng tạo ra phân tử thể có nhóm chức nhóm này có thể được che giấu hoặc được biến đổi thành nhóm chức khác tương thích với các bước hóa học tiếp theo. Trong Bước 2, sự thủy phân anilít amit trong điều kiện axit tiêu chuẩn có thể được thực hiện sau đó là tổng hợp methyl este trong điều kiện tiêu chuẩn, ví dụ, như được thể hiện với methyl iodua và bazơ tạo ra isonicotinát methyl được thế 2-clo-3 tương ứng. Trong Bước 4, nhóm alkylamino có thể được đưa vào bằng phản ứng nối Buchwald của R_7NH_2 monoalkylamin với isonicotinát methyl được thế 2-clo-3. Phản ứng này có tiền lệ tốt đối với nhiều loại hệ thống 2-clopyridin trong tài liệu hóa học. Trong Bước 5 tùy ý đối với hợp chất dialkylamino nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R_8 -keton hoặc R_8 -aldehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp chẳng hạn như natri xyanoborohydrua và axit xúc tác chẳng hạn như axit axetic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như metanol. Theo cách khác, nhiều nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng $\text{R}_8\text{-LG}$, trong đó LG là nhóm rời chuyển chẳng hạn như iot, trong sự có mặt của bazơ yếu chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực chẳng hạn như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 80°C . Trong Bước 6, sự oxy hóa thành N-oxit sau đó là sự clo hóa bằng phospho oxyclorua tạo ra isonicotinát được thế 6-clo-2-mono hoặc

đialkylamino-3 metyl. Trong Bước 7 gốc este có thể bị thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như etanol. Trong Bước 8, axit có thể tham gia vào phản ứng nối amit tiêu chuẩn sau đó 3-(aminometyl)-pyridin-2-on được thế thích hợp được bổ sung cùng với chất nối amit thích hợp chẳng hạn như PYBOP trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Trong Bước 9, nhóm clo có thể tùy ý được biến đổi thành nhóm R₆ thay thế bằng phản ứng thế thích hợp trong bước cuối cùng hoặc theo cách khác trước sự thủy phân este Bước 6. Ví dụ về phản ứng thế này bao gồm xyana hóa và phản ứng amin hóa trực tiếp hoặc được điều hòa bằng chất xúc tác paladi. Phần tử thế R₆ có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R₆ thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này có thể bao gồm sự hydro hóa (ví dụ để làm no hóa nhóm chưa no), sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R₇, bước cải biến hóa học thêm có thể được sử dụng để biến đổi phần tử thế R₇ thành phần tử thế R₇ thay thế. Ví dụ nhóm amino được bảo vệ chứa trong R₇ có thể tham gia vào phản ứng khử bảo vệ (ví dụ tách nhóm Boc) để tạo ra nhóm amino tự do. Nhóm amino tự do này có thể tham gia vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

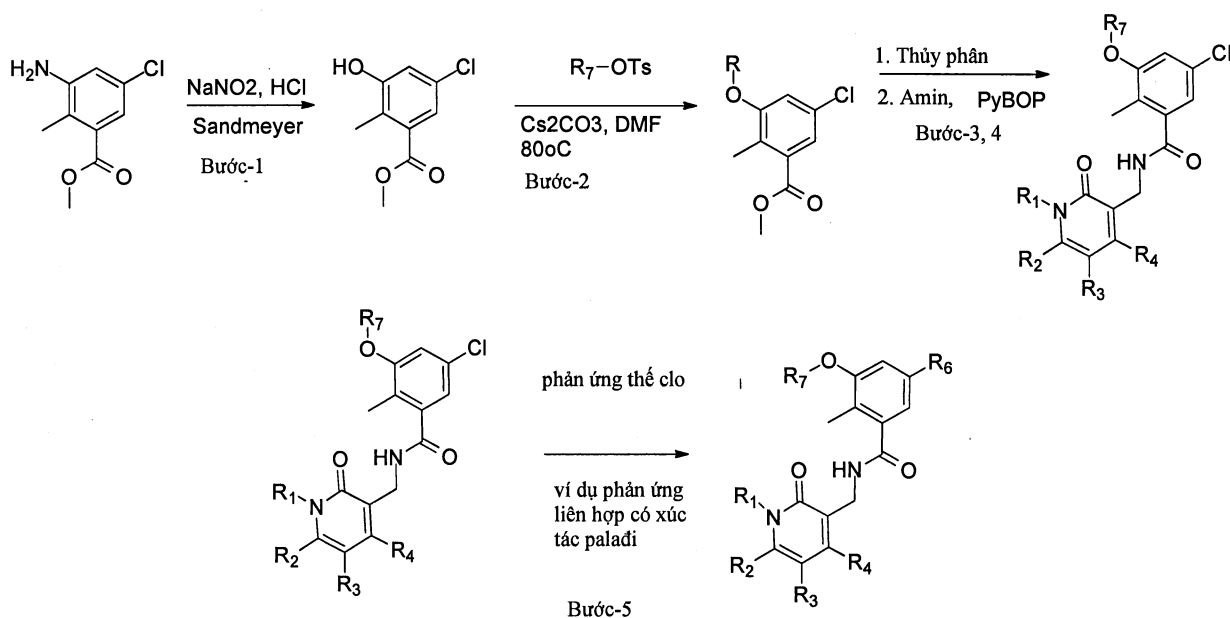
Sơ đồ 9'



Sơ đồ 9' mô tả phương pháp tổng hợp của chất tương tự benzen trong đó Z là nhóm sulfua, sulfoxit hoặc sulfon theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Bắt đầu bằng axit benzoic được thể chẳng hạn như axit 5-clo-2-metylbenzoic, nitrat hóa bằng cách sử dụng điều kiện tiêu chuẩn chẳng hạn như xử lý bằng H_2SO_4 đặc và HNO_3 đặc có thể tạo ra chất tương tự nitro. Sự este hóa của axit có thể đạt được bằng cách sử dụng chất alkyl hóa chẳng hạn như methyl iodua với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như natri cacbonat trong dung môi phân cực chẳng hạn như DMF. Nhóm nitro có thể bị khử bằng cách sử dụng điều kiện như sắt và amoni clorua trong dung môi protic chẳng hạn như etanol có gia nhiệt lên đến nhiệt độ chẳng hạn như 80°C . Anilin thu được có thể được biến đổi thành bromua bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer xử lý bằng CuBr_2 và t-butyl nitrit trong dung môi chẳng hạn như axetonitril. Việc nối có xúc tác paladi của thiol với bromua có thể đạt được bằng cách sử dụng nguồn paladi chẳng hạn như $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với phối tử chẳng hạn như Xantphos

với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như N,N-diisopropyl etylamin trong dung môi chẳng hạn như 1,4-dioxan tùy ý gia nhiệt đến nhiệt độ chẳng hạn như 100°C. Este có thể bị thủy phân bằng bazơ trong nước chẳng hạn như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được nối vào 3-(aminometyl)-pyridin-2-on được thể thích hợp (ví dụ 3-(amino methyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-on như minh họa trong Sơ đồ 9') bằng cách sử dụng điều kiện nối axit amin tiêu chuẩn chẳng hạn như PYBOP trong DMSO. Thioete thu được có thể được oxy hóa thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng bằng cách sử dụng chất tương đương thích hợp của chất oxy hóa chẳng hạn như m-CPBA trong dung môi chẳng hạn như DCM. Nhóm clo R₆ có thể được thay thế bằng nhóm R₆ thay thế trong Bước 10 bổ sung hoặc sau Bước 5 hoặc trước sự nối amit. Ví dụ về nhóm R₆ thay thế bao gồm phần tử thế mà có thể được kết hợp bằng cách sử dụng phương pháp nối paladi chẳng hạn như phản ứng Buchwald để tạo ra nhóm amin (ví dụ morpholino). Phần tử thế R₆ có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R₆ thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này bao gồm sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 10'



Sơ đồ 10' mô tả phương pháp tổng hợp của chất tương tự benzen được cải biến trong đó Z là nhóm ete theo con đường chung mà sử dụng ngành hóa học đã có từ lâu. Bắt đầu bằng anilin được thể chẳng hạn như methyl 3-amino-5-chloro-2-methylbenzoat, anilin có thể được biến đổi thành phenol bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer

chẳng hạn như xử lý bằng dung dịch NaNO_2 trong nước trong axit trong nước chẳng hạn như H_2SO_4 50%. Phenol có thể được alkyl hóa bằng cách sử dụng chất alkyl hóa chẳng hạn như tetrahydro-2H-pyran-4-yl 4-methylbenzensulfonat trong sự có mặt của bazơ thích hợp chẳng hạn như xesi cacbonat trong dung môi phân cực chẳng hạn như DMF tùy ý gia nhiệt đến nhiệt độ chẳng hạn như 80°C . Este có thể bị thủy phân bằng bazơ trong nước chẳng hạn như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được nối vào 3-(aminometyl)-pyridin-2-on được thể thích hợp bằng cách sử dụng điều kiện nối axit amin tiêu chuẩn chẳng hạn như PYBOP trong DMSO. Nhóm clo R_6 có thể được thay thế bằng nhóm R_6 thay thế trong Bước 5 bổ sung hoặc trước sự nối amit. Ví dụ về nhóm R_6 thay thế bao gồm phần tử thế mà có thể được kết hợp bằng cách sử dụng phương pháp nối paladi chẳng hạn như phản ứng Buchwald để tạo ra nhóm amin (ví dụ morpholino). Phần tử thế R_6 có thể là đối tượng cho sự cải biến thích hợp tiếp theo để tạo ra phần tử thế R_6 thay thế. Việc lấy mẫu đại diện của sự cải biến này bao gồm sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó là phản ứng nối amit bổ sung, phản ứng amin hóa khử hoặc alkyl hóa.

Hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2 hoặc thể đột biến của nó và, theo đó, theo một khía cạnh theo sáng chế, các hợp chất nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này là ứng viên để điều trị, hoặc ngăn chặn các tình trạng bệnh và bệnh nhất định. Sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị tình trạng bệnh và bệnh mà tiến trình của nó có thể bị ảnh hưởng bằng cách điều biến tình trạng methyl hóa của histon hoặc các protein khác, trong đó tình trạng methyl hóa này được điều hòa ít nhất một phần bởi hoạt tính của EZH2. Sự điều hòa của tình trạng methyl hóa của histon đến lượt mình có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của gen đích được hoạt hóa bởi sự methyl hóa, và/hoặc gen đích bị kìm hãm bởi sự methyl hóa. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần sự điều trị này, dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, chất đa hình, solvat, hoặc chất đồng phân lập thể được dùng của nó.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, sự mô tả bất kỳ về phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng hợp chất để tạo ra sự điều trị hoặc phòng ngừa này như được mô tả trong bản mô tả này, cũng như là việc sử dụng hợp chất để điều chế thuốc để điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng bệnh này. Sự điều trị bao gồm sự điều trị cho người hoặc động vật không phải người bao gồm động vật gặm nhấm và các mẫu bệnh khác.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của EZH2, cấu trúc dưới phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 mà xúc tác cho từ monometyl hóa đến trimetyl hóa của lysin 27 trên histon H3 (H3-K27) ở đối tượng cần chúng. Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư có biểu hiện EZH2 đột biến dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, trong đó (các) hợp chất này ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2, bằng cách đó điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm có u lympho dạng nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) của kiểu phụ giống tế bào B trung tâm mầm (GCB). Ví dụ, bệnh ung thư là u lympho, bệnh bạch cầu hoặc u melanin. Tốt hơn là, u lympho là u lympho không Hodgkin (NHL), u lympho dạng nang hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Theo cách khác, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính hoặc bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp.

Ví dụ, tình trạng bệnh tiền ung thư là hội chứng loạn sản tủy (MDS, trước đây gọi là tiền bệnh bạch cầu).

Ví dụ, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu.

(Các) hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính histon methyltransferaza của EZH2 hoặc đột biến của nó và, theo đó, sáng chế còn mô tả các phương pháp để điều trị tình trạng bệnh và bệnh mà tiến trình của nó có thể bị ảnh hưởng bằng cách điều biến tình trạng methyl hóa của histon hoặc các protein khác, trong đó tình trạng methyl hóa này được điều hòa ít nhất một phần bởi hoạt tính của EZH2. Theo một khía cạnh theo sáng chế, các hợp chất nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này là ứng viên để điều trị, hoặc ngăn chặn các tình trạng bệnh và bệnh nhất định. Sự điều hòa của tình trạng methyl hóa của histon đến lượt mình có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của gen đích được hoạt hóa bởi sự methyl hóa, và/hoặc gen đích bị kìm hãm bởi sự methyl hóa. Phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng cần sự điều trị này, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đối tượng” có thể dùng thay đổi với “đối tượng cần chúng”, cả hai thuật ngữ này dùng để chỉ đối tượng có rối loạn trong đó sự methyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng một phần vai trò, hoặc đối tượng có nguy cơ phát triển rối loạn này tăng lên tương đối với quần thể ở phạm vi rộng. “Đối

tượng” bao gồm động vật có vú. Động vật có vú có thể là, *ví dụ*, người hoặc động vật có vú không phải là người thích hợp, chẳng hạn như động vật linh trưởng, chuột nhắt, chuột, chó, mèo, bò, ngựa, dê, lạc đà, cừu hoặc lợn. Đối tượng cũng có thể là chim hoặc gà. Theo một phương án, động vật có vú là người. Đối tượng cần chúng có thể là người đã được chẩn đoán hoặc được xác định từ trước là mắc bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh tiền ung thư. Đối tượng cần chúng cũng có thể là người mắc (ví dụ, chịu đau đớn do) bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh tiền ung thư. Theo cách khác, đối tượng cần chúng có thể là người có nguy cơ phát triển rối loạn này tăng lên tương đối so với quần thể ở phạm vi rộng (*tức là*, đối tượng mà đã mắc phải sự phát triển rối loạn này tương đối so với quần thể ở phạm vi rộng). Đối tượng cần chúng có thể có tình trạng bệnh tiền ung thư. Đối tượng cần chúng có thể mắc bệnh ung thư chống chịu hoặc kháng (*tức là*, bệnh ung thư mà không đáp ứng hoặc chưa đáp ứng đối với sự điều trị). Đối tượng có thể là kháng khi bắt đầu sự điều trị hoặc có thể trở nên kháng trong quá trình điều trị. Theo một số phương án, đối tượng cần chúng bị tái phát ung thư sau khi thuyên giảm dựa trên liệu pháp gần nhất. Theo một số phương án, đối tượng cần chúng tiếp nhận và thất bại tất cả các liệu pháp hữu hiệu đã biết đối với sự điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, đối tượng cần chúng tiếp nhận ít nhất một liệu pháp trước. Theo phương án được ưu tiên, đối tượng mắc bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh ung thư. Ví dụ, bệnh ung thư là u lympho, bệnh bạch cầu, u melanin, hoặc sacôm cơ vân. Tốt hơn là, u lympho là u lympho không Hodgkin, u lympho dạng nang hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Theo cách khác, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (CML). Tình trạng bệnh tiền ung thư là hội chứng loạn sản tủy (MDS, trước đây gọi là tiền bệnh bạch cầu).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “sự điều trị” hoặc “điều trị” mô tả sự quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích chiến đấu với bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn và bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, chất đa hình hoặc solvat được dùng của nó, để làm nhẹ bớt các triệu chứng hoặc biến chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, hoặc để loại trừ bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ “điều trị” có thể cũng bao gồm sự điều trị tế bào *in vitro* hoặc mẫu động vật.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, chất đa hình hoặc solvat được dùng của nó, có thể hoặc cũng có thể được sử dụng để ngăn chặn bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn

liên quan, hoặc được sử dụng để xác định ứng viên thích hợp cho mục đích này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc ngăn chặn,” “ngăn chặn,” hoặc “bảo vệ chống lại” mô tả việc làm giảm hoặc loại trừ sự khởi phát của các triệu chứng hoặc biến chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn này.

Đột biến điểm của gen EZH2 ở gốc axit amin đơn lẻ (ví dụ, Y641, A677, và A687) của EZH2 đã được báo cáo là có liên quan đến u lympho. Các ví dụ khác về đột biến EZH2 và các phương pháp phát hiện đột biến và các phương pháp điều trị rối loạn kết hợp đột biến được mô tả trong tài liệu, ví dụ, công bố đơn sáng chế Mỹ số US 20130040906.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể tham khảo đến tài liệu tham khảo chung về mô tả chi tiết của các kỹ thuật đã biết được bàn luận trong bản mô tả này hoặc các kỹ thuật tương đương. Các tài liệu này bao gồm Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Tất nhiên, các tài liệu này cũng có thể được tham khảo đến khi tạo ra hoặc sử dụng khía cạnh của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “liệu pháp kết hợp” hoặc “đồng liệu pháp” bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, chất đa hình hoặc solvat được dùng của nó, và ít nhất một chất thứ hai dưới dạng một phần của chế độ điều trị cụ thể được dự định để tạo ra tác dụng có lợi từ tác động phối hợp của các chất trị liệu này. Tác dụng có lợi của sự kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tác động phối hợp được động học hoặc được lực học bắt nguồn từ sự kết hợp của các chất trị liệu.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có Công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

“Dược phẩm” là chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án, dược phẩm là ở dạng khối hoặc ở dạng liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ trong số nhiều dạng, bao gồm, ví dụ, viên nang, túi dùng qua đường tĩnh mạch (IV), viên nén, bơm đơn lẻ trên dụng cụ để xông

sol khí hoặc lợ. Lượng của thành phần hoạt tính (*ví dụ*, chế phẩm của hợp chất được bọc lợ hoặc muối, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó) trong liều đơn vị của được phẩm là lượng hữu hiệu và thay đổi theo sự điều trị cụ thể tham gia vào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng đôi khi cần phải tạo ra các thay đổi thông thường đối với liều lượng tùy thuộc vào tuổi và tình trạng bệnh của bệnh nhân. Liều lượng cũng sẽ phụ thuộc vào đường dùng. Nhiều đường dùng được dự định, bao gồm đường miệng, phổi, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, qua da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, xông, má, dưới lưỡi, trong màng phổi, trong vỏ, trong mũi, và đường tương tự. Dạng liều lượng để dùng tại chỗ hoặc qua da của hợp chất theo sáng chế bao gồm bột, khí dung, thuốc mỡ, hồ bột, kem, thuốc xức, gel, dung dịch, miếng đắp và thuốc xông. Theo một phương án, hoạt chất được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang được dụng, và với chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ khi cần thiết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ “được dụng” dùng để chỉ các hợp chất, anion, cation, nguyên liệu, chế phẩm, chất mang, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi của đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng để tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích thích, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

“Tá được dụng” dùng để chỉ tá được mà hữu dụng trong việc điều chế được phẩm mà nhìn chung là an toàn, không độc và không có tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hay mặt khác, và bao gồm tá được mà chấp nhận được để sử dụng cho thú y cũng như là sử dụng làm được phẩm cho người. “Tá được dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và hơn một tá được như vậy.

Dược phẩm theo sáng chế được tạo chế phẩm để tương thích với đường dùng được dự định của nó. Ví dụ về đường dùng bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa, *ví dụ*, trong tĩnh mạch, trong chân bì, dưới da, qua miệng (*ví dụ*, xông), qua da (tại chỗ), và qua niêm mạc. Dung dịch hoặc huyền phù được sử dụng để dùng ngoài đường tiêu hóa, trong chân bì, hoặc dưới da có thể bao gồm các thành phần sau đây: chất pha loãng tiệt trùng chẳng hạn như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu không bay hơi, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; chất kháng khuẩn chẳng hạn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; chất chống oxy

hóa chẳng hạn như axit ascorbic hoặc natri bisulfite; chất tạo chelat chẳng hạn như axit etylenđiamintetraaxetic; chất đệm chẳng hạn như axetat, xitrat hoặc phosphat, và chất điều chỉnh trương lực chẳng hạn như natri clorua hoặc dextroza. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng axit hoặc bazơ, chẳng hạn như axit clohydric hoặc natri hydroxit. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bọc trong ampun, xy lanh dùng một lần hoặc lọ đa liều làm bằng thủy tinh hoặc chất dẻo.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng theo nhiều phương pháp đã biết hiện đang được sử dụng để hóa trị liệu. Ví dụ, để điều trị bệnh ung thư, hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm trực tiếp vào khối u, tiêm vào dòng máu hoặc khoang cơ thể hoặc dùng qua đường miệng hoặc dùng qua da bằng miếng đắp. Liều được chọn phải đủ để tạo ra sự điều trị hiệu quả nhưng không quá cao để gây ra tác dụng phụ không chấp nhận được. Trạng thái của tình trạng bệnh (ví dụ, bệnh ung thư, bệnh tiền ung thư, và bệnh tương tự) và sức khỏe của bệnh nhân tốt hơn là được theo dõi chặt chẽ trong thời gian điều trị hoặc trong khoảng thời gian hợp lý sau khi điều trị.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị”, như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ lượng của dược chất để điều trị, cải thiện, hoặc ngăn chặn bệnh hoặc tình trạng bệnh đã được xác định, hoặc để biểu lộ tác dụng trị liệu hoặc ức chế có thể phát hiện được. Tác dụng này có thể được phát hiện bằng phương pháp thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Lượng hữu hiệu chính xác đối với đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng, kích thước, và sức khỏe của đối tượng; bản chất và phạm vi của tình trạng bệnh; và trị liệu hoặc sự kết hợp trị liệu được chọn để dùng. Lượng hữu hiệu để điều trị đối với tình huống nhất định có thể được xác định bằng thí nghiệm thông thường thuộc kỹ năng và đánh giá của thầy thuốc. Theo khía cạnh được ưu tiên, bệnh hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị là bệnh ung thư. Theo một khía cạnh khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị là rối loạn tăng sinh tế bào.

Đối với hợp chất bất kỳ, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được ước lượng ban đầu trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ví dụ, của tế bào khối u, hoặc trong mẫu động vật, thường là chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chó, hoặc lợn. Mẫu động vật cũng có thể được sử dụng để xác định giới hạn nồng độ thích hợp và đường dùng. Sau đó, thông tin này có thể được sử dụng để xác định liều và đường dùng hữu dụng để dùng ở người. Hiệu quả điều trị/phòng ngừa và độ độc (độc tính) có thể được xác định bằng

quy trình được tiêu chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm, *ví dụ*, ED₅₀ (liều hữu hiệu để điều trị cho 50% của quần thể) và LD₅₀ (liều gây chết cho 50% của quần thể). Tỷ lệ liều giữ tác dụng gây độc và trị liệu là chỉ số trị liệu, và nó có thể được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ, LD₅₀/ED₅₀. Dược phẩm mà biểu hiện chỉ số trị liệu lớn được ưu tiên. Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn này tùy thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng, sự nhạy cảm của bệnh nhân, và đường dùng.

Liều lượng và việc sử dụng được điều chỉnh để tạo ra hàm lượng đủ của (các) hoạt chất hoặc để duy trì tác dụng mong muốn. Các yếu tố mà có thể kể đến bao gồm độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, sức khỏe chung của đối tượng, tuổi, thể trọng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn, thời gian và tần suất của việc sử dụng, (các) sự kết hợp thuốc, độ nhạy phản ứng, và độ dung chịu/ đáp ứng đối với liệu pháp. Dược phẩm tác dụng lâu có thể được dùng 3 đến 4 ngày một lần, hằng tuần, hoặc hai tuần một lần tùy thuộc vào thời gian bán hủy và tốc độ thanh thải của chế phẩm cụ thể.

Dược phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương thức mà nhìn chung là đã biết, *ví dụ*, bằng quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền thành bột mịn, nhũ tương hóa, bao gói, sấy, hoặc làm khô lạnh thông thường. Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm theo phương thức thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng chứa tá dược và/hoặc chất phụ trợ mà làm thuận tiện cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm mà có thể được sử dụng làm thuốc. Tất nhiên, chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng để tiêm bao gồm dung dịch nước tiệt trùng (mà hòa tan trong nước) hoặc chất phân tán và bột tiệt trùng để điều chế tùy ứng dụng dịch hoặc chất phân tán tiêm được tiệt trùng. Đối với việc sử dụng trong tĩnh mạch, chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước hãm khuẩn, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) hoặc nước muối đệm phosphat (PBS). Trong tất cả các trường hợp, dược phẩm phải tiệt trùng và nên là dịch lỏng ở mức độ mà có khả năng bơm dễ dàng. Nó phải ổn định trong điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản chống lại hoạt động tạp nhiễm vi sinh vật chẳng hạn như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán bao gồm, *ví dụ*, nước, etanol, polyol (*ví dụ*, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng phù hợp có thể được duy trì, *ví dụ*, bằng cách sử dụng lớp bao chẳng hạn như lexitin, bằng cách duy trì kích thước hạt cần thiết

trong trường hợp của chất phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn chặn hoạt động của vi sinh vật có thể đạt được bằng nhiều chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và nhóm tương tự. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức chẳng hạn như manitol và sorbitol, và natri clorua trong dược phẩm. Sự hấp thụ kéo dài của các chế phẩm tiêm được có thể được thực hiện bằng cách bao gồm trong dược phẩm chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, alumin monostearat và gelatin.

Dung dịch tiêm tiệt trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hoạt chất trong lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với một thành phần hoặc sự kết hợp của các thành phần được liệt kê ở trên, như đòi hỏi, sau đó là sự lọc tiệt trùng. Thông thường, chất phân tán được điều chế bằng cách kết hợp hoạt chất vào tá dược lỏng tiệt trùng mà chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác được yêu cầu từ các thành phần được liệt kê ở trên. Trong trường hợp của bột tiệt trùng để điều chế dung dịch tiêm tiệt trùng, các phương pháp điều chế là làm khô trong chân không và làm đông khô mà tạo ra bột của thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ dung dịch đã được lọc tiệt trùng từ trước của chúng.

Các chế phẩm dùng qua đường miệng thường bao gồm chất pha loãng trợ hoặc chất mang dược dụng ăn được. Chúng có thể được bọc trong viên nang gelatin hoặc được nén thành viên nén. Nhằm mục đích việc sử dụng để trị liệu qua đường miệng, hoạt chất có thể được kết hợp với tá dược và được sử dụng ở dạng viên nén, viên ngậm dẹp, hoặc viên nang. Các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng để sử dụng làm thuốc sát trùng để súc miệng, trong đó hợp chất trong chất mang lỏng đường dùng qua đường miệng và được súc và được nhổ ra hoặc được nuốt vào. Chất liên kết tương thích làm dược phẩm, và/hoặc nguyên liệu phụ gia có thể được bao gồm làm một phần của dược phẩm. Viên nén, viên tròn, viên nang, viên ngậm dẹp và thuốc tương tự có thể chứa thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau đây, hoặc hợp chất có bản chất tương tự: chất liên kết chẳng hạn như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacan hoặc gelatin; tá dược chẳng hạn như tinh bột hoặc lactoza, chất gây rã chẳng hạn như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat hoặc Sterotes; chất làm trượt chẳng hạn như silic

điôxit keo; chất làm ngọt chẳng hạn như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương vị chẳng hạn như bạc hà, metyl salixylat, hoặc hương cam.

Để dùng bằng cách xông, hợp chất được phân phối ở dạng phun sol khí từ vật chứa nén hoặc ống định lượng, mà chứa chất đẩy thích hợp, *ví dụ*, khí chẳng hạn như cacbon đioxit, hoặc ống phun.

Việc sử dụng toàn thân cũng có thể là bằng phương thức qua niêm mạc hoặc qua da. Để sử dụng qua niêm mạc hoặc qua da, chất thấm thích hợp đối với hàng rào cần phải thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Chất thấm này thường là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm, ví dụ, để sử dụng qua niêm mạc, chất tẩy rửa, muối mật, và dẫn xuất axit fusidic. Việc sử dụng qua niêm mạc có thể được thực hiện thông qua việc sử dụng khí dung qua mũi hoặc thuốc đạn. Đối với việc sử dụng qua da, hoạt chất được tạo chế phẩm thành thuốc mỡ, dầu cao, gel, hoặc kem như thường đã biết trong lĩnh vực.

Hoạt chất có thể được điều chế với chất mang được dụng mà sẽ bảo vệ hợp chất chống lại sự bài tiết nhanh khỏi cơ thể, chẳng hạn như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm mô cấy và hệ phân phối thuốc được vi bọc. Polyme tương hợp sinh học, có thể thoái biến sinh học (có thể được vi sinh vật phân hủy) có thể được sử dụng, chẳng hạn như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Các phương pháp điều chế chế phẩm này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nguyên liệu cũng có thể mua được trên thị trường của hãng Alza Corporation và Nova Pharmaceuticals, Inc. Huyền phù liposom (bao gồm liposom nhắm đích vào tế bào bị nhiễm với các kháng thể đơn dòng chống lại kháng nguyên virus) cũng có thể được sử dụng làm chất mang được dụng. Chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, như mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 4,522,811.

Điều đặc biệt có lợi là tạo chế phẩm cho các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và có liều lượng đồng đều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý phù hợp làm liều đơn vị đối với đối tượng cần được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang được yêu cầu. Mô tả về dạng liều đơn vị theo sáng chế

được quy định bởi và phụ thuộc trực tiếp vào các tính chất duy nhất của hoạt chất và tác dụng trị liệu cụ thể cần đạt được.

Trong ứng dụng trị liệu, liều lượng của dược phẩm được sử dụng theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào chất, tuổi, thể trọng, và tình trạng bệnh lâm sàng của bệnh nhân tiếp nhận, và kinh nghiệm và sự đánh giá của bác sĩ hoặc người thực hành áp dụng liệu pháp, trong số các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều lượng được chọn. Thông thường, liều lượng phải đủ để mang lại sự làm chậm, và tốt hơn là làm thoái lui, sự phát triển của khối u và cũng tốt hơn là gây ra sự thoái lui hoàn toàn của bệnh ung thư. Liều có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 5000 mg/kg mỗi ngày. Theo các khía cạnh được ưu tiên, liều có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/kg mỗi ngày đến khoảng 1000 mg/kg mỗi ngày. Theo một khía cạnh, liều sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 50 g/ngày; từ khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 25 g/ngày; từ khoảng 0,1 mg/ngày đến khoảng 10 g/ngày; từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 3 g/ngày; hoặc từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 1 g/ngày, ở liều đơn lẻ, rời rạc, hoặc liên tục (mà liều có thể được điều chỉnh đối với thể trọng của bệnh nhân theo kg, diện tích bề mặt cơ thể theo m², và tuổi theo năm). Lượng hữu hiệu của dược chất là lượng mà tạo ra sự cải thiện có thể nhận ra được một cách khách quan như được nhận ra bởi thầy thuốc hoặc người theo dõi đủ khả năng khác. Ví dụ, sự thoái lui của khối u ở bệnh nhân có thể được đo tham chiếu đến đường kính của khối u. Sự giảm đường kính của khối u cho thấy sự thoái lui. Sự thoái lui cũng được chỉ ra bởi sự thất bại của khối u trong việc tái phát sau khi ngừng điều trị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “kiểu hữu hiệu liều lượng” dùng để chỉ lượng hoạt chất để tạo ra tác dụng sinh học mong muốn ở đối tượng hoặc tế bào.

Dược phẩm có thể được đựng trong vật chứa, gói, hoặc ống định lượng cùng với hướng dẫn sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế có khả năng tiếp tục tạo ra muối. Tất cả các dạng này cũng thuộc phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “muối dược dụng” dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối axit khoáng hoặc hữu cơ của gốc bazơ chẳng hạn như amin, muối kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit chẳng hạn như axit carboxylic, và chất tương tự. Muối dược dụng

bao gồm các muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, muối không độc thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối có nguồn gốc từ axit vô cơ và hữu cơ được chọn từ axit 2-axetoxybenzoic, axit 2-hydroxyetan sulfonic, axit axetic, axit ascorbic, axit benzen sulfonic, axit benzoic, axit bicarbonic, axit cacbonic, axit citric, axit edetic, axit etan disulfonic, axit 1,2-etan sulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit glycollyarsanilic, axit hexylresorcinic, axit hydrabamic, axit hydrobromic, axit hydrocloric, axit hydroiodic, axit hydroxymaleic, axit hydroxynaphtoic, axit isethionic, axit lactic, axit lactobionic, axit lauryl sulfonic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metan sulfonic, axit napsylic, axit nitric, axit oxalic, axit pamoic, axit pantothenic, axit phenylaxetic, axit phosphoric, axit polygalacturonic, axit propionic, axit salixylic, axit stearic, axit subaxetic, axit succinic, axit sulfamic, axit sulfanilic, axit sulfuric, axit tanic, axit tartaric, axit toluen sulfonic, và các axit amin thường xuất hiện, ví dụ, glyxin, alanin, phenylalanin, arginin, v.v..

Ví dụ khác về muối được dụng bao gồm axit hexanoic, axit xyclopentan propionic, axit pyruvic, axit malonic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit muconic, và chất tương tự. Sáng chế cũng bao hàm muối được tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion alumin; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ chẳng hạn như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, N-metylglucamin, và chất tương tự. Ở dạng muối, cần hiểu rằng tỷ lệ của hợp chất với cation hoặc anion của muối có thể là 1:1, hoặc tỷ lệ bất kỳ không phải là 1:1, ví dụ, 3:1, 2:1, 1:2, hoặc 1:3.

Cần hiểu rằng tất cả các lần viện dẫn đến muối được dụng bao gồm dạng cộng dung môi (solvat) hoặc dạng tinh thể (dạng đa hình) như đã được xác định trong bản mô tả này, của cùng mỗi đó.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng este, ví dụ, este được dụng. Ví dụ, nhóm chức axit carboxylic trong hợp chất có thể được biến đổi thành este tương ứng của nó, ví dụ, metyl, etyl hoặc este khác. Ngoài ra, nhóm rượu

trong hợp chất có thể được biến đổi thành este tương ứng của nó, ví dụ, axetat, propionat hoặc este khác.

Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, được dùng qua đường miệng, qua mũi, qua da, phổi, xông, qua má, dưới lưỡi, trong màng bụng, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, qua trực tràng, trong màng phổi, trong vỏ và ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án, hợp chất được dùng qua đường miệng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra các ưu điểm của đường dùng nhất định.

Chế độ liều lượng sử dụng hợp chất được chọn tùy theo nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, tuổi, thể trọng, giới tính và điều kiện sức khỏe của bệnh nhân; độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được điều trị; đường dùng; chức năng gan và thận của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối của nó được sử dụng. Bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng hữu hiệu của thuốc cần để ngăn chặn, đảo ngược, hoặc kìm hãm tiến trình của tình trạng bệnh.

Các kỹ thuật tạo chế phẩm và việc sử dụng hợp chất được bộc lộ theo sáng chế có thể được tìm thấy trong tài liệu Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Theo một phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và muối được dụng của nó, được sử dụng trong dược phẩm kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Chất mang được dụng thích hợp bao gồm chất độn rắn trơ hoặc chất pha loãng và dung dịch trong nước hoặc hữu cơ tiệt trùng. Hợp chất sẽ có mặt trong dược phẩm này với lượng đủ để tạo ra lượng liều lượng mong muốn trong giới hạn được mô tả trong bản mô tả này.

Tất cả các tỷ lệ phần trăm và tỷ lệ được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, là theo khối lượng. Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ rõ ràng nhờ các ví dụ khác nhau. Các ví dụ được nêu minh họa các thành phần khác nhau và phương pháp hữu dụng để thực hiện sáng chế. Các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Dựa trên bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định và sử dụng các thành phần và phương pháp khác hữu dụng để thực hiện sáng chế.

Trong sơ đồ tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất có thể được vẽ với một cấu hình cụ thể cho đơn giản. Cấu hình cụ thể này không được hiểu là làm giới hạn sáng chế ở một chất đồng phân này hoặc chất đồng phân khác, tautome, đồng

phân vị trí hoặc chất đồng phân lập thể, không loại trừ hỗn hợp của các chất đồng phân, tautome, đồng phân vị trí hoặc chất đồng phân lập thể; tuy nhiên, cần hiểu rằng chất đồng phân, tautome, đồng phân vị trí hoặc chất đồng phân lập thể nhất định có thể có mức độ hoạt tính cao hơn so với chất đồng phân, tautome, đồng phân vị trí hoặc chất đồng phân lập thể khác.

Hợp chất được thiết kế, được chọn và/hoặc được tối ưu hóa bằng các phương pháp được mô tả ở trên, khi được sản xuất, có thể được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng nhiều thử nghiệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để xác định liệu hợp chất có hoạt tính sinh học hay không. Ví dụ, phân tử có thể được xác định đặc điểm bằng thử nghiệm thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thử nghiệm được mô tả dưới đây, để xác định xem chúng có hoạt tính, hoạt tính liên kết và/hoặc độ đặc hiệu liên kết được dự đoán hay không.

Hơn nữa, sàng lọc lưu lượng cao có thể được sử dụng để tăng tốc phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm này. Kết quả là, có thể sàng lọc nhanh phân tử được mô tả trong bản mô tả này về hoạt tính, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực. Các phương pháp chung đối với bước thực hiện sàng lọc lưu lượng cao được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; và bằng sáng chế Mỹ số 5,763,263. Thử nghiệm lưu lượng cao có thể sử dụng một hoặc nhiều các kỹ thuật thử nghiệm khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kỹ thuật được mô tả dưới đây.

Tất cả các tài liệu công bố và tài liệu sáng chế được viện dẫn trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tham khảo khi mỗi tài liệu công bố hoặc tài liệu này được chỉ ra cụ thể và riêng biệt để tham khảo. Việc viện dẫn đến các tài liệu công bố và tài liệu sáng chế không được dự định là sự công nhận rằng tài liệu bất kỳ là tình trạng kỹ thuật thích đáng, cũng như rằng tài liệu bất kỳ không tạo thành sự công nhận bất kỳ về nội dung hoặc ngày của nó. Sáng chế sẽ được mô tả bằng cách mô tả bằng văn bản, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng sáng chế có thể được thực hiện theo nhiều phương án và rằng phần mô tả trên đây và các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 Tổng hợp hợp chất theo sáng chế

Thí nghiệm chung

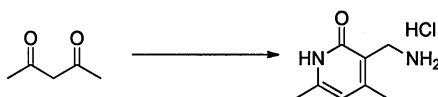
NMR

Chụp phổ ^1H -NMR bằng cách sử dụng CDCl_3 trừ khi có chỉ dẫn khác và ghi dữ liệu ở 400 hoặc 500 MHz bằng cách sử dụng thiết bị nam châm (500 MHz) thiết bị Varian hoặc Oxford. Tính đa bội được biểu thị là s=vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch tư, quint = vạch năm, sxt = vạch sáu, m = vạch bội, dd =vạch đôi của vạch đôi, dt = vạch đôi của vạch ba; br biểu thị tín hiệu rộng.

LCMS và HPLC

Khối: Waters Acquity Ultra Performance LC. HPLC: Phân tích sản phẩm bằng Shimadzu SPD-20A với cột 150 x 4,5mm YMC ODS-M80 hoặc cột 150 x 4,6mm YMC-Pack Pro C18 ở tốc độ 1,0 ml/phút. Pha động là $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}=3:2$ (chứa 0,3% SDS và 0,05% H_3PO_4). Tinh chế sản phẩm bằng HPLC/MS ($\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ chứa 0,1 % amoni hydroxit) bằng cách sử dụng Waters AutoPurification System với 3100 Mass Detector.

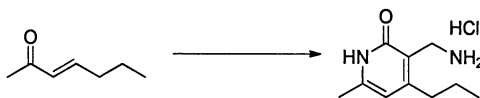
Muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihydropyridin-2-on



Bổ sung K_2CO_3 (4,00 g, 28,9 mmol) vào dung dịch chứa 2-xyanoaxetamit (8.40 g, 100 mmol) và axetylaxeton (10,0 g, 100 mmol) trong H_2O (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Sau đó, lọc chất rắn kết tủa bằng phễu Buchner, rửa bằng H_2O lạnh đá, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra 4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-carbonitril (13,5 g, hiệu suất 91%).

Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 10% (19 g) vào dung dịch chứa 4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-carbonitril (10,0 g, 67,5 mmol) trong MeOH (1,50 l) và HCl đặc (30 ml) dưới khí quyển N_2 . Thay thế khí N_2 bằng khí H_2 và khuấy hỗn hợp trong thời gian 26 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển hydro. Thay thế khí H_2 bằng khí N_2 . Lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng MeOH và cô. Nghiền phần cặn thành bột bằng EtOH , thu gom bằng phễu Buchner, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (11,5 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ phần triệu 11,86 (brs, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

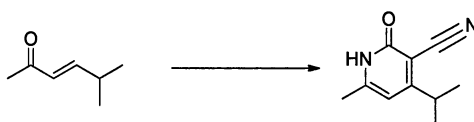
Muối HCl 3-(aminometyl)-6-metyl-4-propyl-1,2-dihiđropyridin-2-on



Bổ sung (3E)-3-hepten-2-on (20,0 g, 178 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa *t*-BuOK (20,0 g, 179 mmol) và xyanoaxetamit (16,5 g, 196 mmol) trong DMSO (300 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 30 phút và sau đó bổ sung thêm *t*-BuOK (60,0 g, 712 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Đặt hỗn hợp phản ứng dưới khí quyển oxy và khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau đó, sục cồn hợp phản ứng bằng argon và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Pha loãng hỗn hợp bằng HCl trong nước và thu gom chất kết tủa thu được. Rửa chất rắn bằng nước và làm khô để tạo ra 6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (15,0 g, 47%).

Bổ sung Pd(OH)₂ (15,0 g) vào dung dịch có khuấy chứa 6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (15,0 g, 85,1 mmol) trong metanol (600 ml) và HCl đặc (15 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 48 giờ dưới khí quyển H₂. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô phần lọc trong chân không. Bổ sung ethanol vào phần cặn, thu gom chất kết tủa thu được và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (13,0 g, 60%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 11,86 (br. s., 1H), 6,00 (s, 1H), 3,78 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (sxt, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril



Bổ sung 5-metyl-3-hexen-2-on (50,0 ml, 379 mmol) vào dung dịch chứa 2-xyanoaxetamit (35,1 g, 417 mmol) và *t*-BuOK (42,5 g, 379 mmol) trong DMSO (631 ml) dưới khí quyển N₂. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 30 phút và sau đó bổ sung thêm *t*-BuOK (127 g, 1137 mmol). Thay thế khí N₂ được bằng khí O₂ và khuấy hỗn hợp trong thời gian 45 giờ ở nhiệt độ 23°C dưới oxy. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C, pha loãng bằng H₂O (200 ml) và HCl 5N (227 ml, bổ sung từ từ). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C và thu gom chất rắn bằng phễu Buchner. Rửa chất rắn bằng H₂O (1500 ml) và làm khô bằng không khí nóng (55°C, 16 giờ) để tạo ra 6-metyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (26,6 g, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 6,14

(s, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 177,1 $[M+H]^+$, 198,9 $[M+Na]^+$.

Muối HCl 3-(aminometyl)-6-metyl-4-(2-propyl)-1,2-dihiđropyridin-2-on



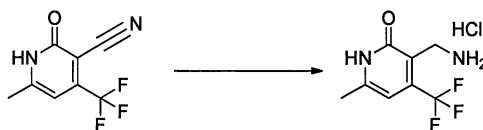
Bổ sung $Pd(OH)_2$ 10% (5,17 g, 3,68 mmol) vào dung dịch của 6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (5,00 g, 28,4 mmol) và trong MeOH (400 ml) và HCl đặc (8,8 ml) dưới khí quyển N_2 . Thay thế khí N_2 bằng khí H_2 và khuấy hỗn hợp trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ $23^\circ C$ dưới hydro. Thay thế khí H_2 bằng khí N_2 và lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng MeOH và cô phần lọc. Nghiền phần cặn thành bột bằng EtOH-TBME, thu gom chất rắn bằng phễu Buchner và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (6,15 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 11,9 (br-s, 1H), 8,03 (br-s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril



Bổ sung K_2CO_3 (6,60 g, 47,9 mmol) vào dung dịch chứa 2-xyanoaxetamit (14,0 g, 166 mmol) và trifloaxetylaxeton (20,0 ml, 166 mmol) trong H_2O (332 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ $23^\circ C$ trong thời gian 15 giờ. Thu gom chất rắn kết tủa bằng phễu Buchner, rửa bằng H_2O lạnh đá, và làm khô bằng không khí nóng ($60^\circ C$, 16 giờ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (17,6 g, 52%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 2,38 (s, 3H), 6,66 (s, 1H).

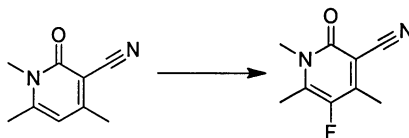
Muối HCl 3-(aminometyl)-6-metyl-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-2-on hydroclorua



Bổ sung $Pd(OH)_2$ 10% (361 mg, 0,257 mmol) vào dung dịch chứa 6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (400 mg, 1,98 mmol) trong MeOH (19,8 ml) và HCl đặc (436 μL) dưới khí N_2 . Thay thế khí N_2 bằng khí H_2 và

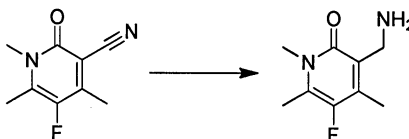
khuấy hỗn hợp trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 23°C dưới hydro. Thay thế khí H₂ bằng khí N₂. Lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng MeOH và cô phần lọc. Nghiền phần cặn thành bột với MeOH-Et₂O, thu gom bằng phễu Buchner, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (433 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ phần triệu 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,43 (s, 1H).

5-Flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril



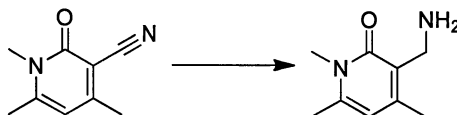
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (0,430 g, 38%) theo cùng quy trình để điều chế 5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (từ 50% đến 100% EtOAc-heptan). ¹H-NMR (400 MHz): δ phần triệu 3,56 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 181,1.

3-(aminometyl)-5-flo-1,4,6-trimetylpyridin-2(1H)-on



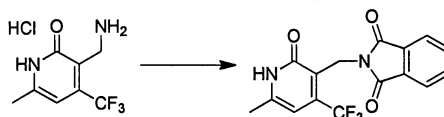
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (0,440 g, hiệu suất 100%) theo cùng quy trình để điều chế 3-(aminometyl)-5-flo-4-isopropyl-6-metylpyridin-2(1H)-on. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ phần triệu 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 185,1.

3-(aminometyl)-1,4,6-trimetylpyridin-2(1H)-on



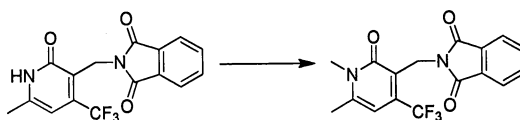
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, hiệu suất 100%) theo cùng quy trình để điều chế 3-(aminometyl)-5-flo-4-isopropyl-6-metylpyridin-2(1H)-on. ¹H-NMR (400 MHz): δ phần triệu 5,90 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 167,1.

2-((6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion



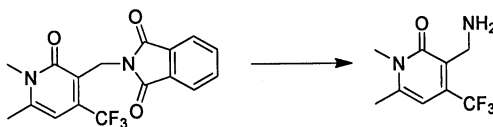
Gia nhiệt dưới bức xạ sóng viba dung dịch chứa phthalic anhydrit (0,140 g, 0,948 mmol), triethylamin (0,264 ml, 1,90 mmol) và 3-(aminometyl)-6-metyl-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua (0,230 g, 0,948 mmol) trong axit axetic (2,71 ml, 47,4 mol) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. LC-MS thể hiện đỉnh đơn lẻ tương ứng với sản phẩm mong muốn. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (265 mg, hiệu suất 83%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ phần triệu 7,83 (s, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 337,2.

2-((1,6-đimetyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion



Bổ sung xesi cacbonat (257 mg, 0,788 mmol) vào huyền phù của 2-((6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion (265 mg, 0,788 mmol) trong DMSO (2,34 ml) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng ngay lập tức chuyển thành màu vàng. Và sau khi khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 23°C, bổ sung metyl iodua (49,3 μl, 0,788 mmol) và màu vàng chuyển thành màu vàng nhạt. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và lọc, rửa bằng ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, hiệu suất 91%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ phần triệu 7,79 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 351,2.

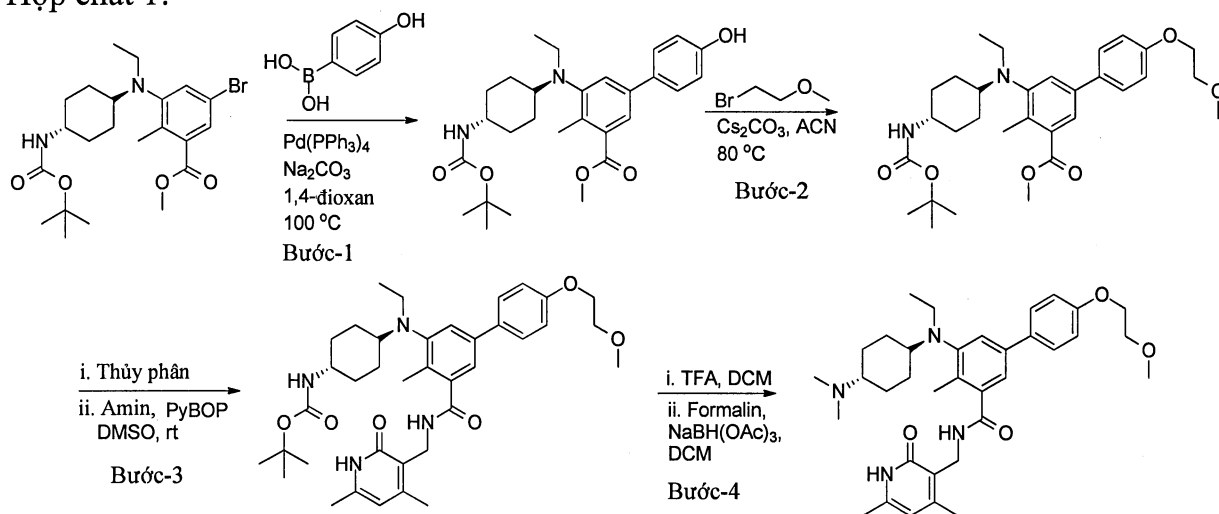
3-(aminometyl)-1,6-đimetyl-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on



Bổ sung hydrazin hydrat (106 μl, 2,14 mmol) vào huyền phù của 2-((1,6-đimetyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1,3-đion (250 mg, 0,714 mmol) trong etanol (4,2 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành, sau đó làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ môi trường, lọc để loại bỏ chất rắn kết tủa. Sau đó, cô phần lọc và đồng sôi với DMF để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục thô (178 mg, 113%). Sử dụng chất

thô này trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 221,1.

Hợp chất 1:



Bước 1: Tổng hợp metyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4'-hydroxy-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

Bổ sung Na_2CO_3 (8,01 g, 75,5 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-metylbenzoat (10g, 21,3 mmol, xem tài liệu, ví dụ, WO2012142504 (Sở Đại diện Số 41478-507001WO)) và axit (4-hydroxyphenyl)boronic (3,5g, 25,3 mmol) trong hỗn hợp của đioxan (225 ml) và nước (75 ml) và sục dung dịch bằng argon trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,4 g, 2,07 mmol) và sục argon lại trong thời gian 15 phút nữa. Gia nhiệt khối phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm sau đó là tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,9 g, hiệu suất 87%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4'-(2-metoxietoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,485 g, 1,49 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4'-hydroxy-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (0,6 g, 1,24 mmol) và 1-bromo-2-metoxietan (0,519 g, 3,73 mmol) trong axetonitril (6 ml), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Khi hoàn thành, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl

axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,6 g, hiệu suất 76,5%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((trans)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl) methyl) carbamoyl)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl(etyl)-amino)-xyclohexyl) carbamat

Bổ sung NaOH trong nước (0,066 g, 1,66 mmol trong 5 ml H₂O) vào dung dịch chứa 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (0,6 g, 1,11 mmol) trong EtOH (10 ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, loại bỏ ethanol dưới áp suất giảm và axit hóa phần cặn bằng cách sử dụng axit xitric, điều chỉnh độ pH về độ pH = 4 bằng cách sử dụng axit xitric. Tiến hành chiết bằng cách sử dụng metanol 10% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp, cô tạo ra axit tương ứng (0,5 g, hiệu suất 85,6%).

Sau đó, hòa tan axit nêu trên (0,5 g, 0,95 mmol) trong DMSO (5 ml) và bổ sung 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyridin-2(1H)-on (0,288 g, 1,90 mmol) và trietyl amin (0,096g, 0,950 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút trước khi bổ sung PyBop (0,741g, 1,42 mmol) vào đó và tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, rót khỏi phản ứng vào đá và tiến hành chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10 %. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô mà sau đó tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,45 g, hiệu suất 71,8%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((trans)-4-(đimetyl-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl] -3-carboxamit

Bổ sung TFA (1 ml) vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl((trans)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-(2-metoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbammat (0,45 g, 0,681 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, cô phản ứng đến khô. Sau đó, bazơ hóa phần cặn bằng Na₂CO₃ (trong nước) đến độ pH 8 và chiết lớp nước bằng metanol 20% trong

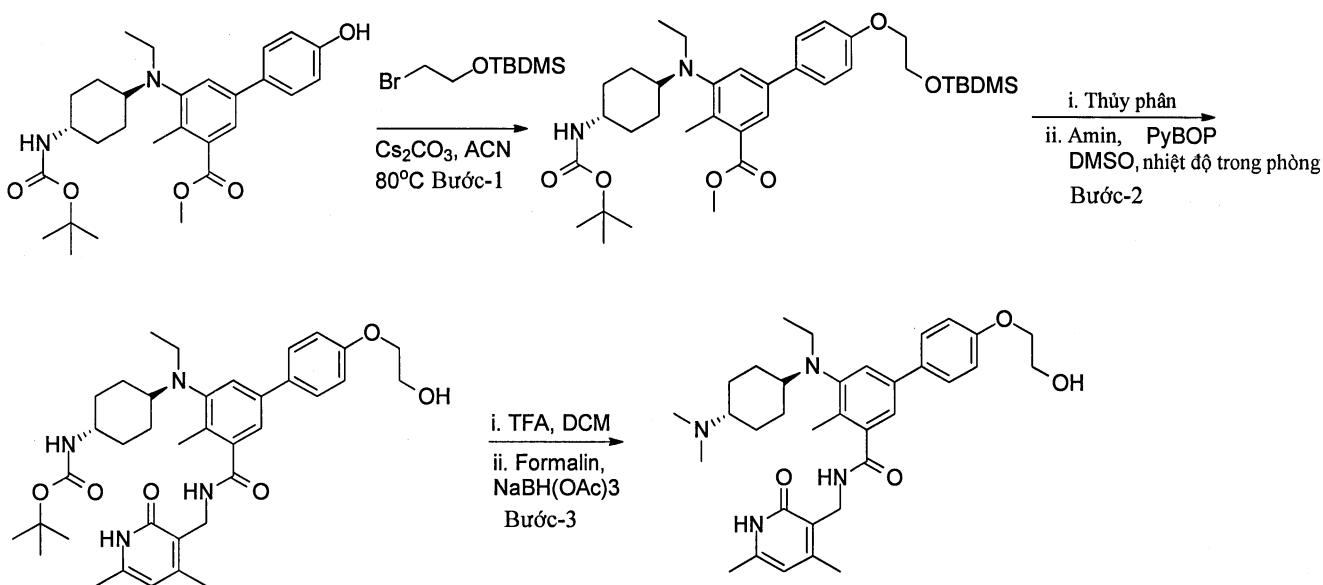
DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất đã được khử bảo vệ Boc (0,3 g, hiệu suất 78,7%).

Bổ sung dung dịch formaldehyt (35-41% trong nước) (0,056 g, 1,87 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa hợp chất đã được khử bảo vệ Boc (0,3 g, 0,535 mmol) trong điclorometan (3 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,28 g, 1,33 mmol) và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C . Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước và chiết bằng metanol 20% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,1 g, hiệu suất 31,7%).

LCMS: 589,75 ($\text{M}+1$)⁺; TFA-muối: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,48 (brs, 1H), 8,21 (brs, 1H), 7,57 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, $J=4,4$ Hz), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, $J=6,8$ Hz).

Hợp chất 3:

Tổng hợp N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)xylohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-hydroxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)etoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

Bổ sung Cs_2CO_3 (1,61 g, 4,97 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethylamino)-4'-hydroxy-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (0,8 g, 1,65 mmol) và (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (1,97 g, 8,29 mmol) trong axetonitril (10 ml), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Khi hoàn thành, pha loãng khối phản ứng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,7 g, hiệu suất 70%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (((trans)-4-((5-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-4'-(2-hydroxyethoxy)-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(ethylamino)cyclohexyl)carbamate

Quy trình như đối với 2, Bước 3, với methyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(ethylamino)-4'-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethoxy)-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (0,7g, 1,09 mmol) và 3-(amino methyl)-4, 6-dimethylpyridin-2(1H)-on (0,291g, 1,91 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,45 g, hiệu suất 61,8%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethylamino)-4'-(2-hydroxyethoxy)-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

Bổ sung TFA (1 ml) vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl (((trans)-4-((5-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-4'-(2-hydroxyethoxy)-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(ethylamino)cyclohexyl)carbamate (0,45 g, 0,59 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, cô phản ứng đến khô. Sau đó, bazơ hóa phần cặn bằng Na_2CO_3 (trong nước) đến độ pH 8 và chiết lớp nước bằng metanol 20% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất đã được khử bảo vệ Boc (0,3 g, hiệu suất 76,9%).

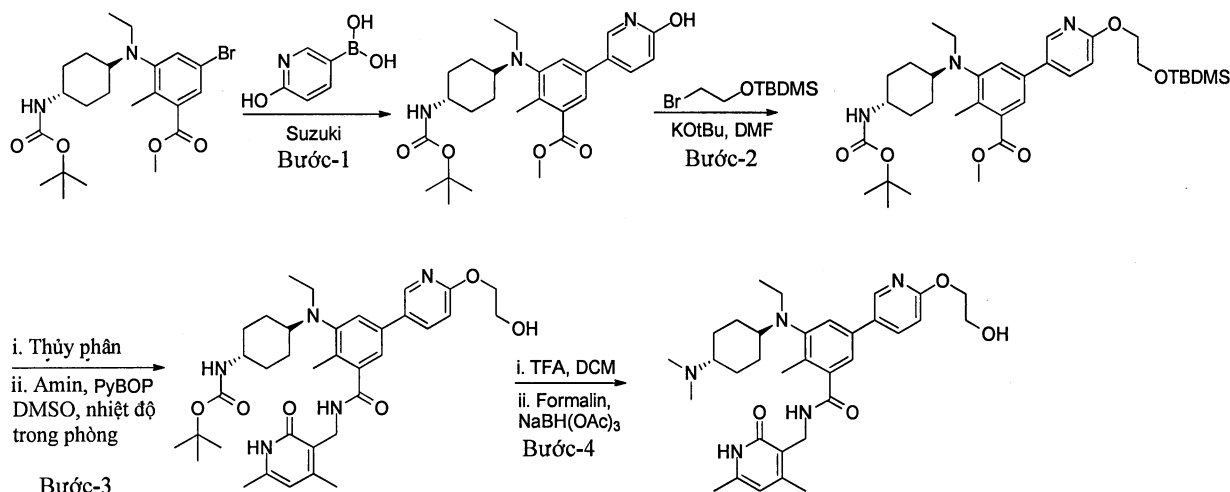
Bổ sung dung dịch formalđehyt (35-41% trong nước) (0,05 g, 1,59 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa hợp chất đã được khử bảo vệ Boc (0,3 g, 0,45 mmol) trong điclorometan (3 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,24 g, 1,13 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C . Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước và chiết bằng metanol 20%

trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,1 g, hiệu suất 32,1%).

LCMS: 575,55 ($M + 1$)⁺; TFA-muối: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,50 (brs, 1H), 9,52 (brs, 1H), 8,23 (brs, 1H), 7,58 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 5,87 (s, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,69 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, $J=6,8$ Hz).

Hợp chất 4

Tổng hợp N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(((trans)-4-(dimethylamino)xylohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamidit



Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)-2-metylbenzoat

Bổ sung Na_2CO_3 (1,63 g, 15,38 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat (2 g, 4,27 mmol) và axit (6-hydroxypyridin-3-yl)boronic (1,06 g, 7,69 mmol) trong hỗn hợp dioxan/nước (16:4 ml) và sục dung dịch bằng argon trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,21 mmol) và sục argon lại trong thời gian 10 phút. Gia nhiệt khối phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và

tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,9 g, hiệu suất 43,6%).

Bước 2: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-(6-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)etoxy)pyridin-3-yl)-2-methylbenzoat

Bổ sung kali t-butoxit (0,25 g, 2,23 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)-2-methylbenzoat (0,9 g, 1,86 mmol) và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (1,33 g, 5,59 mmol) trong DMF (10 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Khi hoàn thành, bổ sung nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,7 g, hiệu suất 63,6%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl)-2-methylphenyl)(ethyl)amino)xyclohexyl)carbamate

Quy trình như đối với 2, Bước 3, với methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-(6-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)etoxy)pyridin-3-yl)-2-methylbenzoat (0,7 g, 1,09 mmol) và 3-(amino methyl)-4, 6-dimethylpyridin-2(1H)-on (0,24 g, 1,59 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, hiệu suất 56,2%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(((trans)-4-((dimethylamino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-(6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl)-2-methylbenzamidat

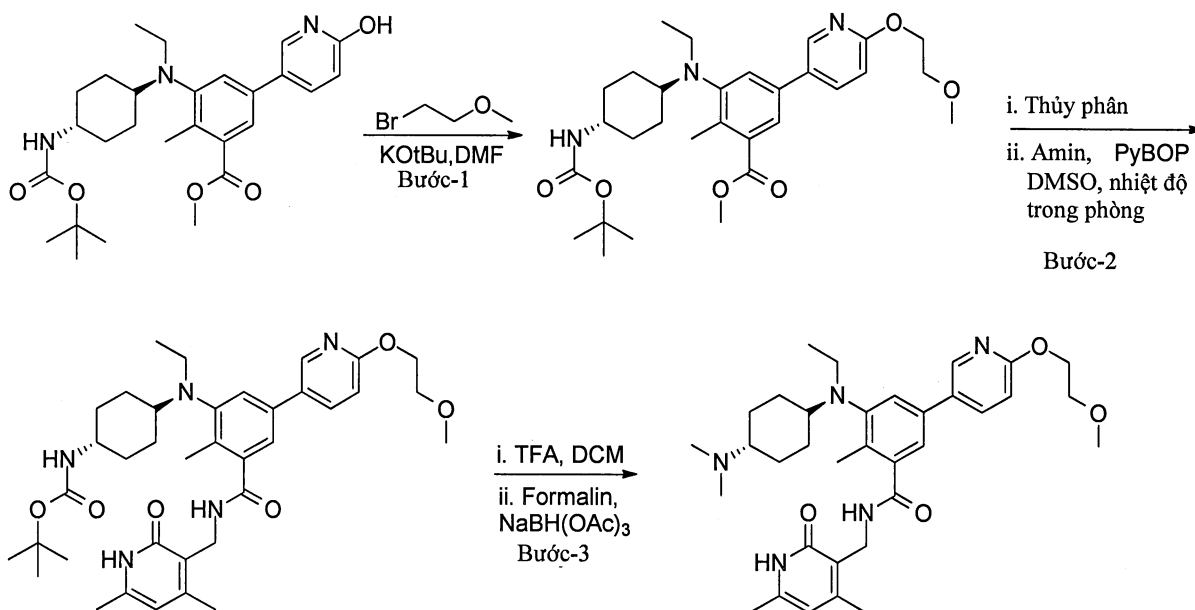
Quy trình như đối với 3, Bước 3, với tert-butyl ((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl)-2-methylphenyl)(ethyl)amino)xyclohexyl)carbamate (0,4 g, 0,62 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,11 g, hiệu suất 42,0%).

LCMS: 576,60 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=9,6 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=5,2 Hz), 4,05-4,02

(m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,21 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 5:

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(((trans)-4-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(2-metoxietoxy)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(2-metoxietoxy)pyridin-3-yl)-2-metylbenzoat

Bổ sung KOtBu (0,083 g, 0,75 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)-2-metylbenzoat (0,3 g, 0,62 mmol) và 1-bromo-2-metoxietan (0,259 g, 1,86 mmol) trong DMF (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 2 giờ. Khi hoàn thành, bổ sung nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ khan và cô trong chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột qua alumina bazơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, hiệu suất 89,3%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((trans)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-(2-metoxietoxy)pyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamate

Quy trình như đối với 2, Bước 3 với methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(2-metoxietoxy)pyridin-3-yl)-

2-methylbenzoat (0,3 g, 0,55 mmol) và 3-(amino methyl)-4,6-đimethylpyridin-2(1H)-on (0,14 g, 0,95 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, hiệu suất 54,7%).

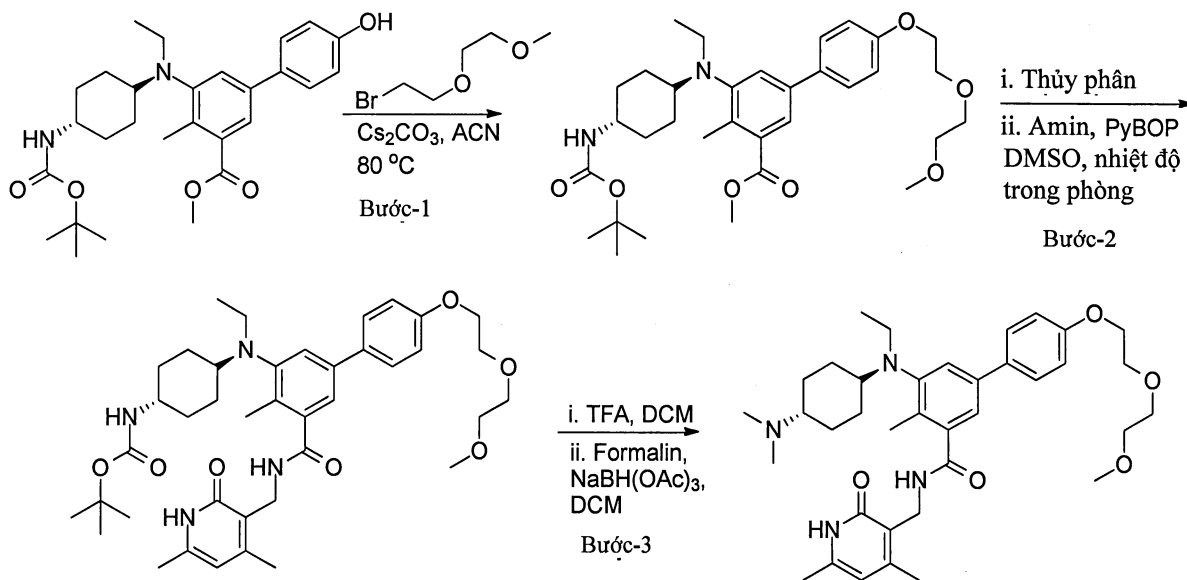
Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(((trans)-4-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(2-metoxyetoxy) pyridin-3-yl)-2-metylbenzamidit

Quy trình như đối với 3, Bước 3 với tert-butyl (((trans)-4-((3-(((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamamat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,1 g, hiệu suất 59,9%).

LCMS: 590,65 (M + 1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (brs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, J=9,6 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,21 (s, 6H+3H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 6:

Tổng hợp N-((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((trans)-4-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-(2-metoxyetoxy)etox)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamidit



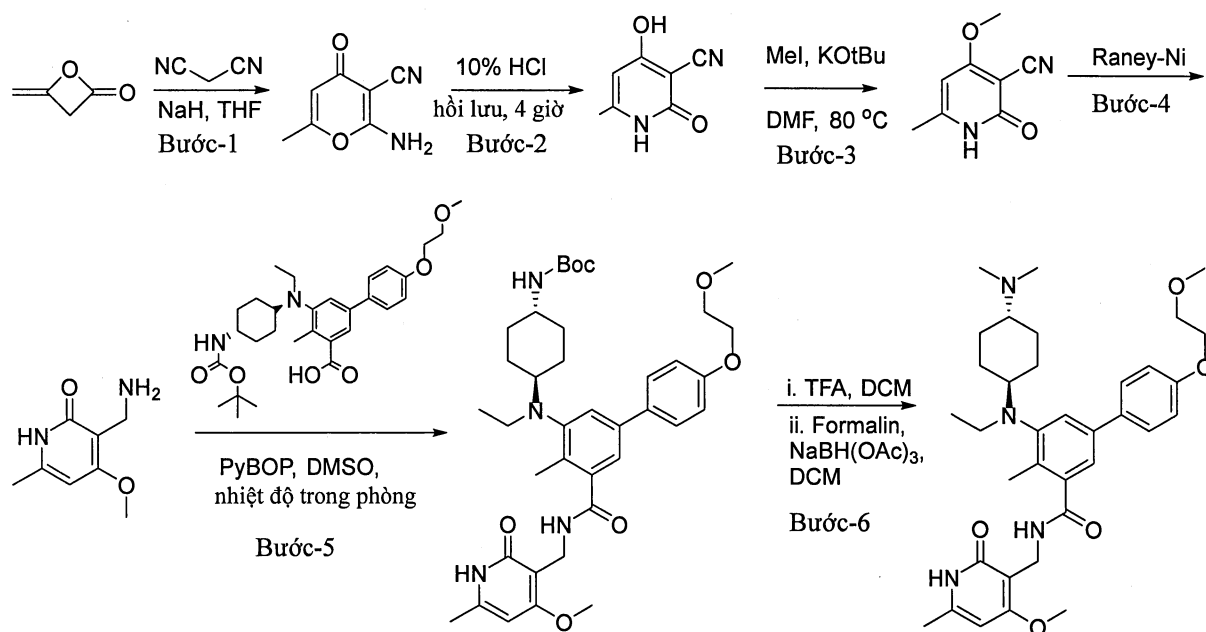
Bước 1-3: Tổng hợp N-((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(((trans)-4-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-(2-(2-metoxyetoxy)etox)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamidit

Quy trình như đối với 2, bước 2-4, bắt đầu bằng methyl 5-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(ethyl)amino)-4'-hydroxy-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat và 1-bromo-2-(2-methoxyetoxy)etan.

LCMS: 633,65 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (brs, 1H), 8,17 (brs, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J=8,0 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,59 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,46 (t, 2H, J=4,0 Hz), 3,25 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,01 (brs, 12H), 1,89-1,68 (m, 5H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,26-1,04 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,0 Hz).

Hợp chất 6b

Tổng hợp 5-(((trans)-4-(dimethylamino)xylohexyl)(ethyl)amino)-N-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4'-(2-methoxyetoxy)-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid



Bước 1: Tổng hợp 2-amino-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-3-carbonitril

Bổ sung từng giọt malononitril (31,4g, 476 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa NaH (60% 19,03 g, 476 mmol) trong THF (400 ml) ở nhiệt độ -10°C và khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylenoxetan-2-on (40 g, 476 mmol) ở nhiệt độ -10°C trong khoảng thời gian 15 phút và khuấy phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Khi hoàn thành, trung hòa phản ứng bằng HCl loãng (trong nước) và cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 g, hiệu suất 70%).

Bước 2: Tổng hợp 4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril

Gia nhiệt huyền phù của 2-amino-6-metyl-4-oxo-4H-pyran-3-carbonitril (50 g, 333 mmol) trong HCl 10% (600 ml) dưới dòng hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước và sau đó tái kết tinh từ MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 g, hiệu suất 90%).

Bước 3: Tổng hợp 4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril

Bổ sung KOtBu (1,48 g, 13,2 mmol) và metyl iotua (1,88 g, 13,2 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (2 g, 13,24 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy khối phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Khi hoàn thành, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Pha loãng phần cặn bằng MeOH/DCM 20% và lọc và rửa kỹ phần lọc bằng MeOH/DCM 20%. Cô phần lọc dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1 g, hiệu suất 46,1%).

Bước 4: Tổng hợp 3-(aminometyl)-4-metoxi-6-metylpyridin-2(1H)-on

Bổ sung hàm lượng xúc tác của niken Raney và dung dịch amoniac (1 ml) vào dung dịch của 4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-carbonitril (0,3 g, 1,82 mmol) trong metanol (5 ml). Khuấy khối phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất hydro (áp suất căng) trong thời gian 3 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, lọc khối phản ứng qua Xelit, rửa bằng metanol và cô phần lọc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, 97,7%).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl ((trans)-4-(etyl(5-(((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-(2-metoxietyoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)xyclohexyl)carbamit

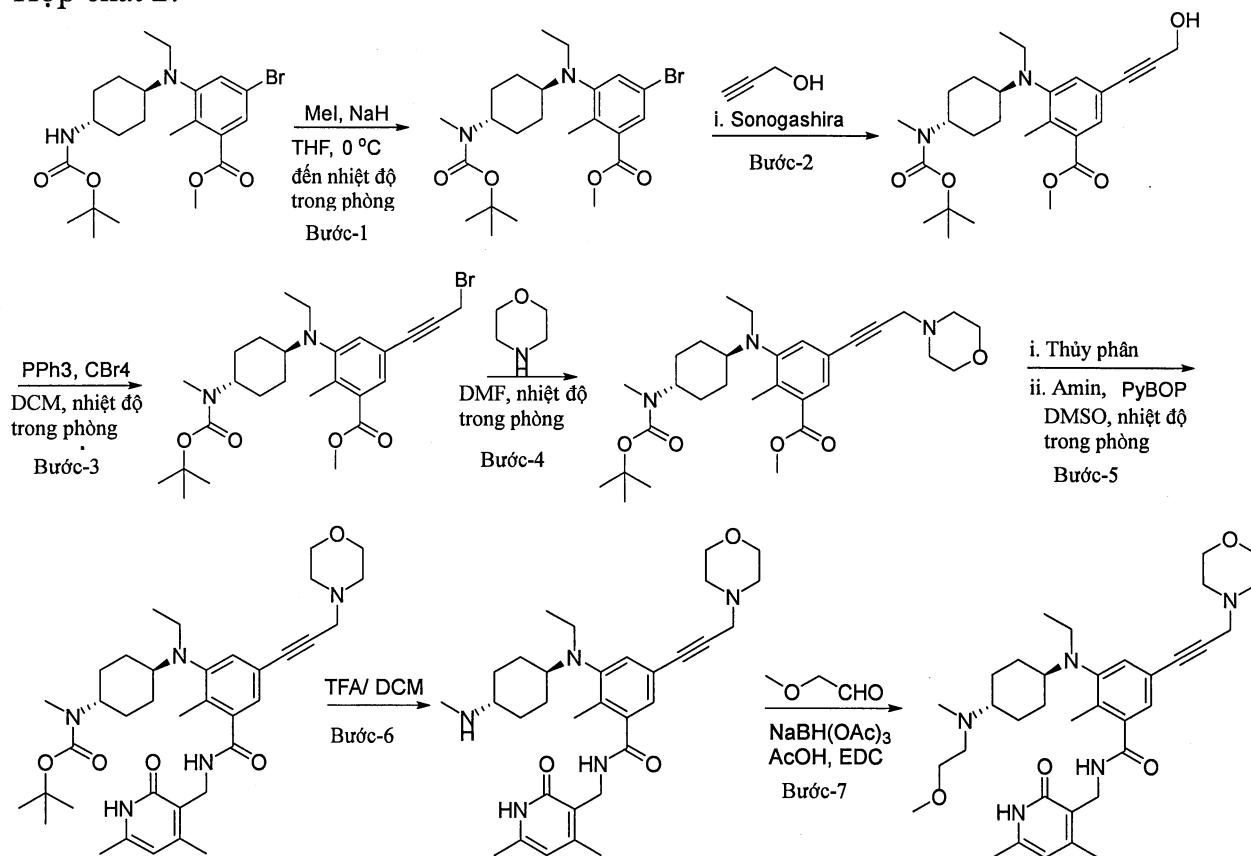
Quy trình như đối với 2, Bước 3, Phần 2 với 3-(aminometyl)-4-metoxi-6-metylpyridin-2(1H)-on (0,3 g, 0,88 mmol) và axit 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-(2-metoxietyoxy)-2-metylbenzoic (0,3 g, 1,77 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g, hiệu suất 16,1%).

Bước 6: Tổng hợp 5-(((trans)-4-(đimetylamin)xyclohexyl)etyl)amino)-N-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl)-4'-(2-metoxietyoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Quy trình như đối với 2, Bước 4 với tert-butyl ((trans)-4-(etyl(5-(((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-(2-methoxyetoxy)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)amino)xylohexyl)carbammat (0,07 g, 0,14 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,02 g, hiệu suất 24%).

LCMS: 605,5 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,43 (brs, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,97 (t, 1H, J=2,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (d, 2H, J=8,0 Hz), 6,09 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J= 4,0 Hz), 4,12 (t, 2H, 4,0 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J=4,0 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,09 (q, 2H, J=6,8 Hz), 2,19 (t, 12H, J=8,0 Hz), 1,81 (t, 4H, J=12,8 Hz), 1,38 (q, 2H, J=12,0 Hz), 1,17 (q, 2H, J=12,0 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz). 1H hợp nhất vào đỉnh dung môi.

Hợp chất 2:



Bước 1: Tổng hợp methyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(metyl)-amino)-xylohexyl)(etyl)amino)-2-methylbenzoat

Bổ sung NaH (0,184 g, 7,69 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-2-methylbenzoat (3 g, 6,41 mmol, xem tài liệu, ví dụ, WO2012142504) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy dung dịch ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút. Sau

đó, methyl iodua (9,10 g, 64,10 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng nước đá và chiết bằng điclorometan. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô, cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục thô, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (3 g, hiệu suất 97,4%).

Bước 2: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(methyl)-amino)-xyclohexyl)-(ethyl)amino)-5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-2-methylbenzoat

Bổ sung CuI (0,015 g, 0,079 mmol), PPh₃ (0,043 g, 0,165 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,058 g, 0,082 mmol), N,N-diisopropyl amin (1,08 g, 10,78 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(methyl)-amino)-xyclohexyl)-(ethyl)amino)-2-methylbenzoat (2 g, 4,14 mmol) trong toluen khô và sục phản ứng bằng argon trong thời gian 15 phút. Bổ sung prop-2-yn-1-ol (0,46 g, 8,29 mmol) vào đó, gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 80°C ở điều kiện bịt kín trong thời gian 5 giờ. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng với nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, hiệu suất 63,2%).

Bước 3: Tổng hợp methyl 5-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(methyl)amino)xyclohexyl)-(ethyl)amino)-2-methylbenzoat:

Bổ sung PPh₃ (1,37 g, 5,22 mmol) và CBr₄ (1,7 g, 5,10 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(methyl)-amino)-xyclohexyl)-(ethyl)amino)-5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-2-methylbenzoat (1,2 g, 2,62 mmol) trong DCM (15 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng nước đá và chiết bằng điclorometan. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô, cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,5 g, hiệu suất 38,5%).

Bước 4: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)xyclohexyl)-(ethyl)amino)-2-methyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzoat

Bổ sung morpholin (5 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-(methyl)amino)xyclohexyl)-(ethyl)amino)-2-methylbenzoat (1 đương lượng) trong DMF và khuấy phản ứng trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng nước đá và chiết bằng điclorometan. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng

nước, làm khô, cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục thô mong muốn, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (hiệu suất 98,7%).

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl ((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro pyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl) phenyl)(ethyl)amino)cyclohexyl)(methyl)carbamate

Bổ sung NaOH (1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-methyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzoate (1 đương lượng) trong EtOH: H₂O (9:1) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, loại bỏ ethanol dưới áp suất giảm và axit hóa bằng cách sử dụng HCl loãng, điều chỉnh độ pH lên đến độ pH 6 và độ pH 4 bằng cách sử dụng axit xitric. Tiến hành chiết bằng cách sử dụng metanol 10% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp, cô tạo ra axit tương ứng.

Sau đó, hòa tan axit nêu trên (1 đương lượng) trong DMSO và bổ sung 3-(amino methyl)-4, 6-dimethylpyridin-2(1H)-one (2 đương lượng) và triethyl amin (1 đương lượng) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút trước khi bổ sung PyBop (1,5 đương lượng) vào đó và tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, rót khỏi phản ứng vào đá và tiến hành chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10 %. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô mà sau đó tinh chế lần thứ nhất bằng nước sau đó là rửa bằng axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mong muốn (hiệu suất 69,4%).

Bước 6: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl((trans)-4-(methylamino)cyclohexyl)amino)-2-methyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamide

Bổ sung TFA (3 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro pyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl) phenyl)(ethyl)amino)cyclohexyl)(methyl)carbamate (1 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, cô phản ứng đến khô. Sau đó, bazơ hóa phần cặn bằng Na₂CO₃ (trong nước) đến độ pH 8 và chiết lớp nước bằng metanol 20% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm

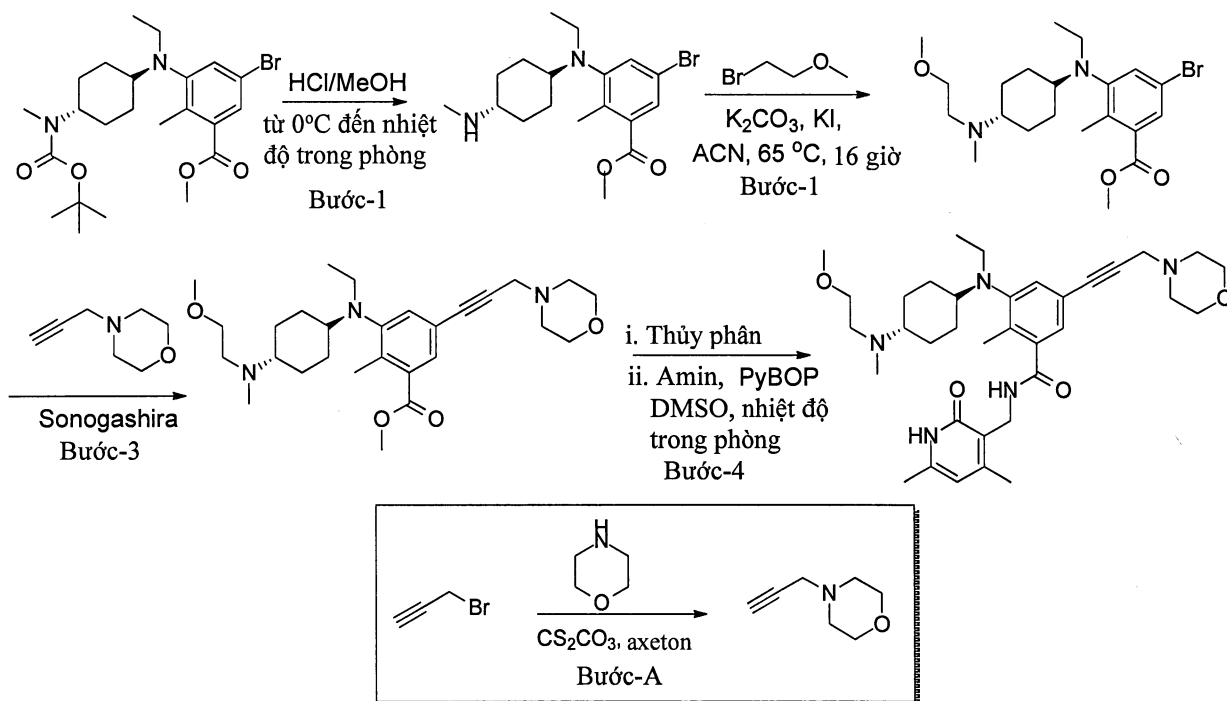
để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 99%), hợp chất này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid

Bổ sung 2-metoxyletalđehyt (10 đương lượng) và axit axetic (6 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamid (1 đương lượng) trong dicloetan ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung NaBH(OAc)₃ (3 đương lượng) và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước và chiết bằng metanol 20% trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC điều chế để tạo ra phân tử đích (0,1 g, hiệu suất 33,6%).

LCMS: 606,65 (M+1)⁺; TFA muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,50 (brs, 1H), 9,22 (brs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26-4,25 (m, 4H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,29-3,17 (m, 7H), 3,04-3,01 (m, 3H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Sơ đồ tổng hợp thay thế đối với hợp chất 2:



Bước A: Tổng hợp 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin:

Bổ sung Cs₂CO₃ (136,5 g, 420 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa propargyl bromua (50 g, 420 mmol) trong axeton (300 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, bổ sung từng giọt morpholin (36,60 g, 420 mmol) trong axeton (200 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Khi hoàn thành, lọc khỏi phản ứng và cô phần lọc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 g, thô). Hợp chất phân tách được được sử dụng trực tiếp trong bước liên hợp tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 1: Tổng hợp methyl 5-bromo-3-(etyl((trans)-4-(methylamino) xyclohexyl)amino)-2-methylbenzoat:

Bổ sung metanolic HCl (500 ml) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-bromo-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methylamino)xyclohexyl)(ethylamino)-2-methylbenzoat (30 g, 62,24 mmol) trong metanol (100 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, cô phần ứng đến khô. Bazơ hóa phần cặn bằng Na₂CO₃ (trong nước) đến độ pH 8 và chiết lớp nước bằng metanol 10% trong DCM (200 ml x 3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (25 g, thô). Hợp chất phân tách được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp methyl 5-bromo-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)-(metyl)-amino) xyclohexyl) amino)-2-metylbenzoat:

Bổ sung 1-bromo-2-metoxyetan (18,19 g, 130,8 mmol) trong axetonitril (250 ml), K₂CO₃ (18,06 g, 130,8 mmol) và KI (6,51 g, 39,21 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-bromo-3-(etyl((trans)-4-(metyl-amino) xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat thô (25 g, 65,44 mmol). Khuấy khối phản ứng thu được ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 16 giờ. Khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (300 ml) và chiết bằng DCM (500 ml x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô qua Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 g, hiệu suất 69,3%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Bước 3: Tổng hợp methyl 3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)-(metyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzoat:

Làm nổi bong bóng dung dịch chứa methyl 5-bromo-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)-(metyl)-amino) xyclohexyl) amino)-2-metylbenzoat (30 g, 68,02 mmol), 4-(prop-2-yn-1-yl) morpholin (25,51 g, 204 mmol) và triethylamin (20,61 g, 204 mmol) trong DMF (300 ml) qua Argon trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung CuI (3,87 g, 20,36 mmol) và Pd (PPh₃)₄ (7,85 g, 6,79 mmol) và Argon được làm nổi bong bóng qua trong thời gian 20 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 4 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Làm dừng phản ứng bằng nước (100 ml) và chiết pha nước bằng MeOH/DCM 10 % (400 ml x 3). Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (21 g, hiệu suất 63,7%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 4H), 1,36-1,20 (m, 4H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz), 3H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzamit:

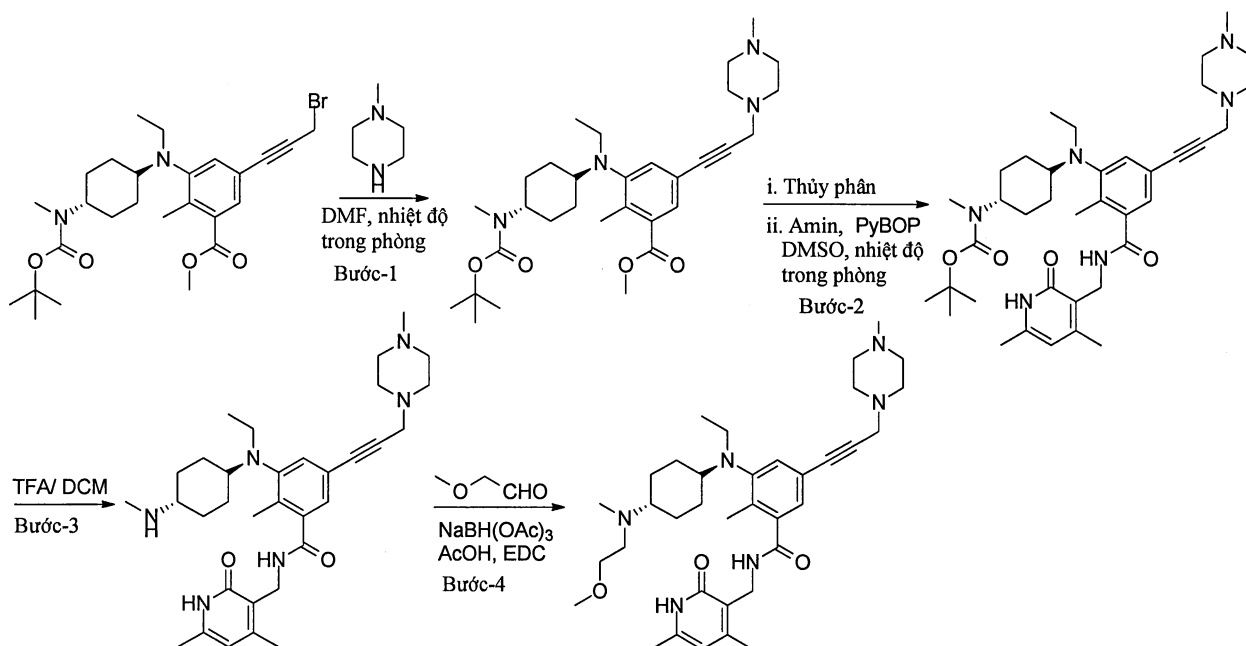
Bổ sung NaOH trong nước (2,59 g, 64,91 mmol trong 10 ml H₂O) vào dung dịch chứa methyl 3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)-(metyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metyl-5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)benzoat (21 g, 43,29 mmol) trong EtOH (100 ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, loại bỏ ethanol dưới áp suất giảm và axit hóa phần cặn bằng cách sử dụng HCl loãng, lên đến pH 4 bằng cách sử dụng axit xitric. Tiến hành chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10 % (200 ml x 3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp, cô để tạo ra axit tương ứng (15,5 g, hiệu suất 76%).

Bổ sung 3-(amino methyl)-4,6-đimetylpyridin-2(1H)-on (10 g, 65,80 mmol) và trietyl amin (23 ml, 164,5 mmol) vào dung dịch chứa axit nêu trên (15,5 g, 32,90 mmol) trong DMSO (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút trước khi bổ sung PyBop (25,66 g, 49,34 mmol) vào đó ở nhiệt độ 0°C và khuấy thêm qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, rót khối phản ứng vào nước đá (100 ml) và tiến hành chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10 % (200 ml x 3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột qua alumin bazơ giải hấp bằng MeOH:DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 g, hiệu suất 55,3%).

LCMS: 606,50 (M + 1)⁺; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,07 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,64-2,63 (m, 7H), 2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Hợp chất 7

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamid



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethylamino)-2-methyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoat

Quy trình như đối với 8, Bước 4 với methyl 5-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethylamino)-2-methylbenzoat và N-methylpiperidin (5 đương lượng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 99%)

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)(ethylamino)cyclohexyl)(methyl)carbamate

Quy trình như đối với 8, Bước 5 với methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethylamino)-2-methyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoat và 3-(aminomethyl)-4, 6-dimethylpyridin-2(1H)-on (2 đương lượng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 73,4%)

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl((trans)-4-(methylamino)cyclohexyl)amino)-2-methyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamide

Quy trình như đối với 8, Bước 6 với tert-butyl((trans)-4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(3-(4-methylpiperazin-1-

yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)(ethylamino)xyclohexyl)(metyl)carbammat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 89,7%)

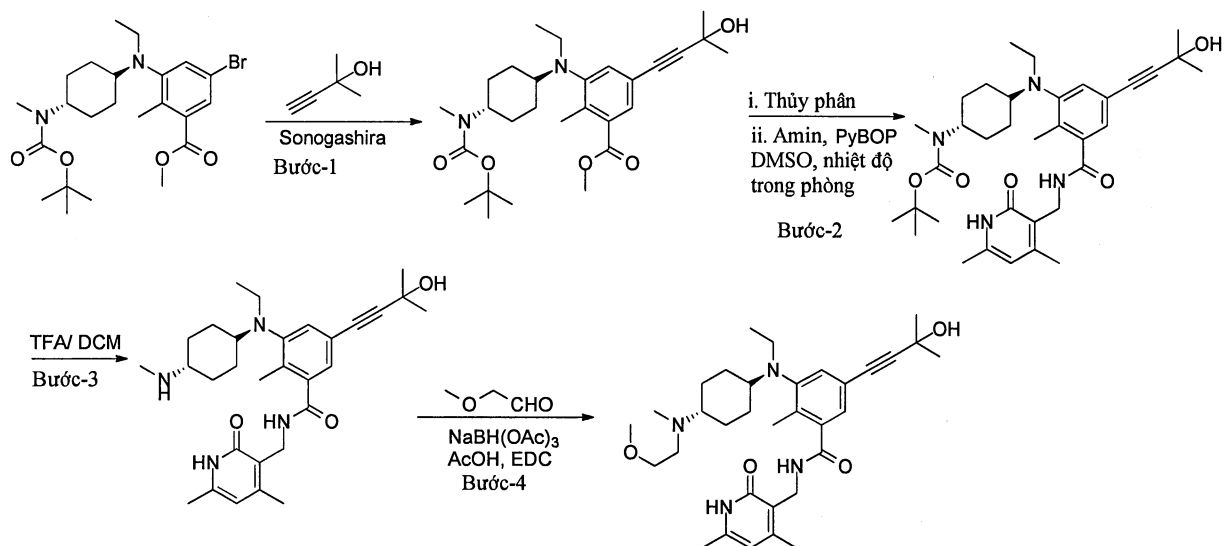
Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamid

Quy trình như đối với 8, Bước 7 với N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-(metylamin)xyclohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamid để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g, hiệu suất 18,1%).

LCMS: 619,65 (M + 1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,50 (brs, 1H), 9,28 (brs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,17-3,02 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Hợp chất 8

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-2-metylbenzamid



Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-2-metylbenzoat

Bổ sung CuI (0,118 g, 0,62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,239 g, 0,21 mmol), trietyl amin (0,84 ml, 6,2 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((trans)-4-

((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat (1g, 2,07 mmol) trong DMF (10 ml) và sục phản ứng bằng argon trong thời gian 15 phút. Bổ sung 2-metylbut-3-yn-2-ol (0,523 g, 6,22mmol) và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống kín trong thời gian 6 giờ. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na₂SO₄. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,8 g, hiệu suất 80%).

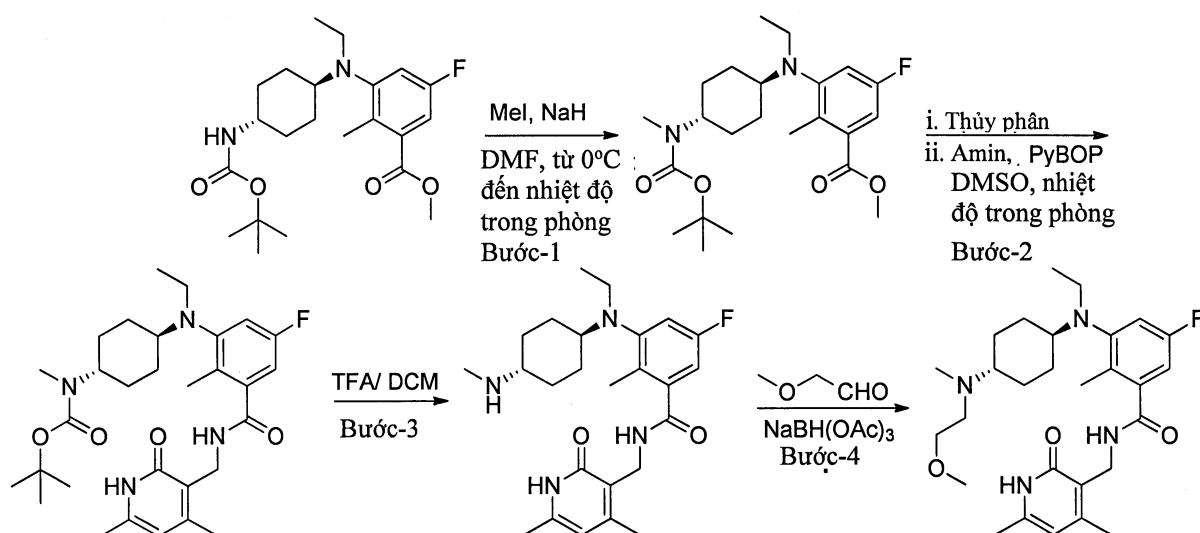
Các bước 2-4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-2-metylbenzamidit

Quy trình như đối với 8, các bước 5-7 bắt đầu bằng metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino) xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-2-metylbenzoat (0,8 g, 1,64 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,11 g, hiệu suất 17,5%).

LCMS: 565,90 (M + 1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (brs, 1H), 9,14 (brs, 1H), 8,17 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,45-3,22 (m, 6H), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 4H), 2,19 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz). ¹H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Hợp chất 9

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-flo-2-metylbenzamidit



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-fluoro-2-methylbenzoat

Quy trình như đối với 8, Bước 1 với methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino) xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-fluoro-2-methylbenzoat (1 g, 2,45 mmol, xem tài liệu, ví dụ, đơn tạm thời Mỹ đồng sở hữu số 61/714145 nộp ngày 15 tháng 10 năm 2012 (Sổ Đại diện Số 41478-514P02US)) trong DMF làm dung môi (10 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 0,95 g, hiệu suất 95%).

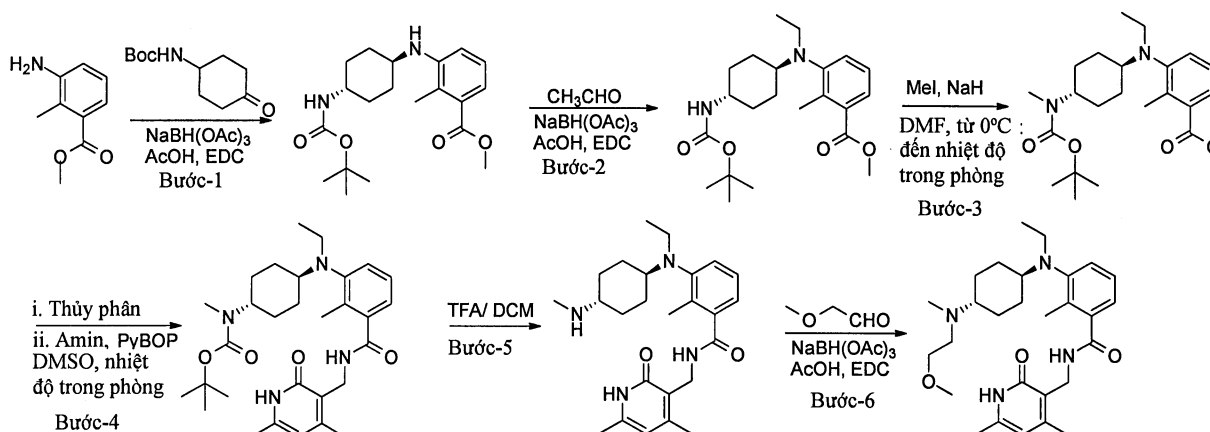
Các bước 2-4: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl((trans)-4-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-fluoro-2-methylbenzamidit

Quy trình như đối với 8, các bước 5-7 bắt đầu bằng methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl) amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-5-fluoro-2-methylbenzoat (0,95 g, 2,25 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,05 g, hiệu suất 4,6%).

LCMS: 501,40 ($M + 1$)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,02 (d, 1H, $J=10,8$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,62 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, $J=6,8$ Hz).

Hợp chất 10:

Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl((trans)-4-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-methylbenzamidit



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino) xyclohexyl)amino)-2-methylbenzoat

Bổ sung axit axetic (8,94 g, 149 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-amino-2-methylbenzoat (4,1 g, 24,82 mmol) và tert-butyl (4-oxocyclohexyl)carbamate (6,35 g, 29,80 mmol) trong đicloetan (40 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxycyclohexylborohydride (15,8 g, 74,5 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng Na₂CO₃ (trong nước), tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô, cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,1 g, hiệu suất 34,8%).

Bước 2: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-methylbenzoat

Bổ sung axit axetic (2,88 g, 48,0 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)amino)-2-methylbenzoat (2,9 g, 8,01 mmol) và axetaldehyt (0,53 g, 12,01 mmol) trong đicloetan (30 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, bổ sung natri triaxetoxycyclohexylborohydride (5,1 g, 24,05 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khi hoàn thành, làm dừng phản ứng bằng Na₂CO₃ (trong nước), tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô, cô dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g, hiệu suất 61%).

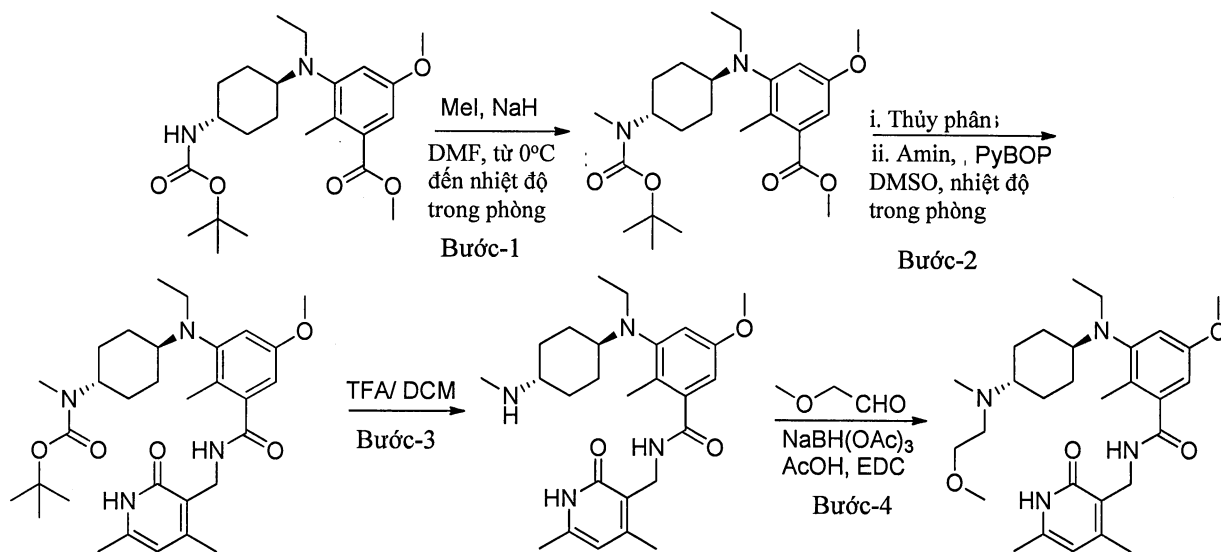
Các bước 3-6: Tổng hợp N-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl((trans)-4-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-2-methylbenzamid

Quy trình như đối với 11, các bước 1-4 bắt đầu từ methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-cyclohexyl)-(ethyl)-amino)-2-methylbenzoat (1,2 g, 3,08 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 4,3%).

LCMS: 483,40 (M + 1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (brs, 1H), 9,30 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,46-3,30 (m, 6H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,21(s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

Hợp chất 11:

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-metoxyletyl-2-metylbenzamidit



Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-metoxyletyl-2-metylbenzoat

Quy trình như đối với 8, Bước 1 với metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-metoxyletyl-2-metylbenzoat (xem tài liệu, ví dụ, WO2012/142513 (Sở Đại diện Số 41478-508001 WO)).

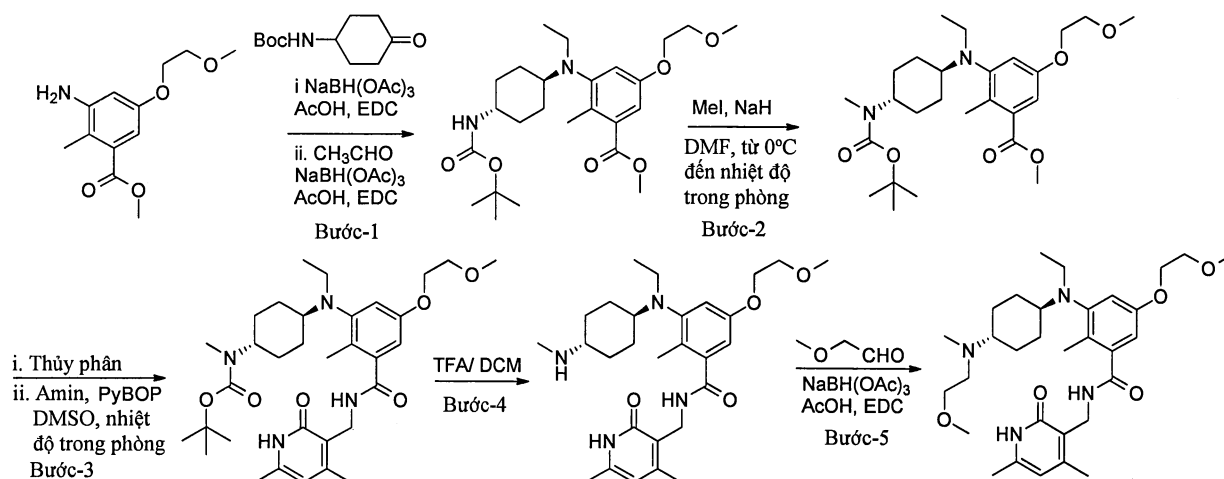
Các bước 2-4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-metoxyletyl-2-metylbenzamidit

Quy trình như đối với 8, các bước 5-7 bắt đầu từ metyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-metoxyletyl-2-metylbenzoat.

LCMS: 513,55 ($M + 1$)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,49 (brs, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,74 (brs, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,0 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,62 (brs, 2H), 3,50-2,90 (m, 9H), 2,68 (d, 3H, J=3,6 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,04-1,87 (m, 4H), 1,56-1,38 (m, 4H), 0,80 (brt, 3H, J=6,4 Hz).

Hợp chất 12:

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyletyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-5-(2-metoxyletyl)-2-metylbenzamidit



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-5-(2-methoxyetoxy)-2-metylbenzoat

Quy trình như đối với 10, các bước 1-2 với methyl 3-amino-5-(2-methoxyetoxy)-2-metylbenzoat.

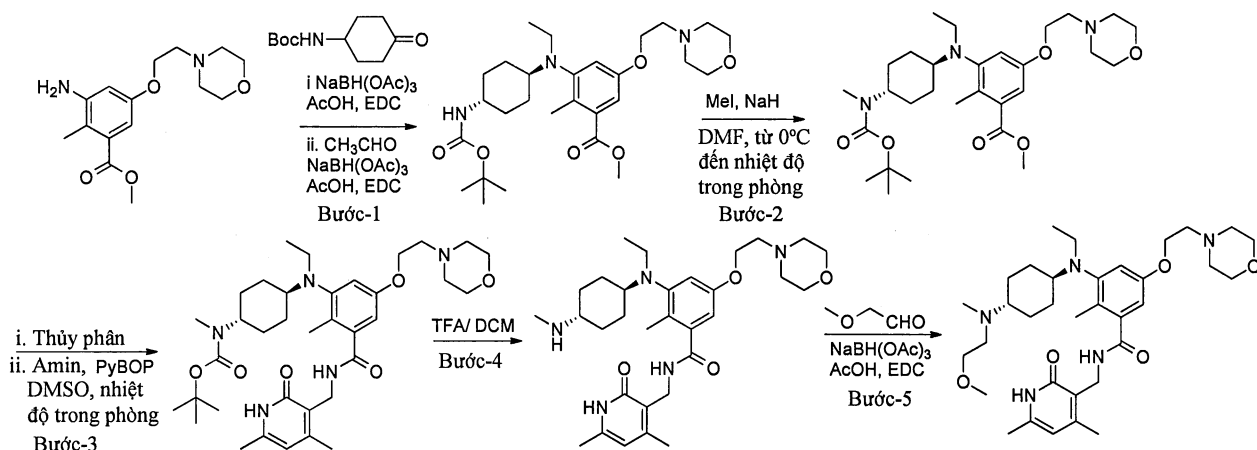
Các bước 2-5: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(((trans)-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-5-(2-methoxyetoxy)-2-metylbenzamid

Quy trình như đối với 11, các bước 1-4 bắt đầu từ methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino) xylohexyl)(etyl)amino)-5-(2-methoxyetoxy)-2-metylbenzoat

LCMS: 557,60 (M + 1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=3,6 Hz), 4,05 (brs, 2H), 3,63 (brs, 4H), 3,30 (d, 3H, J=6,4 Hz), 3,25-2,93 (m, 3H), 2,68 (d, 4H, J=3,6 Hz), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,03-1,69 (m, 4H), 1,53-1,38 (m, 4H), 0,80 (brt, 3H, J=6,4 Hz). 3H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Hợp chất 13:

Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(((trans)-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(2-morpholinoetoxy)benzamid



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-2-methyl-5-(2-morpholinoethoxy)benzoat

Quy trình như đối với 10, các bước 1-2 với methyl 3-amino-2-methyl-5-(2-morpholinoethoxy)benzoat.

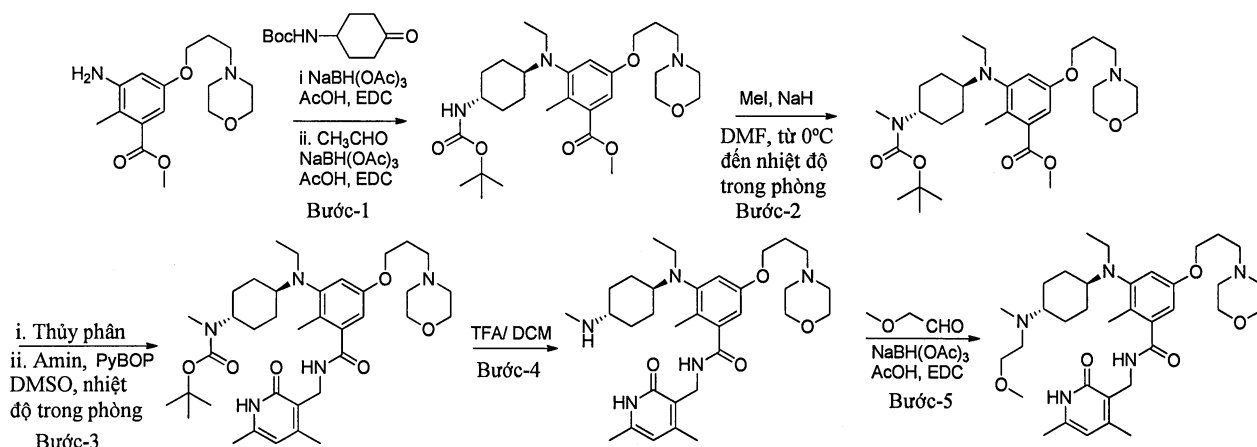
Các bước 2-5: Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(etyl(((trans)-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-methyl-5-(2-morpholinoethoxy)benzamid

Quy trình như đối với 11, các bước 1-4 bắt đầu từ methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(ethyl)amino)-2-methyl-5-(2-morpholinoethoxy)benzoat

LCMS: 612,55 ($M + 1$)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (brs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,44 (brs, 2H), 4,27 (d, 2H, *J*=3,2 Hz), 4,00-3,89 (m, 6H), 3,64-3,47 (m, 6H), 3,38 (q, 2H, *J*=6,4 Hz), 3,42-3,23 (m, 6H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,98-2,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (brs, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 3H), 0,81 (brt, 3H, *J*=6,4 Hz).

Hợp chất 14:

Tổng hợp N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(etyl(((trans)-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-methyl-5-(3-morpholinopropoxy)benzamid



Bước 1: Tổng hợp methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinopropoxy)benzoat

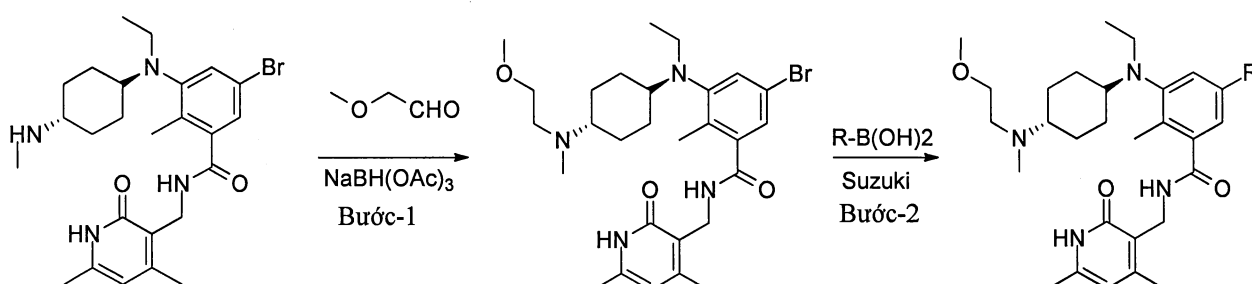
Quy trình như đối với 10, các bước 1-2 với methyl 3-amino-2-metyl-5-(3-morpholinopropoxy)benzoat.

Các bước 2-5: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxetyl)(metyl)amino)xylohexyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinopropoxy)benzamid

Quy trình như đối với 11, các bước 1-4 bắt đầu từ methyl 3-(((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(3-morpholinopropoxy)benzoat

LCMS: 626,75 ($\text{M} + 1$)⁺; TFA-muối: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (brs, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, $\text{J}=3,2$ Hz), 4,03 (m, 2H), 3,93 (m, 5H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, $\text{J}=4,4$ Hz), 3,46 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 3H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,41 (q, 2H, $\text{J}=11,2$ Hz), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,79 (t, 3H, $\text{J}=6,4$ Hz).

Các hợp chất 15-26:



Các hợp chất 15-26 được tổng hợp từ hợp chất trung gian thông thường 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzamid theo quy trình liên hợp Suzuki tiêu chuẩn được phác họa ở trên.

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzamid

Theo quy trình gốc để tạo ra Hợp chất 157, Bước 7, 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((metylamino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzamid (2,5 g, 4,98 mmol) được biến đổi để tạo ra hợp chất mong muốn (1,6 g, hiệu suất 57,8%).

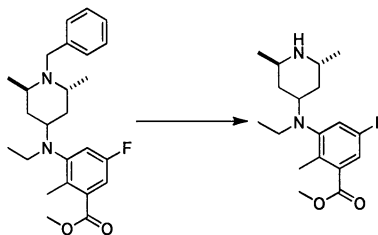
Bước 2: Điều kiện liên hợp Suzuki chung:

Bổ sung Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl((trans)-4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzamid (1 đương lượng) và axit boronic/este (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, và sục dung dịch bằng argon trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 đương lượng) và sục argon lại trong thời gian 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã được kết hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột/ HPLC điều chế để tạo ra chất đích mong muốn. Dữ liệu phân tích đối với hợp chất 15-26 được nêu trong bảng dưới đây.

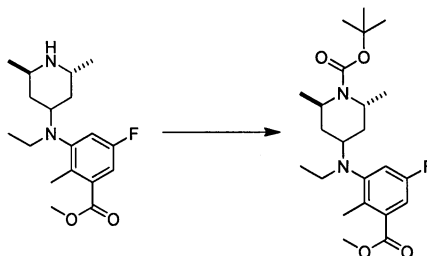
Hợp chất #	Hiệu suất Bước 2	Dữ liệu
15	(0,12 g, 46,7%)	LCMS: 574,45 ($\text{M} + 1$) ⁺ ; TFA-muối: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,48 (brs, 1H), 9,34 (brs, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, $J=4,0$ Hz), 3,62 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, $J=6,8$ Hz), 3H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.

16	(0,06 g, 28,5%)	LCMS: 590,65 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,8 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,21 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83-1,68 (m, 4H), 1,41-1,14 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).
17	(0,06 g, 22,9%)	LCMS: 591,50 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,13 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 4H), 3,27-3,12 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).
18	-	LCMS: 575,45 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,22 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,31 (d, 1H, J=4,0 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,68 (d, 3H, J=4,0 Hz), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=7,6 Hz).
19	(0,07 g, 34,3%)	LCMS: 575,35 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,97 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 8H), 2,89 (m, 1H), 2,66-2,65 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J=6,4 Hz).
20	(0,07 g, 22,2%)	LCMS: 591,50 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,19 (bs, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,63-3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,50-1,48 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).
21	(0,07 g, 25,5%)	LCMS: 561,45 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,21 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,27 (s, 3H),

		2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=6,8 Hz), 3H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.
22	-	LCMS: 561,60 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,14 (brs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,80 (brs, 1H), 2,69 (d, 3H, J=4,4 Hz), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=7,6 Hz).
23	-	LCMS: 563,40 (M + 1) ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (q, 2H, J=7,6 Hz), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,80 (d, 2H, J=12,0 Hz), 1,69 (d, 2H, J=12,0 Hz), 1,35 (q, 2H, J=12,0 Hz), 1,28-1,10 (m, 2H), 0,80 (t, 3H, J=6,8 Hz).
24	(0,07 g, 29,7%)	LCMS: 662,75 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: HPLC: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,38 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 5H), 3,34 (m, 3H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,74-2,73 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,89 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).
25	(0,07 g, 29,7%)	LCMS: 567,60 (M + 1) ⁺ ; TFA-muối: ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 1,78-1,59 (m, 8H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz).
26	(0,06 g, 20,5%)	LCMS: 658,35 (M + 1) ⁺ ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,0 Hz), 3,58 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz), 4H được hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Metyl 3-((2,6-*trans*-đimethylpiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzoat

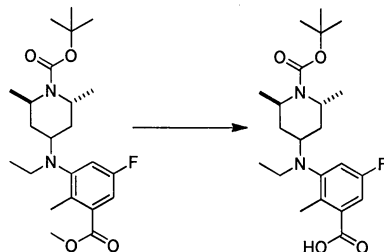
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (0,940 g, hiệu suất 100%) theo cùng quy trình để điều chế N-((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimethylpiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 7,27 (dt, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,98 (dt, $J = 9,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,05 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,85 (td, $J = 12,7, 4,6$ Hz, 1H), 1,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,23 (q, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,20 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 3H), 1,12 (dd, $J = 6,0, 1,8$ Hz, 3H), 0,86 (td, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,3.

tert-butyl 4-(etyl(5-flo-3-(metoxycacbonyl)-2-metylphenyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat

Hòa tan metyl 3-((2,6-*trans*-đimethylpiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzoat (0,938 g, 2,91 mmol), Boc_2O (1,69 ml, 7,27 mmol) và TEA (2,43 ml, 17,46 mmol) trong DCM (18,7 ml, 291 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etylaxetat và nước. Chiết lớp nước đã tách ra một lần nữa bằng etylaxetat. Làm khô pha hữu cơ kết hợp qua magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel (EtOAc/heptan từ 1% đến 20%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,17 g, hiệu suất 95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ phần triệu 7,31 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,86 (m,

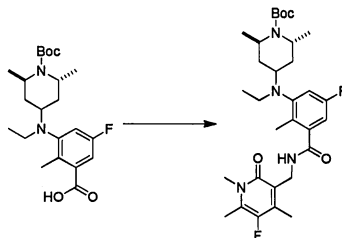
2H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,8$, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 424,4.

Axit 3-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzoic



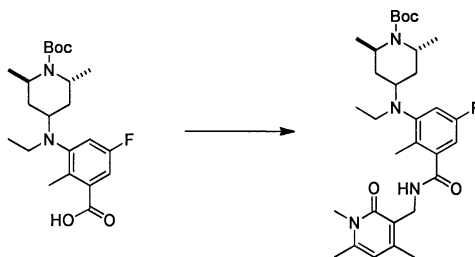
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,18 g, hiệu suất 96%) theo cùng quy trình để điều chế axit 3-[etyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoic. ^1H NMR (400 MHz): δ phần triệu 7,48 (dd, $J = 8,9$, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,8$, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 410,4.

tert-butyl 4-(etyl(5-flo-3-(((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat



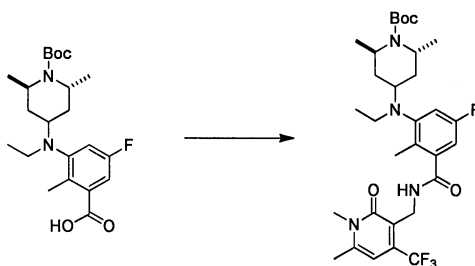
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (76,0 mg, hiệu suất 62%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. ^1H -NMR (400 MHz): δ phần triệu 7,06 (bt, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 10,5$, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,63 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 2,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 575,5.

tert-butyl 4-(ethyl(5-fluoro-2-methyl-3-(((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)phenyl)amino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat



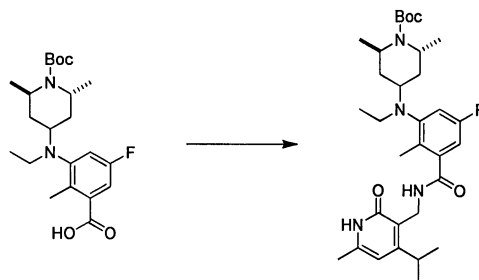
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (56,0 mg, hiệu suất 47%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-Đimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3-[etyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-2-methyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 7,12 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,63 (q, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (brs, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,89 (bs, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 557,5.

tert-butyl 4-((3-(((1,6-đimethyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat



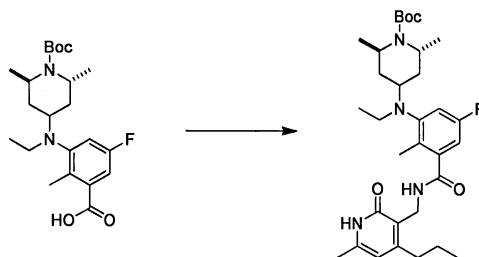
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, hiệu suất 95%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3-[etyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-2-methyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,01 (dd, $J = 10,6$, 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,3$, 2,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,70 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612,8.

tert-butyl 4-(etyl(5-fluoro-3-(((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methylphenyl)amino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat



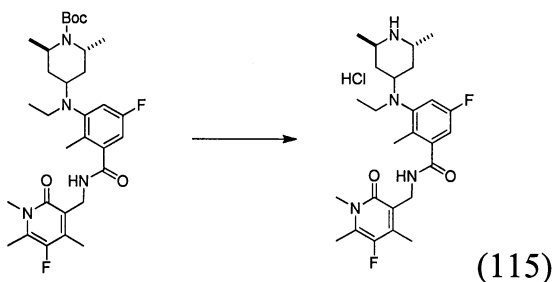
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (50,0 mg, hiệu suất 41%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu 7,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 1 H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,71$ Hz, 3H), 1,22 (dd, $J = 6,83, 0,08$ Hz, 6H), 1,18 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571,5.

tert-butyl 4-(etyl(5-flo-2-metyl-3-(((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)phenyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpiperidin-1-carboxylat



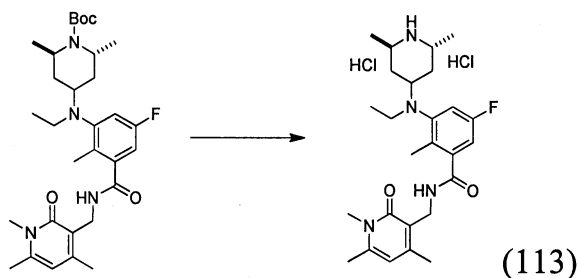
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (64,0 mg, hiệu suất 53%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-Đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu 7,19 (t, $J = 6,0$ Hz 1H) 6,81 (m, 2H) 5,97 (s, 1H) 4,55 (m, 2H) 4,28 (m, 1H) 3,64 (m, 1H) 3,50 (m, 1H) 3,35 (m, 1H) 2,98 (m, 2H) 2,69 (m, 2H) 2,25 (s, 6H) 1,84 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (m, 3H) 1,46 (m, 10H) 1,34 (d, $J = 6,68$ Hz, 3H) 1,18 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H) 1,02 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H) 0,84 (t, $J = 7,1$ Hz 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571,5.

3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-5-fluoro-*N*-((5-fluoro-1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid hydroclorua



Hòa tan *tert*-butyl 4-(ethyl(5-fluoro-3-(((5-fluoro-1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methylphenyl)amino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat (75,0 mg, 0,131 mmol) trong diclometan (1 ml) và bổ sung HCl 4N trong 1,4-dioxan (1,63 ml, 6,53 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng, đồng sôi với MeOH vài lần để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (67,0 mg, hiệu suất 100 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 8,80 (bs, 1H), 8,27 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 2,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475,3.

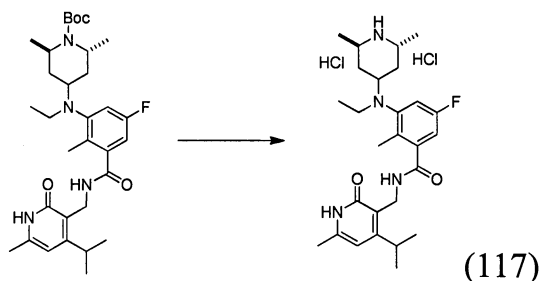
3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-5-fluoro-2-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)benzamid dihydroclorua



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (52,0 mg, hiệu suất 100%) theo quy trình tương tự để điều chế 3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-5-fluoro-*N*-((5-fluoro-1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid hydroclorua. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 8,85 (bs, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,30 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H),

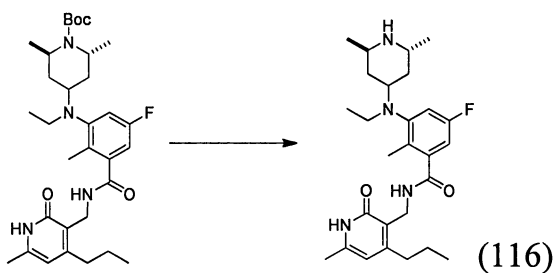
1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 457,4.

3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid đihyđroclorua



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (40,0 mg, hiệu suất 97%) theo quy trình tương tự để điều chế 3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid hydroclorua. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 8,78 (bm, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,65 (bm, 2H), 3,27 (bm, 1H), 3,15 (bm, 2H), 2,95 (bm, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,74 (t, $J = 6,67$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 471,4.

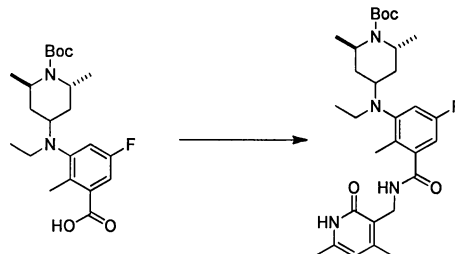
3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metyl-*N*-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyđin-3-yl)metyl)benzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (60,0 mg, hiệu suất 76%) theo quy trình tương tự để điều chế 3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid hydroclorua và tinh chế bằng HPLC pha đảo. ^1H -NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ phần triệu 6,96 (dd, $J = 10,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J =$

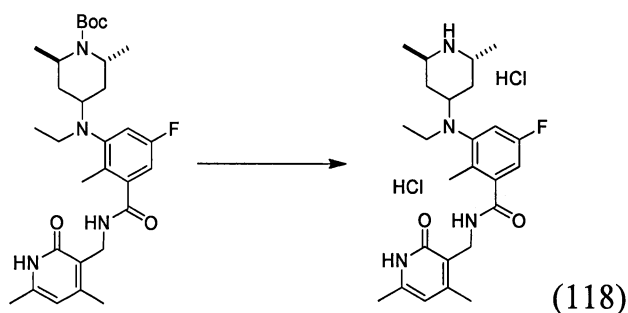
6,1 Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,00$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 471,4.

tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-flo-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-1-carboxylat



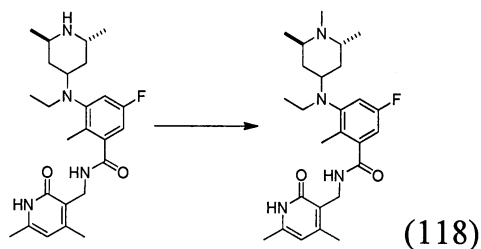
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (526 mg, hiệu suất 74%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpipeđidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid và tinh chế bằng HPLC pha đảo. ^1H NMR (400 MHz): δ phần triệu 7,12 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 4,7$, 2,4 Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,2$, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 543,5.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid đihydroclorua



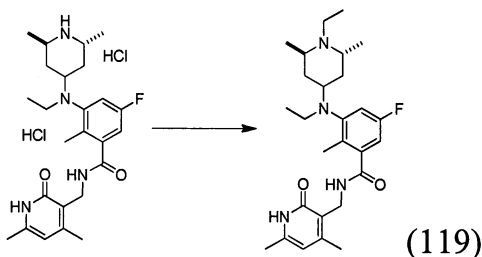
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, hiệu suất 100%) theo quy trình tương tự để điều chế 3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid hydroclorua. Đây là dạng đihydroclorua của cùng hợp chất được tạo thành trước đó, xem *N*-[(4,6-Đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-metyl-2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (83,0 mg, hiệu suất 87%) theo quy trình tương tự để điều chế methyl 3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoat. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 7,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 10,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,27 (brs, 1H), 3,08 (brs, 1H), 3,03 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (brs, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,72—1,62 (m, 3H), 1,09 (brs, 3H), 1,00 (brs, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,4.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-etyl-2,6-*trans*-đimetyl Piperidin-4-yl)amino)-5-flo-2-metylbenzamidit



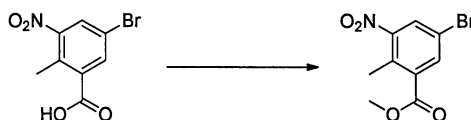
Bổ sung axetalđehyt (0,164 ml, 2,91 mmol) và natri triaxetoxymetaphosphat (185 mg, 0,873 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetyl Piperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-2-metylbenzamidit đihydroclorua (150 mg, 0,291 mmol) trong MeOH (2 ml, 49,4 mmol) và axit axetic (0,017 ml, 0,291 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước đến khi độ pH 8-9. Chiết pha nước đã được tách riêng bằng DCM. Cô pha hữu cơ kết hợp để tạo ra 120 mg nguyên liệu thô. Tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (103 mg, hiệu suất 75 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,01 (dd, $J = 9,7, 2,9$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,07 (q, $J = 6,5, 2\text{H}$), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,14 (bs, 6H), 1,09 (brs, 3H), 0,86 (t, $J = 7,1$, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,4.

Axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic



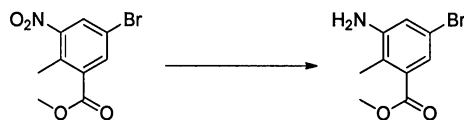
Bổ sung 1,3-đibromo-5,5-đimetylhydantoin (4,34 g, 15,20 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (5,00 g, 27,6 mmol) trong H_2SO_4 (20 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên nước lạnh đá, thu gom chất rắn kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (7,28 g, hiệu suất định lượng). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ phần triệu; 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat



Bổ sung natri cacbonat (11,9 g, 112 mmol) và metyl iotua (15,9 g, 112 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (7,28 g, 28,0 mmol) trong DMF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 8 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng etyl axetat. Rửa phần lọc kết hợp bằng nước và chiết lại pha nước bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn. (7,74 g, hiệu suất định lượng). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

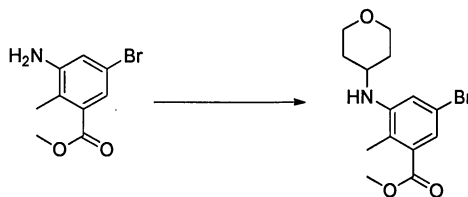
Metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat



Bổ sung amoni clorua (4,45 g, 83,1 mmol) và sắt (4,64 g, 83,1 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (7,60 g, 27,7 mmol) trong EtOH trong nước (100 ml EtOH và 20 ml H_2O). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp qua Xelit và rửa tầng Xelit bằng etyl axetat. Cô phần lọc kết hợp trong chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (hai lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới

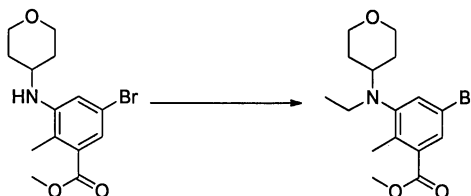
dạng dầu màu nâu (6,67 g, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (brs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat



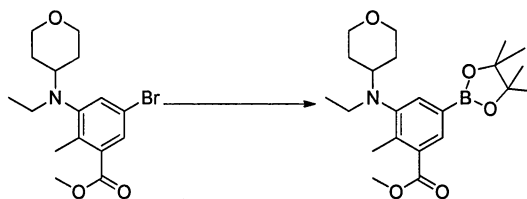
Bổ sung dihydro-2H-pyran-4-on (17,3 g, 173 mmol) và natri triaxetoxymorohyđrua (73,6 g, 330 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (40,2 g, 165 mmol) trong CH_2Cl_2 (500 ml) và AcOH (60 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau đó, bổ sung NaHCO_3 bão hòa trong nước và tách hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Nghiền phần cặn thành bột với etyl ete, và thu gom chất kết tủa thu được để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (39,1 g, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ phần triệu; 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,84-3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H).

Metyl 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat



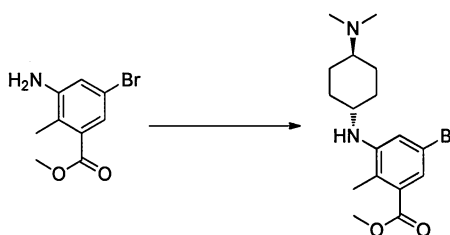
Bổ sung axetalđehyt (24,7 g, 476 mmol) và natri triaxetoxymorohyđrua (79,6 g, 357 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat (39,1 g, 119 mmol) trong CH_2Cl_2 (400 ml) và AcOH (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau đó, bổ sung NaHCO_3 bão hòa trong nước và tách hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (SiO_2 Heptan/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt (44,1 g, hiệu suất định lượng). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ phần triệu; 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzoat



Bổ sung kali axetat (3,07 g, 31,3 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (672 mg, 0,823 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat (2,93 g, 8,23 mmol) và bis(pinacolato)đi-bô (2,72 g, 10,7 mmol) trong DMSO (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (SiO₂; Heptan/etyl axetat = từ 5/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (2,92 g, hiệu suất 88%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,57-1,76 (m, 4H), 1,35 phần triệu (s, 12H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

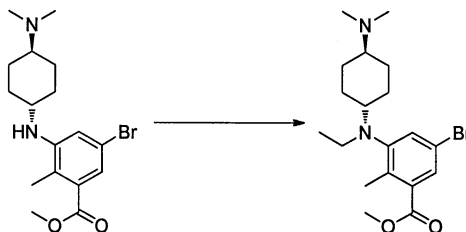
Metyl 5-bromo-3-{[*trans*-4-(đimetyl-amino)xy-clohexyl]amino}-2-metylbenzoat



Bổ sung 4-(đimetyl-amino)xy-clohexan-1-on (3,76 g, 26,6 mmol) và natri triaxetoxi-borohyđrua (13,0 g, 61,5 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5,00 g, 20,5 mmol) trong CH₂Cl₂ (100 ml) và AcOH (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, bổ sung NaHCO₃ bão hòa trong nước và tách hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ heptan/EtOAc=1/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (2,10 g, 28%). ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H),

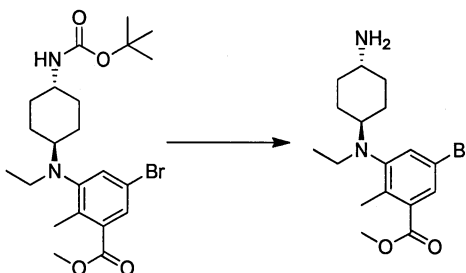
2,30 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 369,2, 371,2.

Metyl 5-bromo-3- $\{[trans-4-(\text{dimethylamino})\text{cyclohexyl}](\text{etyl})\text{amino}\}$ -2-metylbenzoat



Bổ sung axetalđehyt (626 mg, 14,2 mmol) và natri triaxetoxymorhydrua (3,62 g, 17,1 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3- $\{[trans-4-(\text{dimethylamino})\text{cyclohexyl}]\text{amino}\}$ -2-metylbenzoat (2,10 g, 5,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 ml) và AcOH (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó là bổ sung NaHCO_3 bão hòa trong nước và tách hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 heptan/etylaxetat=3/2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (824 mg, 36%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,57-2,69 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,09-1,44 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 397,3, 399,3.

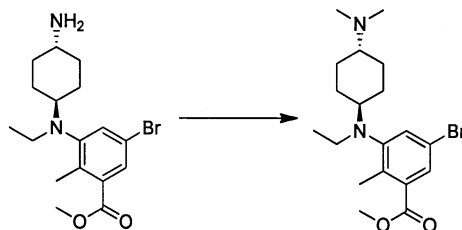
Metyl 3- $\{((trans-4\text{-aminocyclohexyl})(\text{etyl})\text{amino})\}$ -5-bromo-2-metylbenzoat



Hòa tan metyl 5-bromo-3- $\{((4\text{-trans-}((\text{tert-butoxycarbonyl})\text{amino})\text{cyclohexyl})(\text{etyl})\text{amino})\}$ -2-metylbenzoat (1,00 g, 2,13 mmol) trong DCM (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung từng giọt HCl 4 M trong 1,4-đioxan (8 ml, 32,0 mmol) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 10 phút nữa, TLC (20% E/H) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, và không có SM ở $R_f=0,55$ và chỉ có đường cơ sở. Sau đó, cô hỗn hợp và hòa tan lại trong 10 ml DCM và xử lý bằng natri bicacbonat (0,447 g, 5,33 mmol) có khuấy trong thời gian 15 phút (quan sát thấy nổi bong bóng). Sau đó, lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng DCM, cô

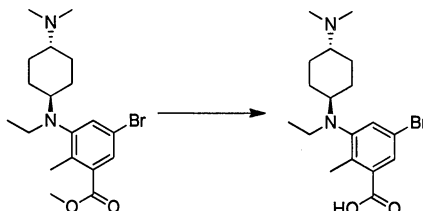
phần lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,780 g, hiệu suất 100%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44(d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,2, 371,2.

Metyl 5-bromo-3-((4-*trans*-(đimetylamin)oxyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat



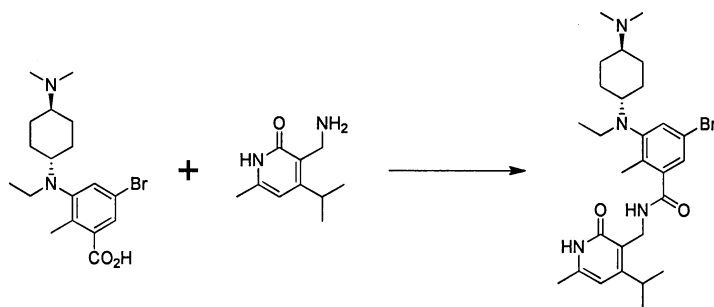
Bổ sung formalđehyt (37% trong nước, 0,793 ml, 10,7 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-((*trans*-4-aminocyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-2-metylbenzoat (0,787 g, 2,13 mmol) trong metanol (3 ml) và DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, bổ sung natri triaxetoxiborohyđrua (1,81 g, 8,52 mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó là ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng 8xDCM đến khi TLC (NH_3 7N 10% trong MeOH/DCM) thể hiện không có sản phẩm ở $R_f=0,35$. Làm khô pha hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4), lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký (cột 25,0 g, MeOH/DCM 5% và sau đó là NH_3 7N 10% trong MeOH/DCM đẳng dung ly) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (850 mg, hiệu suất 100%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,91 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,3, 399,3.

Axit 5-bromo-3-((4-*trans*-(đimetylamin)oxyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoic



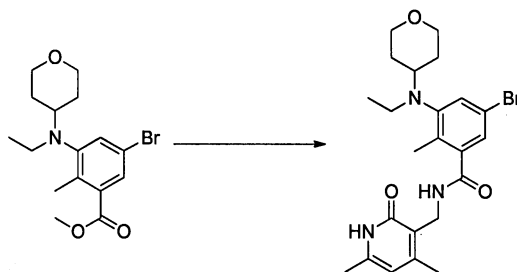
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (820 mg, hiệu suất 100%) theo cùng quy trình để điều chế axit 3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoic. MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,3, 385,3. Hợp chất thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước phản ứng tiếp theo.

5-bromo-3-((4-*trans*-(đimetylamin)oxyclohexyl)(etyl)amino)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 86%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpipeidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phân triệu 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 545,4, 547,4.

5-bromo-*N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid

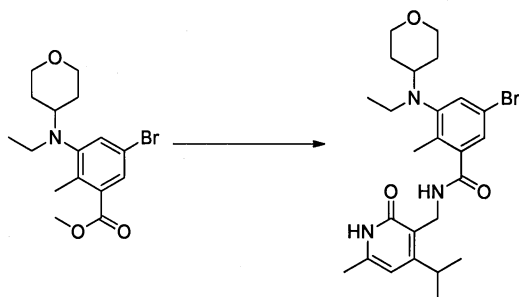


Bổ sung NaOH trong nước (2N, 100 ml) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat (31,0 g, 87,0 mmol) trong etanol (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat và nước. Axit hóa lớp nước bằng KHSO_4 trong nước, chiết bằng etyl axetat (300 ml, hai lần), cô trong chân không để tạo ra axit 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoic dưới dạng sản phẩm thô (28,0g, 97%).

Bổ sung PYBOP (11,4 g, 21,9 mmol) và bazơ Hunig (7,63 ml, 43,8 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoic (5,00

g, 14,6 mmol) và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-dimetyl-1,2-dihydropyridin-2-on (3,31 g, 17,5 mmol) trong DMSO (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và thu gom chất kết tủa thu được, rửa bằng nước (2 x 100 ml) và etyl ete (20 ml). Làm khô chất rắn đã được thu gom lại dưới áp suất chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (5,70 g, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu; 11,47 (s, 1H), 8,23 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,3, 478,3.

5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}benzamit

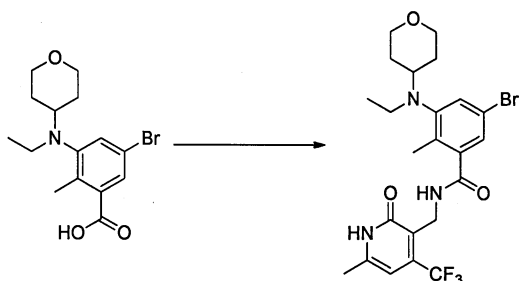


Bổ sung NaOH trong nước (2N, 100 ml) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat (31,0 g, 87,0 mmol) trong etanol (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat và nước. Axit hóa lớp nước bằng KHSO₄ trong nước, chiết bằng etyl axetat (300 ml, hai lần), cô trong chân không để tạo ra axit 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoic dưới dạng sản phẩm thô (28,0 g, 97%).

Bổ sung PYBOP (6,84 mg, 13,1 mmol) và bazơ Hunig (7,63 ml, 43,8 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoic (3,00 g, 8,77 mmol) và muối HCl 3-(Aminometyl)-6-metyl-4-(propan-2-yl)-1,2-dihydropyridin-2-on (2,47 mg, 11,4 mmol) trong DMSO (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh

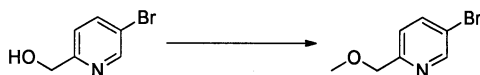
chế phần cận bằng sắc ký cột silicagel (SiO_2 ; etylaxetat/MeOH=6/1). Thu gom các phân đoạn chứa nguyên liệu đích và cô trong chân không. Tinh chế lại phần cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; Heptan/etylaxetat =1/1 đến etylaxetat/ metanol=10/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (5,45 g, hiệu suất định lượng). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 10,54 (brs, 1H), 7,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,87-2,98 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24(s, 3H), 1,61-1,70 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,85(t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-*N*-{[6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-3-yl]metyl}benzamit



Bổ sung PYBOP (1,14 g, 2,19 mmol) và bazơ Hunig (0,763 ml, 4,38 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoic (500 mg, 1,46 mmol) và 3-(Aminometyl)-6-metyl-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-2-on hiđroclorua (461 mg, 1,90 mmol) trong DMSO (11 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và chia tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phần cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 , EtOAc/heptan = 1/1 đến chỉ có EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (563 mg, độ tinh khiết ~89%, 65%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ phần triệu; 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,92-3,97 (m, 2H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,68 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

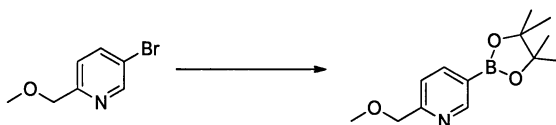
5-bromo-2-(metoxymetyl)pyridin



Bổ sung NaH (60% trong dầu, 400 mg, 9,98 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (5-bromo-2-pyridyl)metanol (1,50 g, 7,98 mmol) và MeI (600 μL , 9,58 mmol)

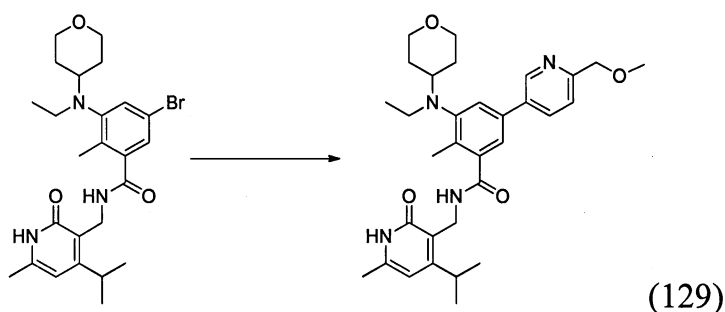
trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và chia tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phần cần bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; etyl axetat/heptan=1/8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,52 g, 94%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

2-(metoxymetyl)-5-(tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)pyridin



Bổ sung kali axetat (1,02 g, 10,4 mmol) và phức hợp Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (595 mg, 0,692 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-2-(metoxymetyl)pyridin (700 mg, 3,46 mmol) và bis(pinacolato)đibo (968 mg, 3,81 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần), làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (1,6 g, độ tinh khiết ~50% (dưới dạng hiệu suất định lượng)). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,88 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).

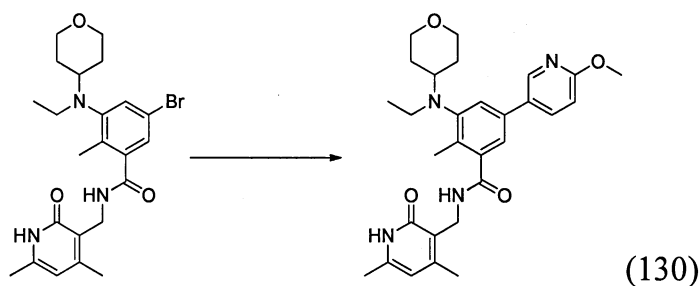
3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metyl-*N*-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-di-hydropyridin-3-yl]metyl}benzamid



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (23,0 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (76,0 mg, 0,713 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-*N*-{[6-metyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2-di-hydropyridin-3-yl]metyl}benzamid (125 mg, 0,198 mmol) và sản phẩm thô của 2-(Metoxymetyl)-5-(tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)pyridin (160 mg, độ tinh khiết ~50%, 0,317 mmol) trong 1,4-di-oxan (2 ml) và

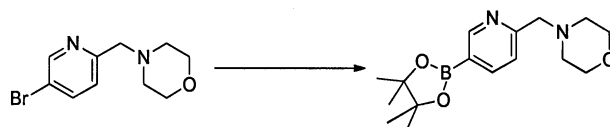
H₂O (0,4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần), làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etyl axetat = 1/2 đến chỉ có EtOAc) và (SiO₂; chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 5/1 + 5% TEA), và bằng PTLC (SiO₂; EtOAc, 6 lần tiến triển). Nghiền hỗn hợp thành bột với EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (33,4 mg, 31%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 9,88-9,90 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,61 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) 1,66-1,73 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 547.4; HPLC độ tinh khiết 98,0%.

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



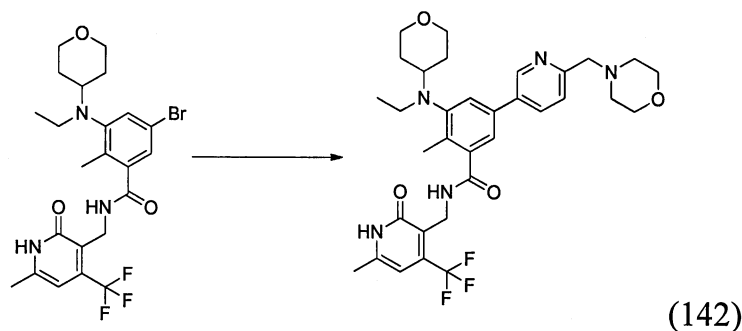
Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (25 mg, 0,0216 mmol) và natri cacbonat (80 mg, 0,756 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid (100 mg, 0,210 mmol) và axit 2-metoxo-5-pyridinboronic (51 mg, 0,336 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và H_2O (0,4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần) và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; heptan/etyl axetat = 1/1 ~ EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1). Nghiền hỗn hợp thành bột với EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (66,7 mg, 63%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 10,7-10,8 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,96-3,03 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) 1,68-1,72 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505,5; HPLC độ tinh khiết 99,3%.

4-{[5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metyl}morpholin



Bổ sung kali axetat (571 mg, 5,82 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (400 mg, 0,235 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 4-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]morpholin (500 mg, 1,94 mmol) và bis(pinacolato)đibo (542 mg, 2,13 mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (934 mg, độ tinh khiết ~60% (dưới dạng hiệu suất định lượng)). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,71-3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,45-2,58 (m, 4H), 1,26 (s, 12H).

3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-5-[6-(morpholin-4-ylmetyl)pyridin-3-yl]benzamid



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53,0 mg, 0,0459 mmol) và natri cacbonat (176 mg, 1,66 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihiđropyridin-3-yl]metyl}benzamid (274 mg, độ tinh khiết ~89%, 0,46 mmol) và hỗn hợp thô của 4-{[5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metyl}morpholin (470 mg, độ tinh khiết ~60%, 0,927 mmol) trong 1,4-đioxan (4,6 ml) và H_2O (0,92 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; từ chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 5/1) và (SiO_2 ; từ chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 5/1 + 5% TEA). Nghiền hỗn hợp thành bột với Et_2O -hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (28,0 mg, 9,7%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) 1,66-1,73 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628,6; HPLC độ tinh khiết 95,4%.

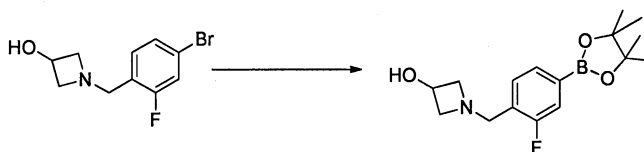
1-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]azetidín-3-ol



Bổ sung từng giọt MsCl (0,340 ml, 4,39 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa rượu 4-bromo-2-flobenzylic (818 mg, 3,99 mmol) và trietylamin (0,666 ml, 4,79 mmol) trong CH_2Cl_2 (6,8 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và chia tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô.

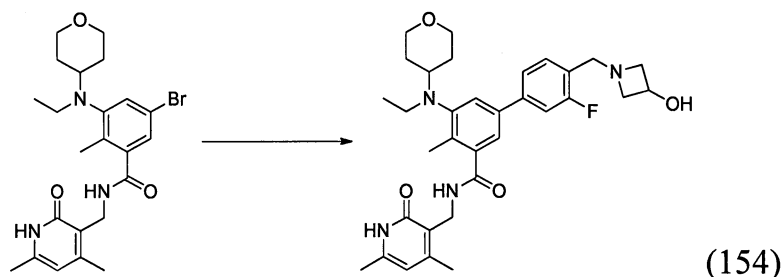
Bổ sung 3-hydroxyazetidin hydroclorua (655 mg, 5,99 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa Mesylat thô và triethylamin (2,22 ml, 16,0 mmol) trong DMF (6,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 14 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, pha loãng bằng etyl axetat, và chia tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; etyl axetat/heptan=1/1-2/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (698 mg, hiệu suất 67%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,17-7,27 (m, 3H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 4H), 2,95-2,99 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 1H).

1-{[2-flo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl}azetidin-3-ol



Bổ sung kali axetat (394 mg, 4,02 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (273 mg, 0,335 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 1-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]azetidin-3-ol (348 mg, 1,34 mmol) và bis(pinacolato)đibo (374 mg, 1,47 mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phân lọc bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (650 mg, độ tinh khiết ~63% (dưới dạng hiệu suất định lượng)).

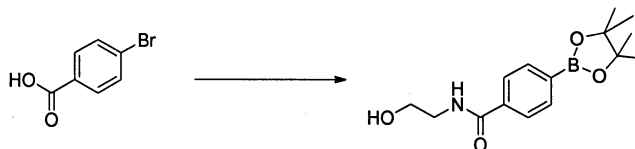
N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{3-flo-4-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl]phenyl}-2-metylbenzamid



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,0415 mmol) và natri cacbonat (160 mg, 1,51 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid (203 mg, 0,426 mmol) và hỗn hợp thô của 1-{[2-flo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl}azetidin-3-ol (350 mg, độ tinh khiết ~63%, 0,67 mmol) trong 1,4-

đioxan (4 ml) và H₂O (0,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua miếng Xelit. Rửa phần lọc bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; từ chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 5/1), (SiO₂; từ chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 5/1 + 5% TEA) và bằng PTLC (SiO₂; EtOAc/MeOH = 20/1 6 lần tiến triển). Nghiền hỗn hợp thành bột với EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (74,1 mg, 31%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 5H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,34-4,38 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68-1,74 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 577,6; HPLC độ tinh khiết 95,0%.

N-(2-hydroxyetyl)-4-(tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzamid

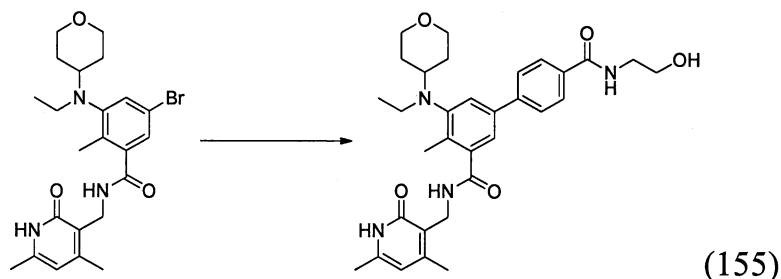


Bổ sung HATU (6,81 g, 17,9 mmol) và bazơ Hunig (5,20 ml, 29,9 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 4-bromobenzoic (2,00 g, 9,95 mmol) và 2-aminoetan-1-ol (912 mg, 14,9 mmol) trong THF (200 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Cô hỗn hợp trong chân không, và hòa tan phần cặn thu được trong etyl axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (SiO₂; Heptan/etyl axetat = 1/1) để tạo ra *N*-(2-hydroxyetyl)benzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (1,70 g, 70%).

Bổ sung kali axetat (2,05 g, 20,9 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (255 mg, 0,348 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa *N*-(2-hydroxyetyl)benzamid (1,70 g, 6,96 mmol) và bis(pinacolato)đibor (2,12 g, 8,36 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SiO₂; Heptan/etyl axetat = 1/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (1,20 g, 59%). ¹H-NMR (400

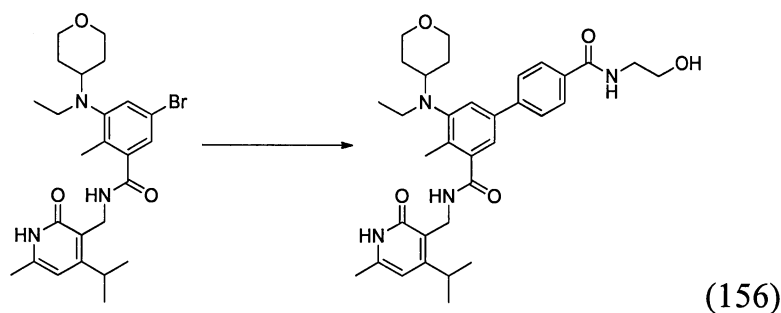
MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,71 (brs, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 1,35 (s, 12H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 292,2.

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{4-[(2-hydroxyetyl)carbamoyl]phenyl}-2-metylbenzamidit



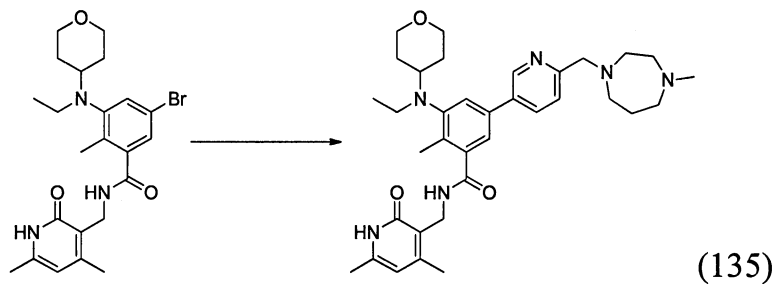
Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (49 mg, 0,0424 mmol) và natri cacbonat (160 mg, 1,51 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-*N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamidit (200 mg, 0,419 mmol) và *N*-(2-hydroxyetyl)-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamidit (196 mg, 0,673 mmol) trong 1,4-dioxan (4,2 ml) và H₂O (0,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; từ chỉ EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1-5/1), (SiO₂; từ chỉ EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1-5/1). Nghiền hỗn hợp thành bột với CH₂Cl₂-Et₂O-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (122,2 mg, 52%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,75-7,79 (m, 1H), 7,70 (br-s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30-7,33 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,66-1,73 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 561,5; HPLC độ tinh khiết 95,8%.

3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{4-[(2-hydroxyetyl)carbamoyl]phenyl}-2-metyl-*N*-{[6-metyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2-đihydropyridin-3-yl]metyl}benzamidit



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,0346 mmol) và natri cacbonat (151 mg, 1,43 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-N-[(4,6-metyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]benzamid (250 mg, ~80% độ tinh khiết, 0,396 mmol) và N-(2-hydroxyetyl)-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (184 mg, 0,634 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và H_2O (0,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng nước (hai lần), nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; từ chỉ có EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1-5/1). Nghiền hỗn hợp thành bột với CH_2Cl_2 -EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (176 mg, hiệu suất 75%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 7,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,91-4,02 (m, 3H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,64-1,68 (m, 4H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589,5; HPLC độ tinh khiết 96,7%.

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}benzamid

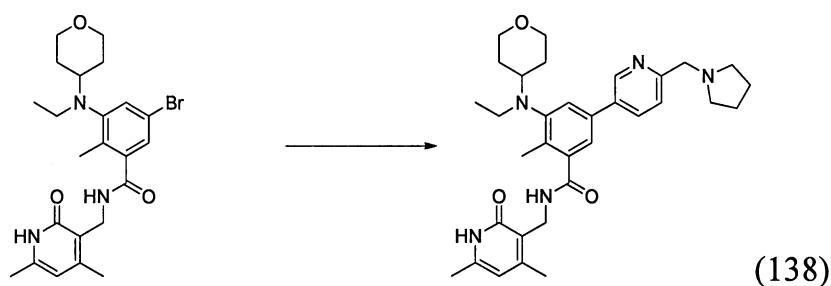


Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (485 mg, 0,420 mmol) và natri cacbonat (1,34 g, 12,6 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid (2,00 g, 4,20

mmol) và [5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metanol (1,18 g, 5,04 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) và H₂O (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; từ heptan/etylaxetat = 1/5 đến chỉ có etyl axetat) để tạo ra N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hiđroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg, hiệu suất 37%).

Bổ sung metansulfonyl clorua (54,4 mg, 0,475 mmol) và bazơ Hunig (206 ul, 1,19 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hiđroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid (200 mg, 0,396 mmol) trong CH₂Cl₂ (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung 1-metylhomopiperazin (226 mg, 1,98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etylaxetat/MeOH=20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (25,1 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,63 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,79-1,89 (m, 4H), 1,64-1,74 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 601,6; HPLC độ tinh khiết 93,4%.

N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl]benzamid

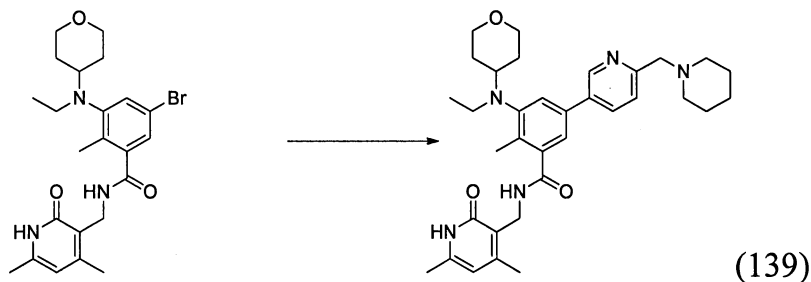


Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (485 mg, 0,420 mmol) và natri cacbonat (1,34 g, 12,6 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-

đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid (2,00 g, 4,20 mmol) và [5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metanol (1,18 g, 5,04 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) và H₂O (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etylaxetat = 1/5 đến chỉ có etyl axetat) để tạo ra N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg, 37%).

Bổ sung metansulfonyl clorua (68,1 mg, 0,595 mmol) và bazơ Hunig (206 μ l, 1,19 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid (200 mg, 0,396 mmol) trong CH₂Cl₂ (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung pyrolidin (141 mg, 1,98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etyl axetat = 1/5 đến chỉ có etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (21,0 mg, hiệu suất 9,5%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,68-1,75 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 558,6; HPLC độ tinh khiết 96,3%.

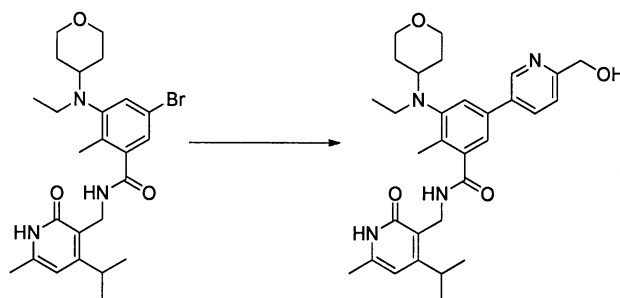
N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(piperidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl]benzamid



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (485 mg, 0,420 mmol) và natri cacbonat (1,34 g, 12,6 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzamid (2,00 g, 4,20 mmol) và [5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metanol (1,18 g, 5,04 mmol) trong 1,4-đioxan (40 ml) và H_2O (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; heptan/etylaxetat = 1/5 đến chỉ có etyl axetat) để tạo ra N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (800 mg, 37%).

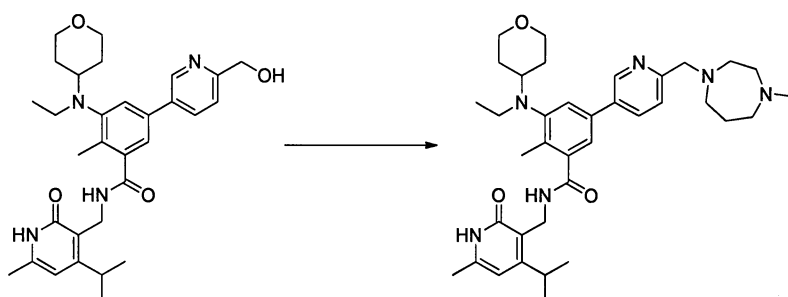
Bổ sung metansulfonyl clorua (54,4 mg, 0,475 mmol) và bazơ Hunig (206 μl , 1,19 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metylbenzamid (200 mg, 0,396 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung piperidin (169 mg, 1,98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; heptan/etyl axetat = 1/5 đến etyl axetat/MeOH = 20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (81,2 mg, hiệu suất 35,9%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu: 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 6H), 1,38-1,49 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572,5; HPLC độ tinh khiết 97,6%.

3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (515 mg, 0,446 mmol) và natri cacbonat (1,14 g, 10,7 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-N-[[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid (1,50 g, 2,97 mmol) và [5-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metanol (1,89g, 8,03mmol) trong 1,4-đioxan (20 ml) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, bổ sung [5-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]metanol (800mg, 3,40mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (200 mg, 0,173 mmol) và natri cacbonat (630 mg, 5,94 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (1; NH-SiO_2 ; etyl axetat/MeOH = 50/1 đến 6/1, 2; SiO_2 ; etyl axetat/MeOH = 8/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (457 mg, 29%). $^1\text{H-NMR}$ (400M Hz, CDCl_3) δ phần triệu; 10,51 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,24-7,27(m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,69 (br. s., 2H), 4,61 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,84-4,02 (m, 3H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

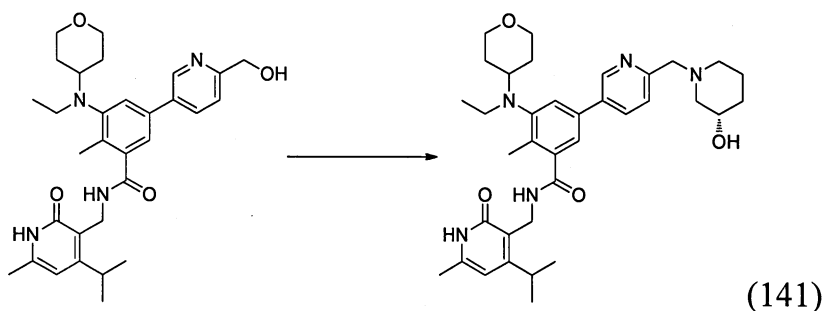
3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}-N-[[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-đihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid



(136)

Bổ sung metansulfonyl clorua (51,6 mg, 0,451 mmol) và bazơ Hunig (195 μ l, 1,13 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid (200 mg, 0,375 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung 1-metyl-homopiperazin (129 mg, 1,13 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 chỉ etyl axetat đến etyl axetat/MeOH=15/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (81,3 mg, hiệu suất 34,5%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,85-0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 629,6; HPLC độ tinh khiết 91,7%.

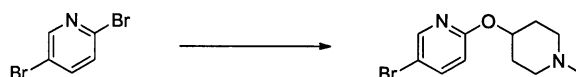
3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-(6-[[*(3S)*-3-hydroxypiperidin-1-yl]metyl]pyridin-3-yl)-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid



Bổ sung metansulfonyl clorua (51,6 mg, 0,451 mmol) và bazơ Hunig (195 μ l, 1,13 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-[6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}benzamid (200 mg, 0,375 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung muối HCl (*S*)-3-hydroxypiperidin (258 mg, 1,88 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột

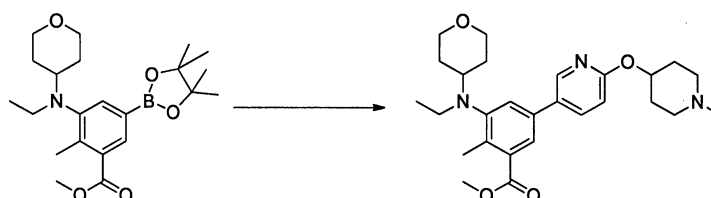
silicagel (NH-SiO₂; etyl axetat/MeOH=20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (39,9 mg, hiệu suất 17,3%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,63-8,66 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,82 (brs, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,74-1,88 (m, 4H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 616,6; HPLC độ tinh khiết 97,4%.

5-bromo-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin



Bổ sung NaH (60%, 60,8 mg, 1,52 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 4-hydroxy-1-methylpiperidin (175 mg, 1,52 mmol) trong THF (8,0 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Bổ sung 2,5-đibromopyridin (300 mg, 1,27 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy dưới dòng hồi lưu trong thời gian 9,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; Heptan/etyl axetat =5/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (309 mg, 90%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H).

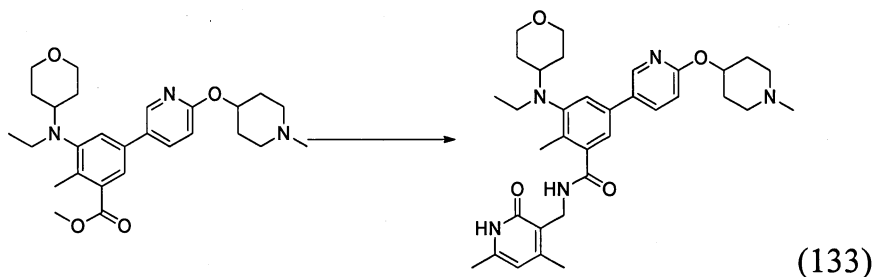
Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}benzoat



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (47,3 mg, 0,0410 mmol) và natri cacbonat (104 mg, 0,982 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (110 mg, 0,273 mmol) và 5-bromo-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin (96,1 mg, 0,355 mmol) trong 1,4-dioxan (2,5 ml) và

nước (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung ethyl axetat và nước vào hỗn hợp. Lọc hỗn hợp và chia tách. Chiết lớp nước bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; heptan/ethyl axetat = 3/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (70,1 mg, 55%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,33 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,92(s, 3H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,24-2,37 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}benzamid

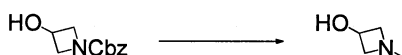


Bổ sung NaOH trong nước (5N, 150 μl) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}benzoat (70,1 mg, 0,150 mmol) trong etanol (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 5N. Cô hỗn hợp trong chân không, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra sản phẩm thô của axit 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}benzoic.

Bổ sung PYBOP (117 mg, 0,225 mmol) và bazơ Hunig (131 μl , 0,750 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit carboxylic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihydropyridin-2-on (42,4 mg, 0,225 mmol) trong DMSO (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng ethyl axetat (10ml, hai lần), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và lọc. Cô

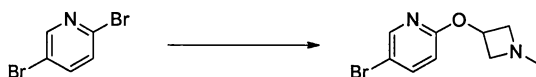
phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etyl axetat/MeOH=50/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất thô. Tạo huyền phù hợp chất thô bằng etyl axetat và heptan. Thu gom chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc. Làm khô chất rắn dưới áp suất chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (56,7 mg, 64%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 10,23 (br. s., 1H), 8,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,03-5,12 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 588,7; HPLC độ tinh khiết 97,0%.

1-metylazetidin-3-ol



Bổ sung lithi alumin hydrua (75,0 mg, 0,968 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa benzyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (134 mg, 0,646 mmol) trong THF (5,0 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy dưới dòng hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, bổ sung nước (75 ul), NaOH 5N trong nước (75 ul) và nước (225 ul) vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Loại bỏ chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Cô phần lọc trong chân không. Phần cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (dầu không màu, 107 mg, hiệu suất định lượng). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 4,35-4,43 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

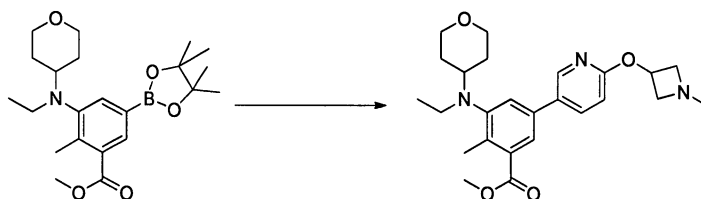
5-bromo-2-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]pyridin



Bổ sung NaH (60%, 64,1 mg, 1,60 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 1-metylazetidin-3-ol thô (107 mg, 1,23 mmol) trong THF (5,0 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 phút. Bổ sung 2, 5-đibromopyridin (292 mg, 1,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp dưới dòng hồi lưu trong thời gian 17 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc

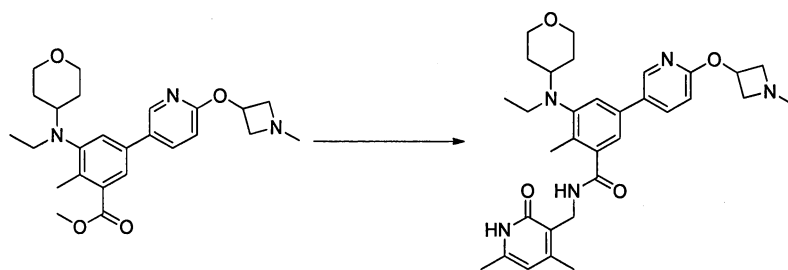
trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; Heptan/etyl axetat = 6/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (38,8 mg, hiệu suất 25%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12-5,20 (m, 1H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,02-3,17 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylazetidín-3-yl)oxy]pyridín-3-yl}benzoat



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (27,7 mg, 0,0240 mmol) và natri cacbonat (60,9 mg, 0,575 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (77,2 mg, 0,192 mmol) và 5-bromo-2-[(1-metylazetidín-3-yl)oxy]pyridín (38,8 mg, 0,160 mmol) trong 1,4-đioxan (2,0 ml) và nước (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Lọc hỗn hợp và chia tách. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etyl axetat = 3/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (33,1 mg, 47%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,31 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 2H), 3,06-3,21 (m, 4H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,78 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihiđropyridín-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylazetidín-3-yl)oxy]pyridín-3-yl}benzamidit

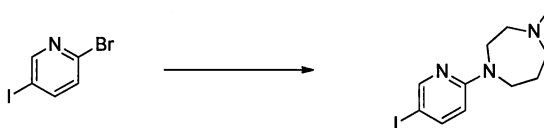


(134)

Bổ sung NaOH trong nước (5N, 150 ul) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylazetidín-3-yl)oxy]pyridín-3-yl}benzoat (33,1 mg, 0,0753 mmol) trong metanol (600 ul). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra muối natri của axit 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-{6-[(1-metylazetidín-3-yl)oxy]pyridín-3-yl}benzoic thô.

Bổ sung PYBOP (98,0 mg, 0,188 mmol) và bazơ Hunig (39,4 ul, 0,226 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa muối natri của axit carboxylic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-dimetyl-1,2-dihydropyridín-2-on (21,3 mg, 0,113 mmol) trong DMSO (300 ul). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 21 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (1 ml, hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etylaxetat/MeOH=10/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (11,6 mg, 28%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,17-5,28 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,05-3,18 (m, 4H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,39-2,44 (s x 2, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 560,6 ; HPLC độ tinh khiết 71,0%.

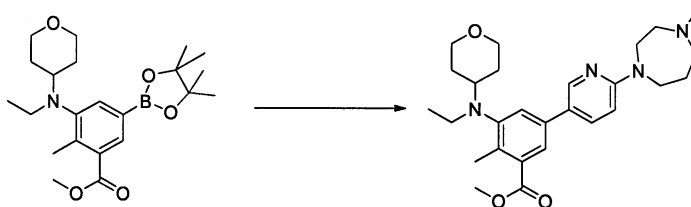
1-(5-iodopyridín-2-yl)-4-metyl-1,4-diazepan



Bổ sung kali cacbonat (146 mg, 1,06 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 2-bromo-5-iodopyridín (200 mg, 0,704 mmol) và 1-metyl homopiperazin (121mg, 1,06mmol) trong NMP (3 ml). Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng bằng sóng viba ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etyl axetat =6/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (187 mg,

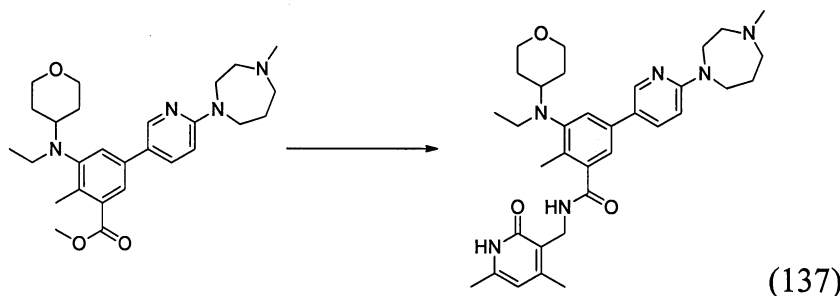
83%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,23-8,28 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H).

Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)pyridin-3-yl]benzoat



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (77,4 mg, 0,067 mmol) và natri cacbonat (170 mg, 1,61 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (180 mg, 0,446 mmol) và 1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-metyl-1,4-điazepan (184 mg, 0,580 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 14,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO_4 và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (1; SiO_2 ; heptan/etyl axetat = 3/1 đến 1/1, 2; SiO_2 ; heptan/etyl axetat = 1/1 đến etyl axetat/MeOH = 8/1 đến $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (25,5 mg, hiệu suất 12%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,86-4,01 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,61-1,80 (m, 4H), 0,90 phần triệu (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

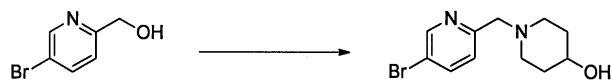
N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)pyridin-3-yl]benzamidit



Bổ sung NaOH trong nước (5N, 44 ul) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)pyridin-3-yl]benzoat (25,5 mg, 0,055 mmol) trong etanol (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và làm trung hòa bằng HCl 5N trong nước, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra muối natri của axit 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[6-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)pyridin-3-yl]benzoic thô.

Bổ sung PYBOP (42,7 mg, 0,082 mmol) và bazơ Hunig (47,6 ul, 0,273 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa muối natri của axit carboxylic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-dimetyl-1,2-dihydropyridin-2-on (13,4 mg, 0,071 mmol) trong DMSO (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml, hai lần), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (hai lần) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄ và lọc. Cô phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etyl axetat/MeOH=50/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất thô. Tạo huyền phù hợp chất thô bằng etyl axetat và heptan. Thu gom chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc. Làm khô chất rắn dưới áp suất chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (9,20 mg, 28%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 9,74 (br. s., 1H), 8,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 7,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ; MS (ESI) [M+H]⁺ 587,7 ; HPLC độ tinh khiết 95,0%.

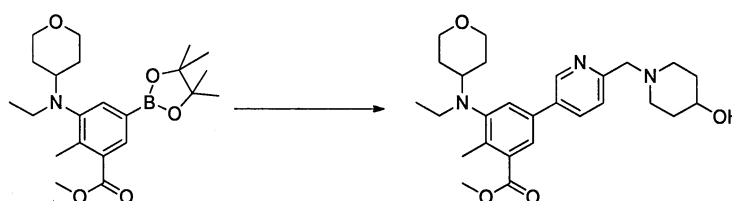
1-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]piperidin-4-ol



Bổ sung metansulfonyl clorua (1,46 g, 12,8 mmol) và bazơ Hunig (5,54 ml, 31,8 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (4-bromophenyl)metanol (2,00 g, 10,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung piperidin-4-ol (5,36 g, 53,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl

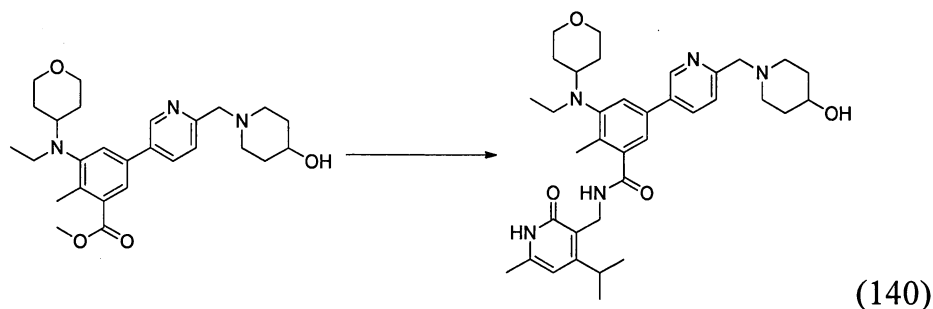
axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (100 ml, hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; heptan/etyl axetat=1/3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (1,97 g, hiệu suất 69%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H); MS (ESI) [M+H]⁺ 271,1, 273,1.

Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}-2-metylbenzoat



Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,119 mmol) và natri cacbonat (378 mg, 3,57 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzoat (480 mg, 1,19 mmol) và 1-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]piperidin-4-ol (484 mg, 1,79 mmol) trong 1,4-di-oxan (10 ml) và H₂O (2,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; chỉ có etylaxetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (520 mg, 93%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,47 (brs, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 6H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 468,4.

3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}-2-metyl-N-{[6-metyl-2-oxo-4-(2-propyl)-1,2-di-hydropyridin-3-yl]metyl}benzamidit



Bổ sung NaOH trong nước (5 N, 1 ml) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}-2-metylbenzoat (520 mg, 1,11 mmol) trong metanol (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra muối natri của axit 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]pyridin-3-yl}-2-metylbenzoic thô.

Bổ sung PYBOP (145 mg, 2,78 mmol) và bazơ Hunig (580 μ l, 3,33 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa muối natri của axit carboxylic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-6-metyl-4-(2-propyl)-1,2-dihiđropyridin-2-on (361 mg, 1,67 mmol) trong DMSO (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml, hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etyl axetat/MeOH=10/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (250 mg, 37%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 2H), 3,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 616,7 ; HPLC độ tinh khiết 97,4%.

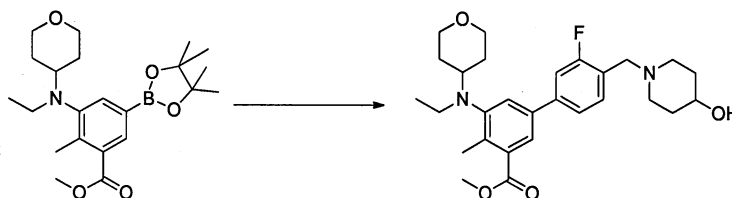
1-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]piperidin-4-ol



Bổ sung metansulfonyl clorua (1,34 g, 11,7 mmol) và bazơ Hunig (5,09 ml, 29,3 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (4-bromo-2-flophenyl)metanol (2,00 g, 9,76

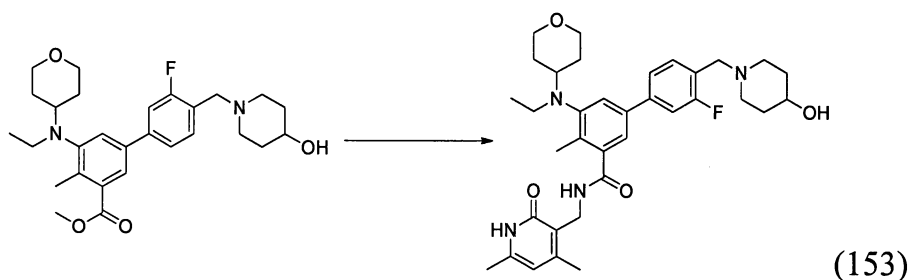
mmol) trong CH_2Cl_2 (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, bổ sung piperidin-4-ol (4,94 g, 48,8 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng nước, và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (100 ml, hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; heptan/etyl axetat=1/2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,97 g, 70%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 7,24-7,31 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,1, 290,0.

Metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{3-flo-4-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]phenyl}-2-metylbenzoat



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (124 mg, 0,107 mmol) và natri cacbonat (340 mg, 3,21 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (430 mg, 1,07 mmol) và 1-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]piperidin-4-ol (461 mg, 1,60 mmol) trong 1,4-đioxan (8 ml) và H_2O (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit. Cô phần lọc trong chân không, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (461 mg, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 7,42-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,29-3,40 (m, 2H), 3,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,4.

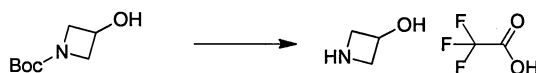
N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{3-flo-4-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]phenyl}-2-metylbenzamid



Bổ sung NaOH trong nước (5 N, 1 ml) vào dung dịch có khuấy chứa methyl 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{3-flo-4-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]phenyl}-2-metylbenzoat (461 mg, 1,11 mmol) trong metanol (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, và làm khô dưới áp suất chân không để tạo ra muối natri của axit 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-5-{3-flo-4-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl]phenyl}-2-metylbenzoic thô.

Bổ sung PYBOP (1,24 mg, 2,38 mmol) và bazơ Hunig (497 μ l, 2,85 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa muối natri của axit carboxylic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihydropyridin-2-on (269 mg, 1,43 mmol) trong DMSO (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (10 ml, hai lần), và cô lớp hữu cơ kết hợp trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂ etyl axetat/MeOH=20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (208 mg, 36%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu; 7,32-7,37 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 605,6 ; HPLC 99,7% độ tinh khiết.

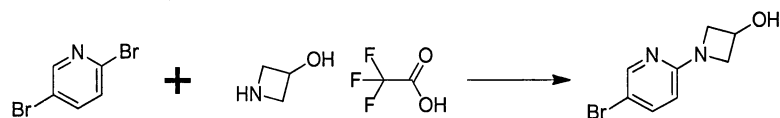
Azetidin-3-ol 2,2,2-trifloaxetat



Bổ sung cẩn thận TFA (10 ml, 130 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (3,44 g, 19,9 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng trong tổng thời gian 1,5 giờ, loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục thô (6,65 g, 35,5 mmol, hiệu suất 179 %, chứa TFA dư) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Chất này được sử dụng cho bước tiếp

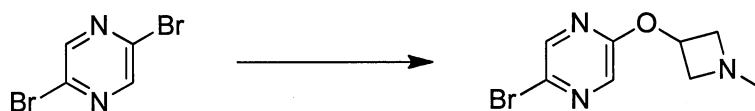
theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,6 (bs, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,73 (m, 2H).

1-(5-bromopyridin-2-yl)azetidin-3-ol



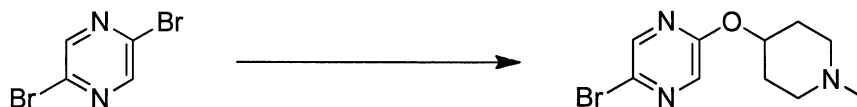
Bổ sung triethylamin (6,77 ml, 48,5 mmol) từng phần vào azetidin-3-ol 2,2,2-trifloaxetat thô (6,65 g, 19,9 mmol, chứa ước tính 2,93 g TFA dư) với máy khuấy từ tính trong thời gian 5 phút (một cách cẩn thận, tỏa nhiệt) để tạo ra hỗn hợp hai pha. Sau đó, bổ sung axetonitril (5 ml) (tạo thành một lớp) sau đó là 2,5-đibromopyridin (500 mg, 2,11 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 ml), chiết bằng EtOAc-Heptan (1:1, 5 x 30 ml). Rửa chất chiết kết hợp bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc-Heptan từ 30% đến 100%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (108 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng màng trong suốt không màu. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ phần triệu: 8,25 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 5,54 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,43-3,67 (m, 2H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,0.

2-bromo-5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazin



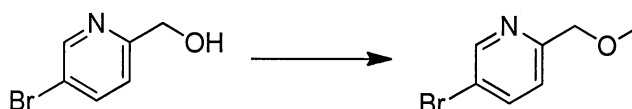
Bổ sung NaH trong dầu khoáng (60%, 286 mg, 7,15 mmol) vào dung dịch chứa muối hydroclorua của 1-methylazetidin-3-ol (442 mg, 3,57 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, bổ sung từng phần đibromopyrazin (1,0 g, 4,20 mmol). Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 14 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa trong nước của NH_4Cl và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 X 40 ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , EtOAc : Heptan từ 30% đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (230 mg, 26%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 8,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,17 (ddd, $J = 11,2, 5,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

2-bromo-5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazin



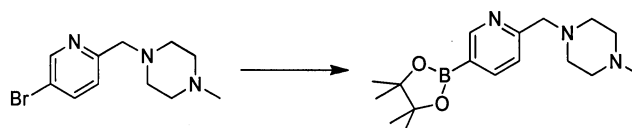
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (450 mg, hiệu suất 27%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 2-bromo-5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 8,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,00 (dddd, $J = 8,0, 8,0, 4,0, 4,0$, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H).

5-bromo-2-(metoxymetyl)pyridin



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,202 g, 5,04 mmol) vào dung dịch chứa (5-bromopyridin-2-yl)metanol (0,474 g, 2,52 mmol) trong THF (30 ml, 366 mmol) và DMF (10 ml, 129 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C , bổ sung methyl iodua (0,158 ml, 2,52 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và LCMS cho thấy rằng không còn lại nguyên liệu bắt đầu nào. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C , làm dừng bằng MeOH và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng etylaxetat/heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35,0 mg, hiệu suất 6,87 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 8,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,44 (s, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202,0.

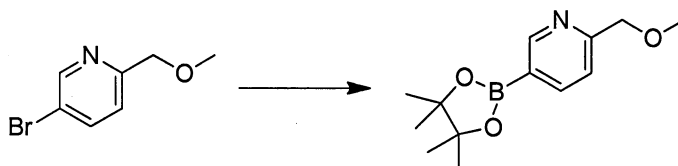
1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin



Bổ sung 1-((5-bromopyridin-2-yl)metyl)-4-methylpiperazin (500 mg, 1,85 mmol), bis(pinacolato)đibo (564 mg, 2,22 mmol), kali axetat (272 mg, 2,78 mmol) và 1,4-dioxan (8 ml, 93,5 mmol) trong ống kín. Khử khí hỗn hợp bằng cách tạo bọt khí qua N_2 trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung trixyclohexylphosphin (67,5 mg, 0,241 mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (85,0 mg, 0,093 mmol) và khử khí

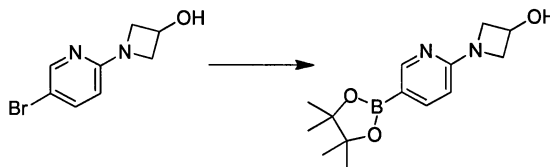
lại trong thời gian 15 phút. Sau đó, bật kín hỗn hợp tối màu dưới N₂ và gia nhiệt trong thời gian 8 giờ ở nhiệt độ 80°C. MS (phải sử dụng FlowInjection) thể hiện khối mong muốn của 318 (M+H) và không có đỉnh SM của 270/272. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và rửa bằng dioxan (10 ml) và sau đó là EtOAc (10 ml). Cô phần lọc màu vàng đậm hơi lục kết hợp và làm khô trong chân không qua đêm để tạo ra sản phẩm dưới dạng dầu thô màu vàng nhợt (1,33 g, hiệu suất 227%). HNMR là tốt đối với chất thô. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. ¹H-NMR (400 MHz) δ phần triệu: 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,61 (bs, 8H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H); MS (ESI) [M+H]⁺ 318,3.

2-(metoxymetyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin



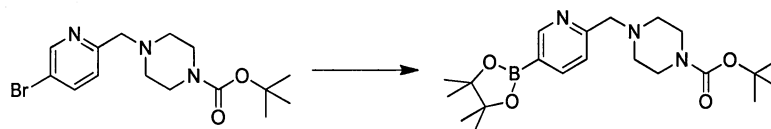
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (90,0 mg, hiệu suất 209%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) [M+H]⁺ 250,3.

1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)azetidín-3-ol



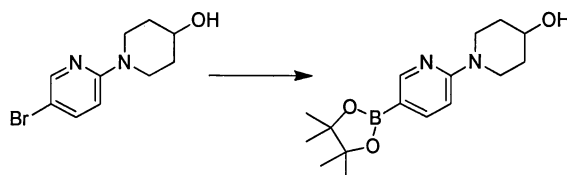
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (270 mg, 213% hiệu suất) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin dưới dạng chất rắn bán tinh thể màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) [M+H]⁺ 277,3.

tert-butyl 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



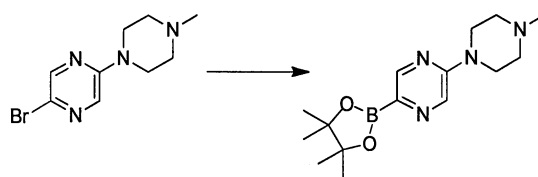
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,18 mg, 232% hiệu suất) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin dưới dạng dầu thô. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 404,4.

1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-ol



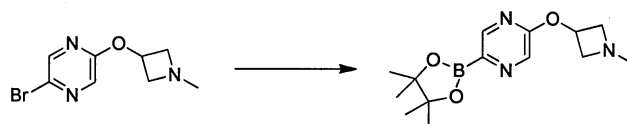
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, hiệu suất 180%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin dưới dạng chất rắn bán tinh thể màu vàng-cam. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 304,2.

2-(4-metypiperazin-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin



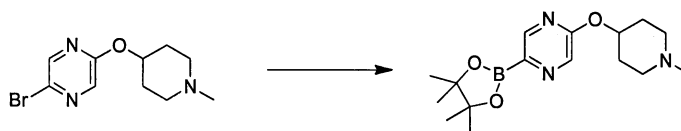
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (420 mg, hiệu suất 237%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin dưới dạng dầu màu đỏ. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 305,3.

2-((1-metylazetid-3-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin



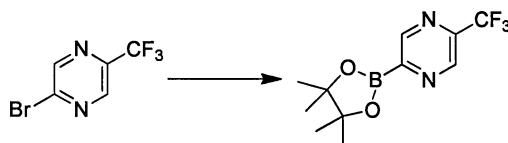
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (360 mg, hiệu suất 216%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl) metyl)piperazin dưới dạng chất rắn bán tinh thể màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 292,2.

2-((1-metypiperidin-4-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin



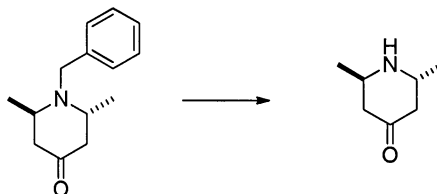
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (260 mg, hiệu suất 128%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl) metyl)piperazin dưới dạng chất rắn bán tinh thể màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 320,2.

2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)pyrazin



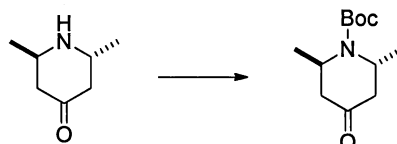
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (77,0 mg, hiệu suất 40%) theo cùng phương thức như đã mô tả đối với 1-metyl-4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl) metyl)piperazin dưới dạng dầu màu hơi tối. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[M+H]^+$ 275.1.

2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-on



Bổ sung Pd/C 10% ẩm (1,0 g) vào dung dịch chứa 1-benzyl-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-on (4,80 g, 22,1 mmol) trong MeOH (100 ml) dưới khí N₂. Thay thế N₂ bằng khí H₂ và khuấy hỗn hợp trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới hydro. Thay thế khí H₂ bằng khí N₂. Lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng MeOH và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm.

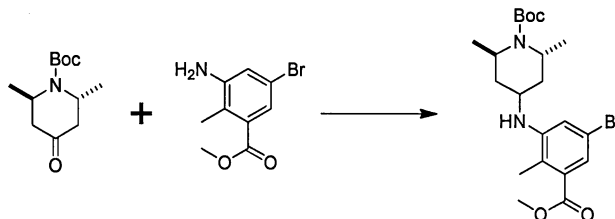
tert-butyl 2,6-*trans*-đimetyl-4-oxopipeđin-1-carboxylat



Bổ sung trietylamin (15,0 ml, 108 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-on (1,20 g, thô) và đi-*tert*-butyl đicacbonat (10,3 g, 47,2 mmol) trong DCM (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong

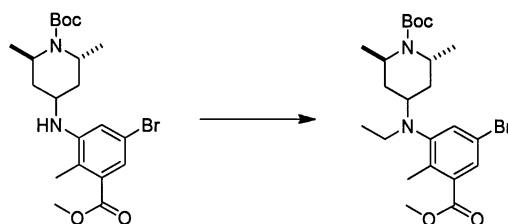
thời gian 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (Heptan/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,40 g, hiệu suất 65%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 4,40 (m, 2H), 2,86 (dd, $J = 6,8, 18,0$ Hz, 2H), 2,39 (dd, $J = 1,6, 17,6$ Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-methylphenyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat



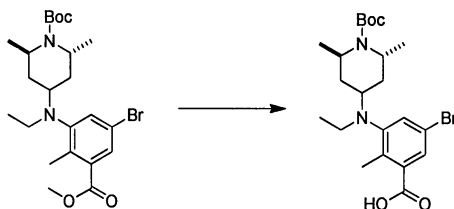
Bổ sung axit axetic (6 ml, 105 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-amino-5-bromo-2-methylbenzoat (3,65 g, 15,0 mmol) và *tert*-butyl 2,6-*trans*-đimethyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (3,00 g, 13,2 mmol) trong 1,2-đicloetan (18 ml, 228 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung natri triaxetoxymorohyđrua (8,39 g, 40,0 mmol) và khuấy hỗn hợp qua đêm (17 giờ). TLC (20% E/H) thể hiện $R_f=0,35$ đối với anilin, $R_f=0,25$ đối với keton và $R_f=0,45$ đối với điểm mới. Và không có SM keton (SM giới hạn) còn lại. Làm dừng hỗn hợp bằng cách bổ sung từ từ NaHCO_3 bão hòa đến khi hỗn hợp có độ pH bằng khoảng 8. Chiết pha nước đã được tách riêng bằng 3xEtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra dầu màu vàng nhạt. Tinh chế dầu này bằng sắc ký nhanh cột (SiO_2 , EtOAc:Heptan 15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng bán tinh khiết (2,65 g, hiệu suất 41%). Nguyên liệu thô được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. Chất khoáng này được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,3, 457,3.

tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-methylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat



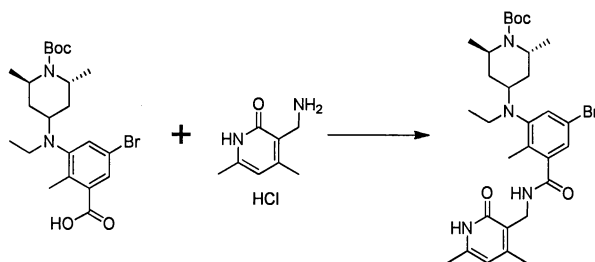
Bổ sung axit axetic (1,99 ml, 34,9 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-methylphenyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat (2,65 g, 5,81 mmol) và axetaldehyt (0,657 ml, 11,6 mmol) trong 1,2-đicloetan (15 ml, 190 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 10 phút. Sau đó, bổ sung natri triaxetoxybororhyđrua (3,70 g, 17,4 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Làm dừng hỗn hợp bằng cách bổ sung từ từ NaHCO_3 bão hòa trong nước đến khi hỗn hợp có độ pH 8. Chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng nhạt. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh cột (SiO_2 , EtOAc:Heptan 10%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,81 g, hiệu suất 64%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3,485,4.

Axit 5-bromo-3-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-4-yl)(etyl)amino)-2-methylbenzoic



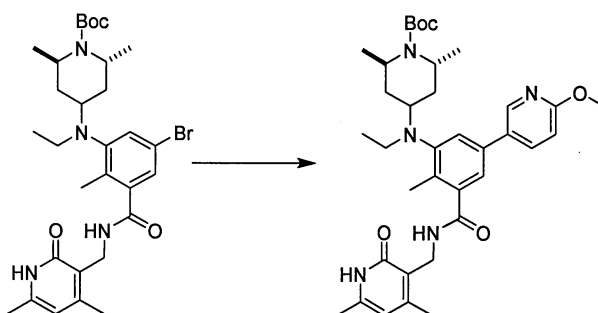
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,75 g, hiệu suất 100%) theo cùng quy trình để điều chế axit 3-[etyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-2-methyl-5-(triflometyl)benzoic. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,71-1,92 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,3,471,3.

tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimethyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-methylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimethylpiperidin-1-carboxylat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (2,10 g, hiệu suất 93%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,18 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603,5, 605,5.

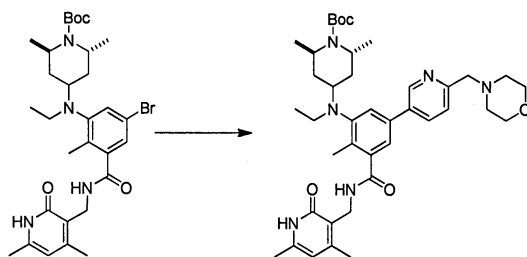
tert-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpiperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpiperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,166 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyridin (58,4 mg, 0,249 mmol) và natri cacbonat (61,5 mg, 0,58 mmol) trong 1,4-đioxan (1 ml, 11,7 mmol) và nước (0,2 ml, 11,1 mmol) được khử khí bằng cách tạo bọt khí N_2 trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19,1 mg, 0,017 mmol) và khử khí lại trong thời gian 10 phút. Sau đó, bịt kín hỗn hợp và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4,5 giờ. MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp bằng 5 ml nước, chiết bằng 3xEtOAc, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế dầu này bằng sắc ký nhanh cột (SiO_2 , EtOAc:Heptan từ 10% đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (88 mg, hiệu suất 84%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)

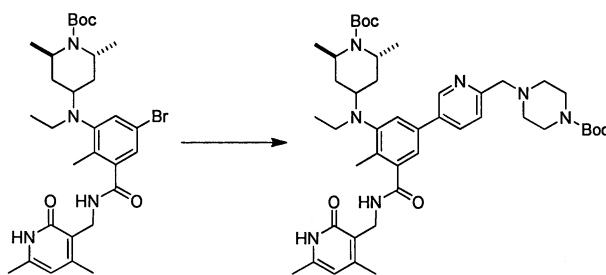
δ phần triệu: 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,4, 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,29 (bs, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,75-1,98 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,89 (bs, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 632,5.

tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)phenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-1-carboxylat



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (116 mg, hiệu suất 100%) theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu: 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,71 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 701,6.

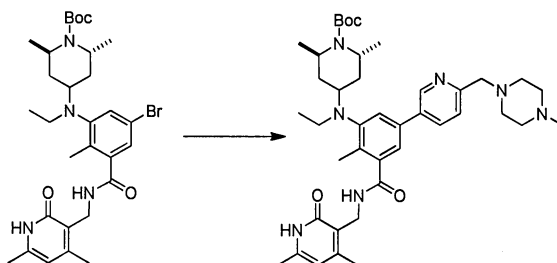
tert-butyl 4-((5-(3-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-4-yl)(etyl)amino)-5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (133 mg, hiệu suất 100%) dưới dạng hợp chất bán tinh khiết theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-

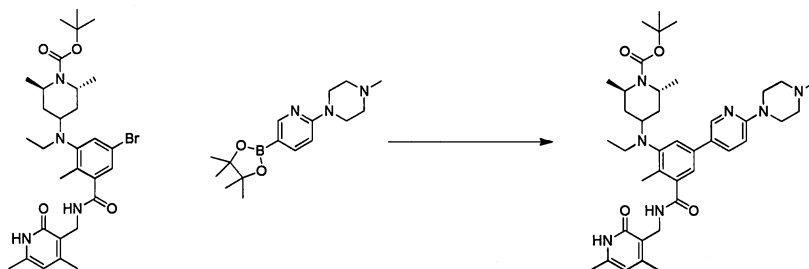
methylphenyl)(ethylamino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat. MS (ESI) $[M+H]^+$ 800,8. Sản phẩm được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

tert-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)(ethylamino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat



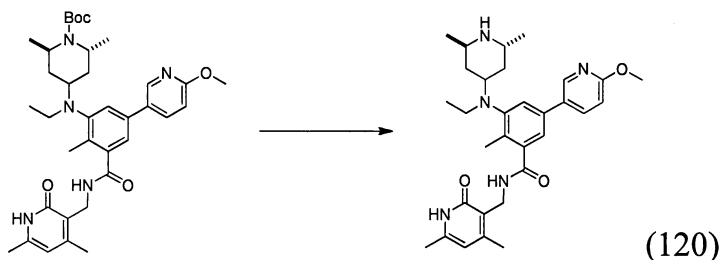
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (68,0 mg, hiệu suất 58%) như hợp chất bán tinh khiết theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)(ethylamino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat. MS (ESI) $[M+H]^+$ 714,7. Sản phẩm được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

tert-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-2-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)(ethylamino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat



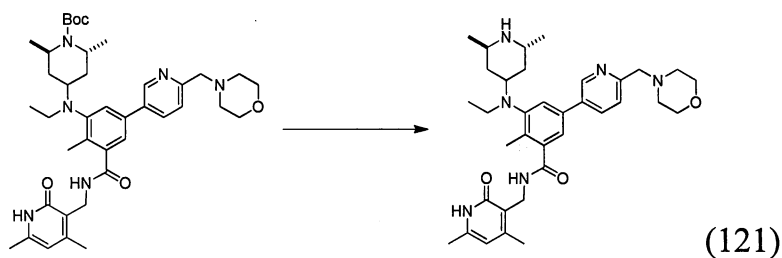
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, hiệu suất 87%) theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)(ethylamino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ phần triệu; 12,20 (br, s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,4, 8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,17 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,58 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H), 3,43 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75-1,93 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,18 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 0,85 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 700,7.

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-methylbenzamid



Bổ sung dung dịch chứa HCl 4 M (3 ml, 12,0 mmol) trong đioxan vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)(ethyl)amino)-2,6-*trans*-dimethylpiperidin-1-carboxylat (88,0 mg, 0,139 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng và quan sát thấy chất kết tủa màu trắng tức thời. MS sau 1 giờ cho thấy phản ứng đã hoàn thành. TLC (50% E/H) thể hiện không có SM ở $R_f=0,3$ và chỉ có đường cơ sở. Cô hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,6 mg, hiệu suất 54%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,93 (bd, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532,4.

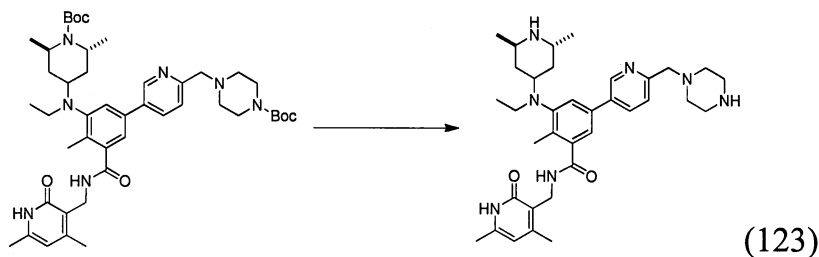
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-2-methyl-5-(6-(morpholinomethyl)pyridin-3-yl)benzamid



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,0 mg, hiệu suất 30%) theo quy trình tương tự để điều chế *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-((2,6-*trans*-dimethylpiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-methylbenzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,67 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (s, 3H),

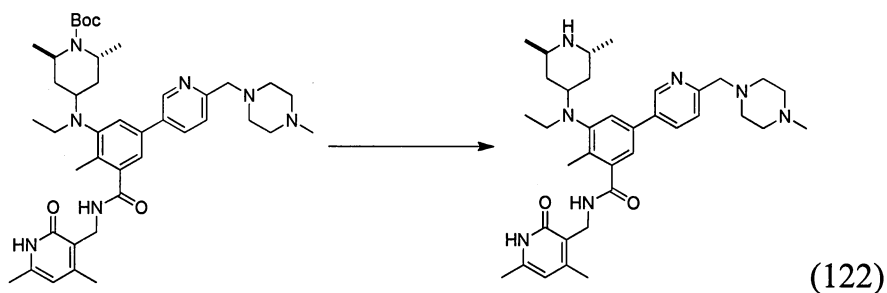
2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (m Hz, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 601,6.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-ylmetyl)pyđidin-3-yl)benzamit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,0 mg, hiệu suất 27%) theo quy trình tương tự để điều chế *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-5-(6-metoxypyđidin-3-yl)-2-metylbenzamit. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (m Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 600,6.

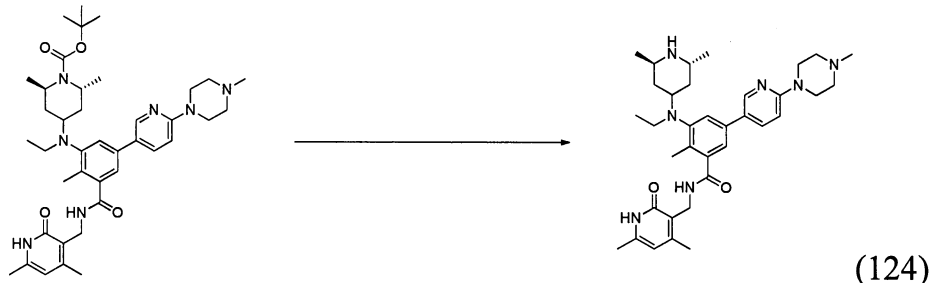
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-((4-metylpipeđazin-1-yl)metyl)pyđidin-3-yl)benzamit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 mg, hiệu suất 59%) theo quy trình tương tự để điều chế *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpipeđidin-4-yl)(etyl)amino)-5-(6-metoxypyđidin-3-yl)-2-metylbenzamit. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,31 (bs, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,50 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 2H),

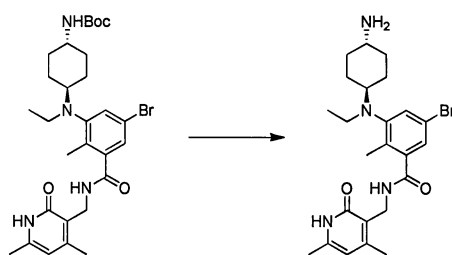
1,25 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 614,6.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpiiperidin-4-yl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzamit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (106 mg, hiệu suất 54%) theo quy trình tương tự để điều chế *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((2,6-*trans*-đimetylpiiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylbenzamit. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,81 ($J = 2,5, 9,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 600,5.

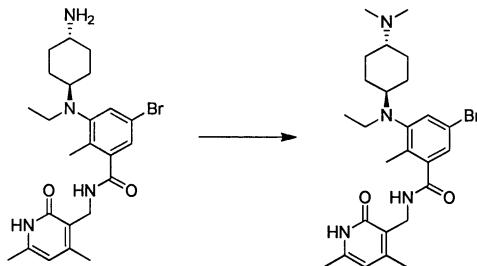
3-((4-*trans*-aminocyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự được mô tả đối với 3-((2,6-*trans*-đimetylpiiperidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit hydroclorua sau đó là tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (NH_3/MeOH 7N 10% trong DCM) (440 mg, 100%). ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H),

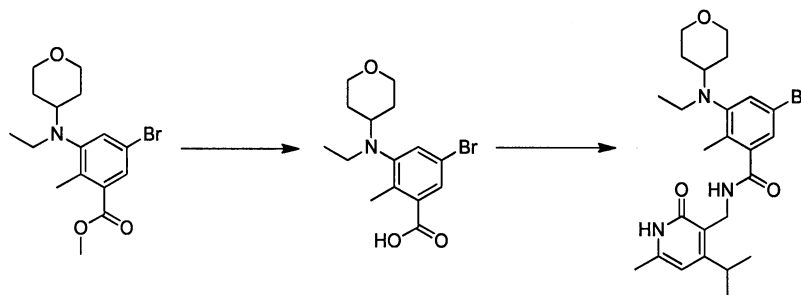
1,50-1,41 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 489,3.

5-bromo-*N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(dimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamidit



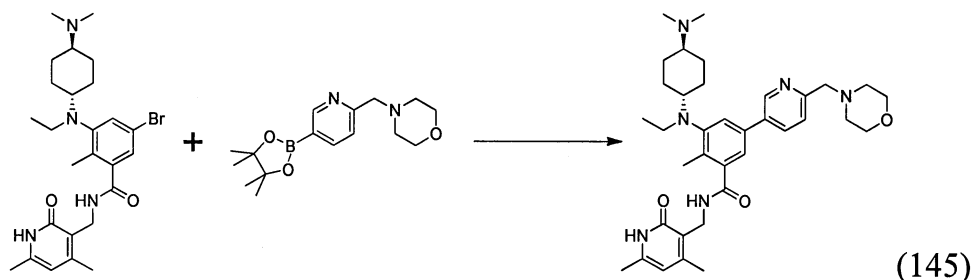
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế metyl 3-[etyl(1-metylpipeRIDIN-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoat sau đó là tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (NH_3/MeOH 7N 10% trong DCM) (335 mg, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (D, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 519,4.

5-bromo-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamidit



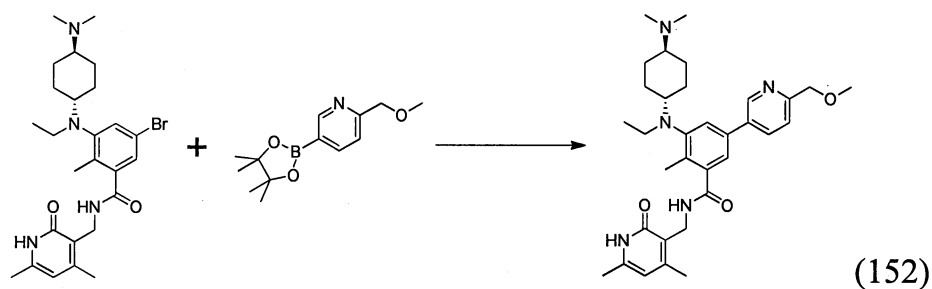
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (361 mg, hiệu suất 31%) theo cùng quy trình để điều chế 5-bromo-*N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamidit. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu; 13,8 (br, s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,96 (br, d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,52 (m. 1H), 3,32 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 504,4.

N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-
(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-
yl)benzamidit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (64,0 mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ phần triệu 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 9H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,0 HZ, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 615,6.

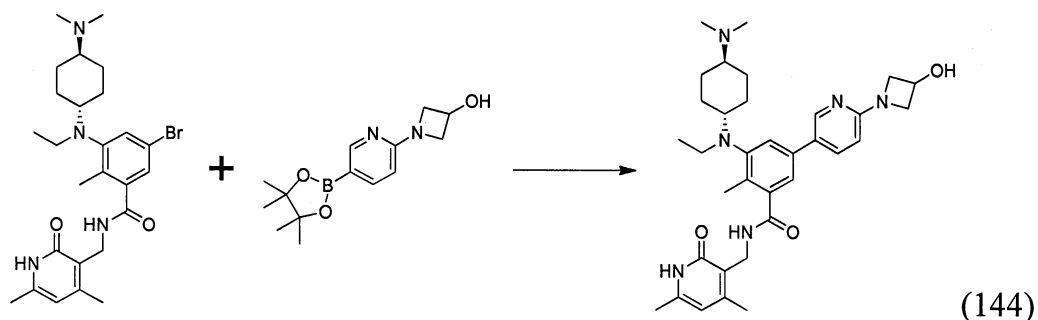
N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-
(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-2-
metylbenzamidit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (64,0 mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeđin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ phần triệu; 8,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,2 và 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz,

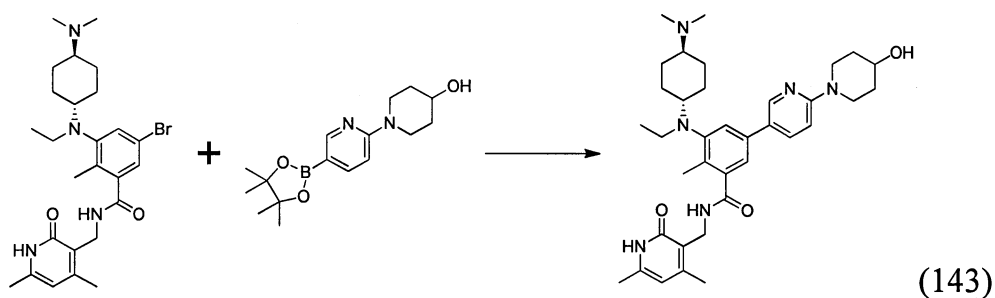
1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 560,5.

N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



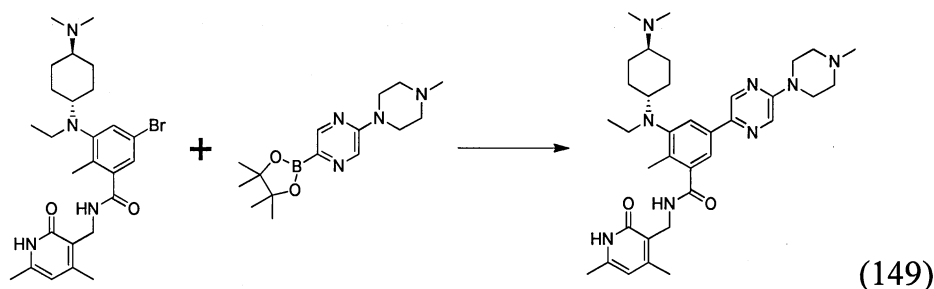
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (31,0 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpiiperidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu: 8,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (dd, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 2H), 3,82 (dd, $J = 9,4, 4,5$ Hz, 2H), 3,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 587,6.

N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



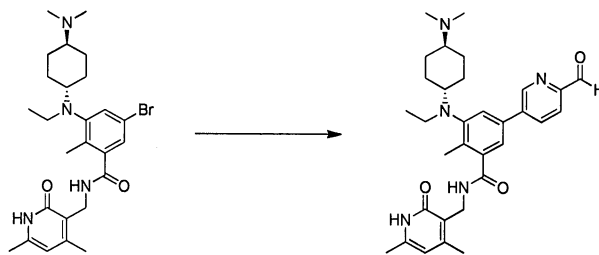
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (51,0 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình tương tự để điều chế tert-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipecidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu: 8,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,07 (dt, $J = 13,5, 4,1$ Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 9H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,91 (m, 6H), 1,39-1,56 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,6.

N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(5-(4-metylpipecazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzamid



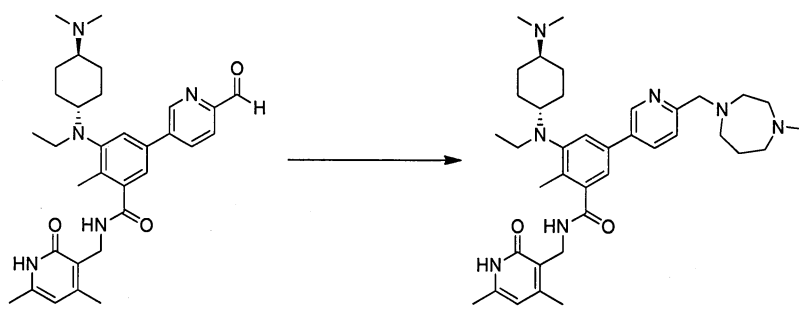
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,0 mg, hiệu suất 19%) dưới dạng nguyên liệu màng trong suốt màu vàng nhạt theo quy trình tương tự để điều chế tert-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipecidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu: 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz 1H), 7,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,15 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,7.

N-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-formylpyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Nạp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetyl-amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamid (286 mg, 0,553 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinalđehyt (193 mg, 0,829 mmol), natri cacbonat (205 mg, 1,934 mmol), 1,4-đioxan (3340 μ l, 39,0 mmol) và nước (667 μ l, 37,0 mmol) vào lọ vi sóng. Huyền phù được làm nổi bong bóng bằng N_2 trong thời gian 5 phút và bổ sung $Pd(Ph_3P)_4$ (63,9 mg, 0,055 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nổi bong bóng bằng N_2 trong thời gian 5 phút nữa, bật kín và gia nhiệt lên đến nhiệt độ $100^\circ C$ trong thời gian 45 phút trong điều kiện sóng vi ba. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng nước (15 ml) và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 x 50 ml). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (cột 12 g, NH_3 7N trong MeOH/DCM = 5-20%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng bán tinh khiết (260 mg, hiệu suất 87 %). MS (ESI) $[M+H]^+$ 544,4. Sản phẩm bán tinh khiết này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetyl-amino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-((4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)benzamid

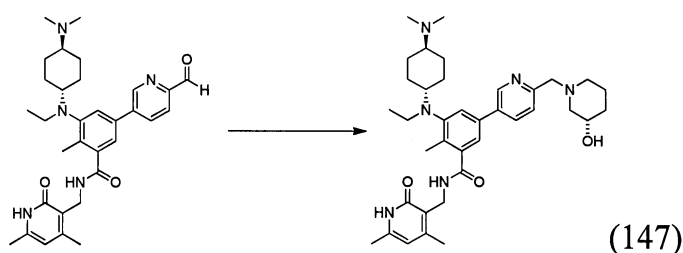


(146)

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (19,0 mg, hiệu suất 32 %) theo cùng quy trình được mô tả đối với N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-etyl-2,6-*trans*-đimetyl-piperidin-4-yl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 8,64 (dd, $J = 2,42, 0,86$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 8,14, 2,35$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H),

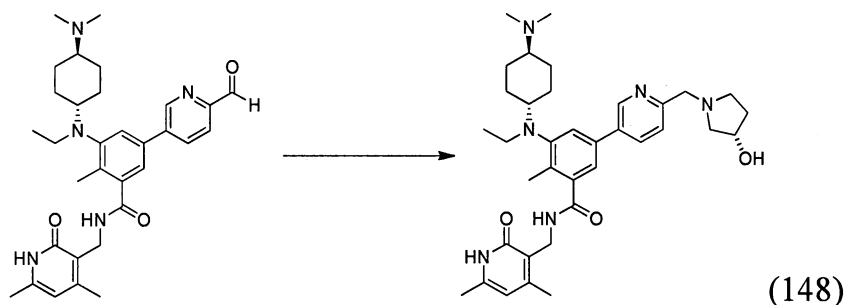
6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (m, 7H), 2,72 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,29 (s, 9H), 2,21 (s, 3 H), 1,93 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 642,6.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(((S)-3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (10,0 mg, hiệu suất 20 %) dưới dạng chất rắn màu trắng theo cùng quy trình được mô tả đối với *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-etyl-2,6-*trans*-đimetylpyrrolidin-4-yl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,3$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,66$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,67 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 9,8$ Hz, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 1,21 (m, 5H), 0,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 629,6.

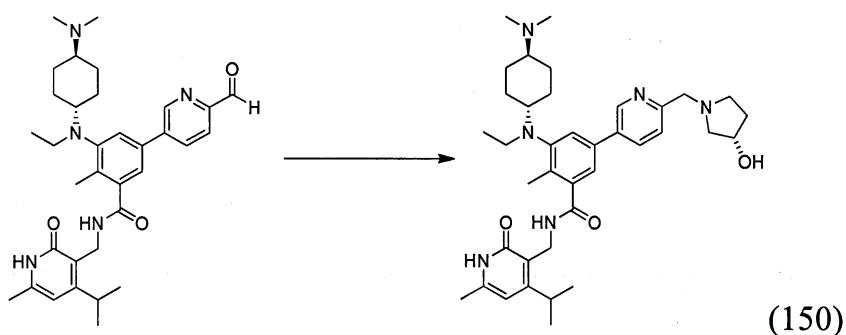
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (7,00 mg, hiệu suất 15 %) dưới dạng chất rắn màu trắng theo cùng quy trình được mô tả đối với *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-etyl-2,6-*trans*-đimetylpyrrolidin-4-yl)amino)-5-

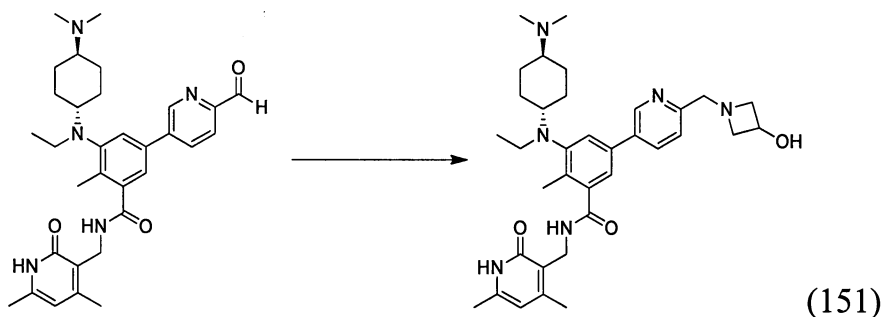
flo-2-metylbenzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,78 (q, $J = 13,9, 8,25$ Hz, 2H), 3,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,21 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,6.

N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-trans-(dimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-(((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất 148 ở trên.

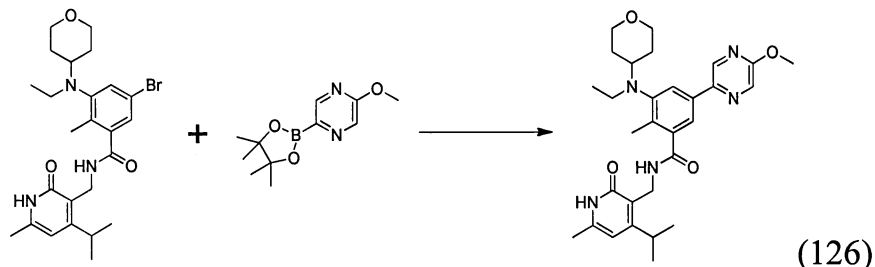
N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-trans-(dimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(6-((3-hydroxyazetid-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (7,00 mg, hiệu suất 12 %) dưới dạng chất rắn màu trắng theo cùng quy trình được mô tả đối với *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-etyl-2,6-trans-dimethylpiperidin-4-yl)amino)-5-flo-2-metylbenzamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 8,66 (d, $J = 2$ Hz, 1H) 7,99 (dd, $J = 2,6, 2,4$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,79 (bs, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 6H),

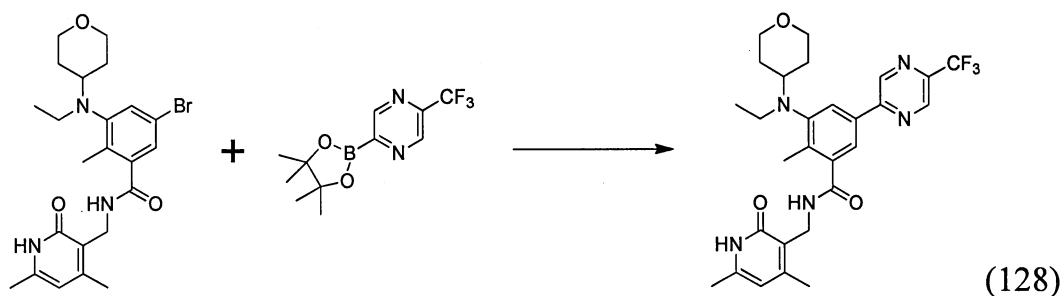
2,21 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 601,6.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-metylbenzamidit



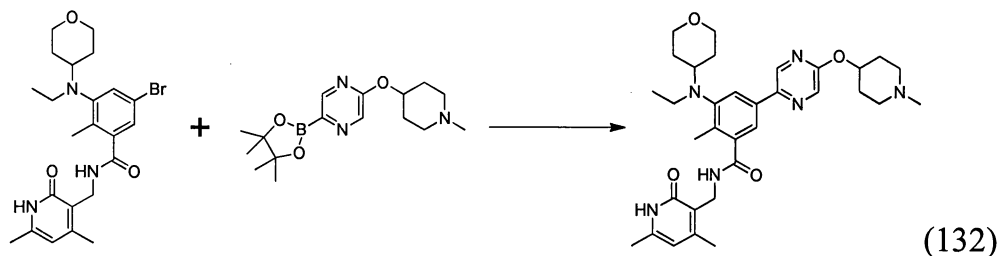
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,2 mg, hiệu suất 21%) theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu: 8,57 ($J=1,2$ Hz, 1H), 8,21 ($J=1,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,8$ Hz 1H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,21 ($J=0,9$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (bd, $J=11,6$ Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,13 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,21 9d, $J=6,7$ Hz, 6H), 0,86 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 534,4.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)benzamidit



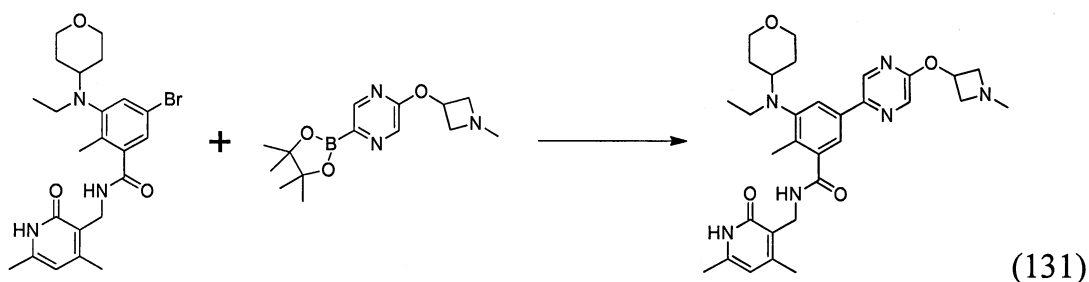
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (5,10 mg, hiệu suất 8,1%) theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 10,30 (bs, 1H), 9,05 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=6,0$ Hz 1H), 5,95 (s, 1H), 4,57 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,97 (bd, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,15

(q, $J = 7,0$ Hz 2H), 3,06 (dddd, $J = 7,4, 7,4, 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 544,5.
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(5-((1-metylperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (28,0 mg, hiệu suất 22%) theo quy trình tương tự để điều chế tert-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-dimetylperidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS.¹H-NMR (400 MHz): δ phần triệu 8,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,07-5,03 (m, 1 H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,94 (br d, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 3,32 (ddd, $J = 11,1, 11,1, 2,8$ Hz, 2 H), 3,11 (q, $J = 7,0$ Hz 2 H), 3,04 (dddd, $J = 9,4, 9,4, 4,9, 4,9$ Hz, 1 H), 2,76-2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,09-2,05 (m, 4 H), 1,86 (dddd, $J = 12,5, 12,5, 3,7, 3,7$ Hz, 2 H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 589,6.

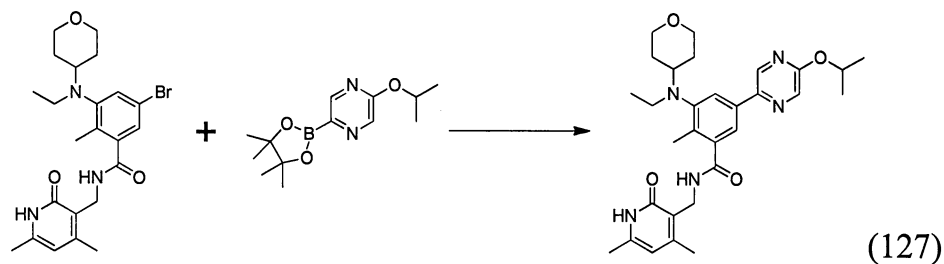
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(5-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzamid



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,0 mg, hiệu suất 18%) theo cùng quy trình để điều chế tert-butyl 4-((3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-dimetylperidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS.¹H NMR (400 MHz): δ phần triệu 8,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 6,0$ Hz 1H), 5,91 (s, 1H), 5,21 (dddd,

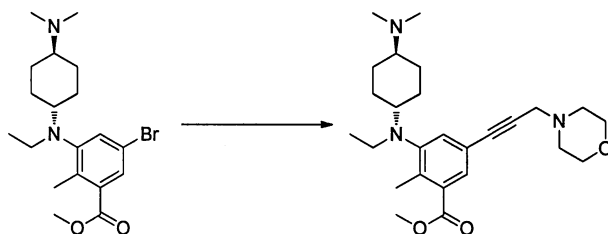
$J = 5,9, 5,9, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,94 (bd, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,32 (ddd, $J = 11,1, 11,1, 3,2$ Hz, 2H), 3,17-3,09 (m, 4H), 3,06 (dddd, $J = 10,1, 10,1, 5,0, 5,0$ Hz, 1H) 2,41 (s, 3 H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 561,5.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(5-isopropoxypyrazin-2-yl)-2-metylbenzamid



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,0 mg, hiệu suất 34%) theo quy trình tương tự để điều chế tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipeidin-1-carboxylat sau đó là tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 8,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 6,0$ Hz 1H), 5,91 (s, 1H), 5,27 (septet, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,94 (br d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,32 (ddd, $J = 11,2, 11,2, 2,8$ Hz, 2H), 3,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (dddd, $J = 9,9, 9,9, 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 534,5.

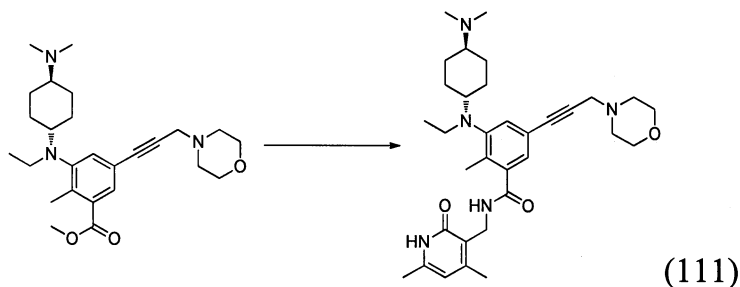
Metyl 3-{[*trans*-4-(đimetylamino)xyclohexyl](etyl)amino}-2-metyl-5-[3-(morpholin-4-yl)-1-propyn-1-yl]benzoat



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,0 mg, 0,0199 mmol), CuI (7,60 mg, 0,0399mmol), và trietylamin (0,056 ml, 0,399 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3-{[*trans*-4-(đimetylamino)xyclohexyl](etyl)amino}-2-metylbenzoat (80 mg, 0,201 mmol) và 4-(1-propyn-3-yl)morpholin (0,051ml, 0,4 mmol) trong DMF (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống

nhệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và nước, và lọc qua miếng Xelit. Chia tách phân lọc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; EtOAc/heptan = 1/3-1/1 đến chỉ có EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (73,2 mg, độ tinh khiết ~76%, 64%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ phần triệu: 7,68 (br-s, 1H), 7,29 (br-s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,80 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,03 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60-2,67 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 4H), 1,17-1,36 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 442,4.

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-{[*trans*-4-(đimetylamino)xyclohexyl](etyl)amino}-2-metyl-5-[3-(morpholin-4-yl)prop-1-yn-1-yl]benzamid

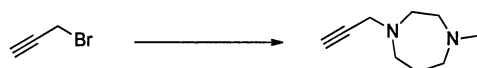


Bổ sung NaOH trong nước (5 N, 0,051 ml) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-{[*trans*-4-(đimetylamino)xyclohexyl](etyl)amino}-2-metyl-5-[3-(morpholin-4-yl)-1-propyn-1-yl]benzoat (56,2 mg, 0,127 mmol) trong ethanol (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, đồng sôi với toluen (hai lần), và làm khô trong chân không.

Bổ sung PYBOP (100 mg, 0,191 mmol) và bazơ Hunig (0,066 ml, 0,381 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 3-{[*trans*-4-(đimetylamino)xyclohexyl](etyl)amino}-2-metyl-5-[3-(morpholin-4-yl)-1-propyn-1-yl]benzoic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihydropyridin-2-on (31,1 mg, 0,165 mmol) trong DMSO (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, pha loãng bằng CHCl₃, và chia tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1-5/1). Nghiền hỗn hợp thành bột với EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (34,7 mg, 49%). Tinh chế lại hợp chất bằng PTLC (NH-SiO₂;

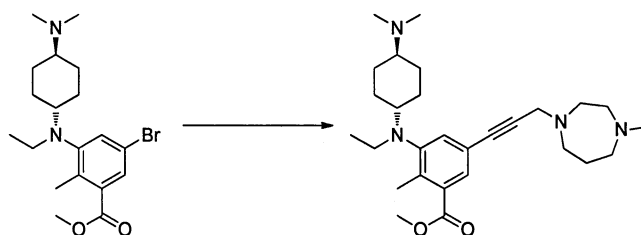
EtOAc/MeOH = 10/1 4 lần tiến triển) và nghiền thành bột bằng EtOAc-hexan để tạo ra hợp chất có độ tinh khiết cao hơn dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu; 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,73-3,86 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,01 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62-2,66 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,82-1,87 (m, 4H), 1,12-1,42 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 562,6; HPLC độ tinh khiết 95,4%.

1-metyl-4-(1-propyn-3-yl)-1,4-điazepan



Bổ sung xesi cacbonat (2,85 g, 8,76 mmol) và 1-metyl-homopiperazin (1,00 g, 8,76 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 3-bromo-1-propyn (xấp xỉ 9,2 M, 865 μl , 7,96 mmol) trong axeton (8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng, và cô phần lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (887 mg, 61%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần triệu; 3,38 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,76-2,84 (m, 4H), 2,63-2,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H).

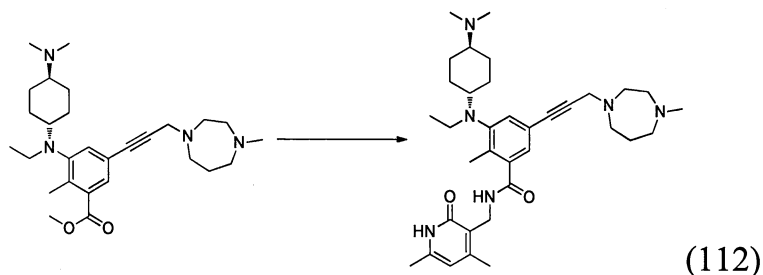
Metyl 3- $\{[trans\text{-}4\text{-(đimetylamin)oxyclohexyl}]\text{(etyl)amino}\}$ -2-metyl-5-[3-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)-1-propyn-1-yl]benzoat



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (171 mg, 0,148 mmol), CuI (28 mg, 0,148 mmol), và trietylamin (0,31 ml, 2,23 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 5-bromo-3- $\{[trans\text{-}4\text{-(đimetylamin)oxyclohexyl}]\text{(etyl)amino}\}$ -2-metylbenzoat (295 mg, 0,742 mmol) và 1-metyl-4-(1-propyn-4-yl)-1,4-điazepan (338 mg, 2,23 mmol) trong DMF (7,4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và nước, và lọc qua miếng Xelit. Chia tách phần lọc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO_2 ; EtOAc/heptan = 1/2-1/1 đến chỉ có EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô (120 mg, độ tinh khiết 72%, 35%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ phần

triệu; 7,29-7,33 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,85-2,90 (m, 4H), 2,62-2,71 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 6H), 1,13-1,40 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 469,5.

N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-{[*trans*-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl](etyl-amino)}-2-metyl-5-[3-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)-1-propyn-1-yl]benzamid

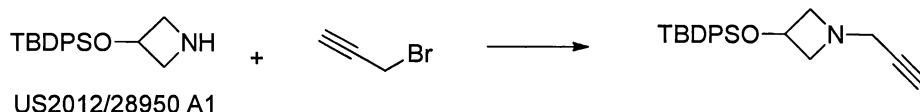


Bổ sung NaOH trong nước (5N, 0,150 ml) vào dung dịch có khuấy chứa metyl 3-{[*trans*-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl](etyl-amino)}-2-metyl-5-[3-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)-1-propyn-1-yl]benzoat (120 mg, 0,256 mmol) trong etanol (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2N (0,25 ml), cô trong chân không, đồng sôi với toluen (hai lần), và làm khô trong chân không.

Bổ sung PYBOP (200 mg, 0,384 mmol) và bazơ Hunig (0,179 ml, 1,02 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 3-{[*trans*-4-(đimetyl-amino)xyclohexyl](etyl-amino)}-2-metyl-5-[3-(4-metyl-1,4-điazepan-1-yl)-1-propyn-1-yl]benzoic thô và muối HCl 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihydropyridin-2-on (63,0 mg, 0,333 mmol) trong DMF (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Làm bay hơi trực tiếp hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH-SiO₂; EtOAc đến EtOAc/MeOH = 10/1-5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (101 mg, 67%). Tinh chế lại hợp chất bằng PTLC (NH-SiO₂; EtOAc/MeOH = 10/1 4 lần tiến triển) và nghiền thành bột bằng TBME-hexan để tạo ra hợp chất có độ tinh khiết cao hơn dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ phần triệu; 7,13-7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,01 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 4H), 2,69-2,73 (m, 4H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 6H),

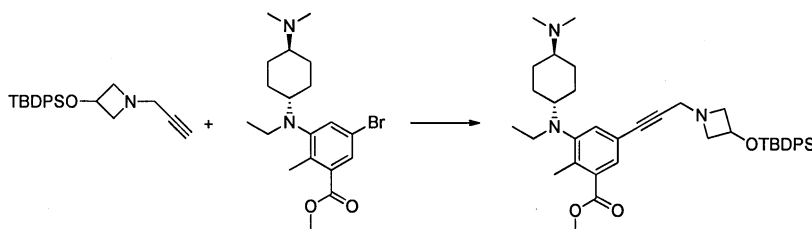
1,13-1,40 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 589,6 ; HPLC độ tinh khiết 93,5%.

3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(prop-2-yn-1-yl)azetidin



Bổ sung từ từ propargyl bromua (267 ml, 3,00 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)azetidin (935 mg, 3,00 mmol) và bazơ Hunig (786 ml, 4,50 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ -78°C . Sau thời gian 5 phút, làm ấm phản ứng lên đến 23°C từ từ và khuấy trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước và nước, chiết pha nước bằng DCM, làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (heptan/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (588 mg, hiệu suất 49%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,63 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 4,42 (dddd, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,45 (ddd, $J = 2,4, 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,19 (ddd, $J = 2,0, 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,06 (s, 9H).

Metyl 5-(3-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3-((4-*trans*-(*dimethylamino*)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat



Dung dịch chứa 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(prop-2-yn-1-yl)azetidin (584 mg, 1,67 mmol), metyl 5-bromo-3-((4-*trans*-(*dimethylamino*)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat (604 mg, 1,52 mmol) và trietylamin (2,10 ml, 15,2 mmol) trong DMF (15 ml) được làm nổi bong bóng qua N_2 trong thời gian 10 phút. Sau đó, bổ sung CuI (28,9 mg, 152 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (88,0 mg, 0,076 mmol) và làm nổi bong bóng N_2 qua đó trong thời gian 10 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước và nước và chiết pha nước đã được tách riêng bằng TBME. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (10% NH_3

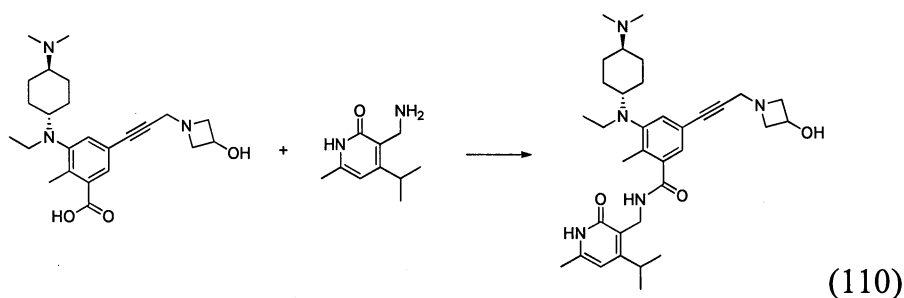
7 N trong MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu nâu nhạt (709 mg, hiệu suất 70%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,58 (m, 5H), 7,39 (m, 7H), 4,40 (dddd, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,05 (ddd, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,89 (br. d. $J = 9,6$ Hz, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,82 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 666,6.

Axit 3-((4-*trans*-(đimetylaminocyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-2-metylbenzoic



Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1,0 N (3,2 ml, 3,20 mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-(3-(3-((*tert*-butylđiphenylsilyl)oxy)azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3-((4-*trans*-(đimetylaminocyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat (696 mg, 1,05 mmol) trong EtOH (10 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ 23°C, bổ sung HCl 1,0 N trong nước (3,3 ml, 3,30 mmol). Cô hỗn hợp trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng sản phẩm thô. MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,4.

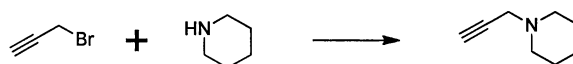
3-((4-*trans*-(đimetylaminocyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamidit



Bổ sung EDC (258 mg, 1,45 mmol) và HOBT (206 mg, 1,35 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa axit 3-((4-*trans*-(đimetylaminocyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-2-metylbenzoic (thô, 432 mg, 1,05 mmol) và 3-(aminometyl)-4-isopropyl-6-metylpyridin-2(1H)-on (162 mg, 0,90 mmol) trong DMSO (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 20 giờ. Tinh

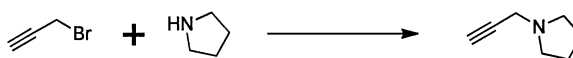
chế phân đoạn của hỗn hợp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (16,7 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,36 (dddd, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 2,0, 6,4$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 2,0, 6,4$ Hz, 2H), 3,08 (ddd, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,24 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu: 172,26, 166,06, 163,28, 151,26, 145,72, 140,51, 135,90, 129,27, 126,36, 121,68, 121,28, 105,95, 85,86, 84,79, 64,88, 63,19, 63,00, 62,30, 47,16, 42,07, 41,74, 35,86, 31,08, 29,63, 28,45, 23,03, 19,01, 15,55, 13,78; MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 576,6.

1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin



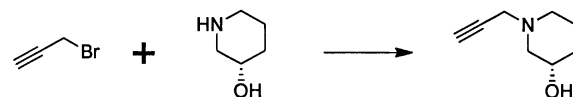
Bổ sung Cs_2CO_3 (1490 mg, 4,56 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa piperidin (388 mg, 4,56 mmol) trong axeton (10 ml) sau đó bổ sung từng giọt 3-bromoprop-1-yn (542 mg, 4,56 mmol). Sau khi khuấy qua cuối tuần ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng và làm bay hơi phần lọc đến khô. Phần cặn được chia tách giữa etyl ete và dung dịch NaHCO_3 trong nước. Làm khô lớp hữu cơ đã được tách ra và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (389 mg, hiệu suất 69 %) dưới dạng dầu màu da cam-nâu. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu; 3,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,45-2,53 (m, 4H), 2,22 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,58-1,64 (m, 4H), 1,39-1,45 (m, 2H).

1-(prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin

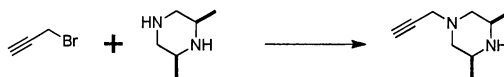


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (423 mg, 61%) theo cùng quy trình được mô tả đối với 1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu; 3,39 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 2,58-2,62 (m, 4H), 2,19 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,77-1,80 (m, 4H).

(S)-1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-3-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (138 mg, 46%) theo cùng quy trình được mô tả đối với 1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu; 3,78-3,83 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 2,6$ Hz, 2H), 2,68 (bd, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 2,38-2,49 (m, 3H), 2,24 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,42-1,83 (m, 4H).

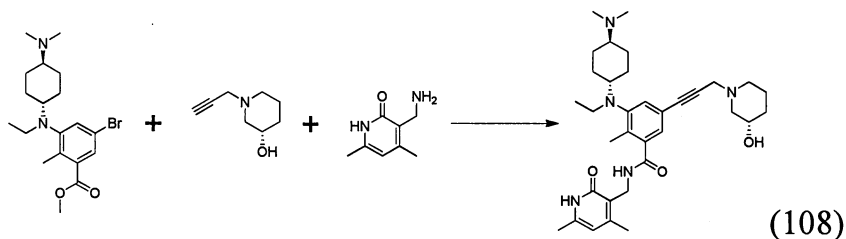
3,5-*cis*-đimetyl-1-(prop-2-yn-1-yl)piperazin

Bổ sung dung dịch chứa 2,6-*cis*-đimetylpipezazin (1920 mg, 16,8 mmol) trong DCM (10 ml) vào dung dịch chứa 3-bromoprop-1-yn (500 mg, 4,20 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ -78°C và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút và sau đó làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành được thể hiện bằng đỉnh mong muốn rõ ràng của 153 ($\text{M}+\text{H}$) và đỉnh SM dư của 115 ($\text{M}+\text{H}$). TLC (NH_3 7N 10% trong MeOH/DCM) thể hiện $R_f=0,6$ đối với điểm mới và $R_f=0,4$ đối với SM amin. Cô hỗn hợp và sắc ký (cột 50 g, MeOH/DCM 10% và sau đó là NH_3 7N 5% trong MeOH/DCM) tinh chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,550 g, hiệu suất 86%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ phần triệu; 4,84 (bs, 1H), 3,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,79 (dd d, $J = 2,1, 11,3$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,89 (dd, $J = 10,4, 10,7$ Hz 2H), 1,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 153,1.

1-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,6-*cis*-đimetyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (138 mg, 46%) theo cùng quy trình được mô tả đối với *tert*-butyl 4-(etyl(5-fluoro-3-(methoxycarbonyl)-2-methylphenyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpipezidin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ phần triệu 4,16 (bs, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,25 (bs, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,37 (s, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,2.

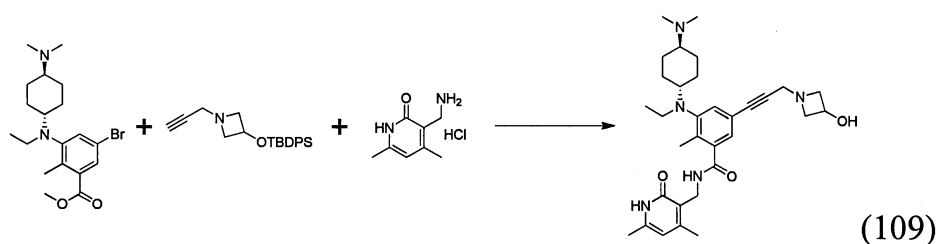
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-((*S*)-3-hydroxypiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (27,0 mg, hiệu suất 43%) trong cùng quy trình như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid trong trình tự ba bước. Hợp chất nêu ở đề

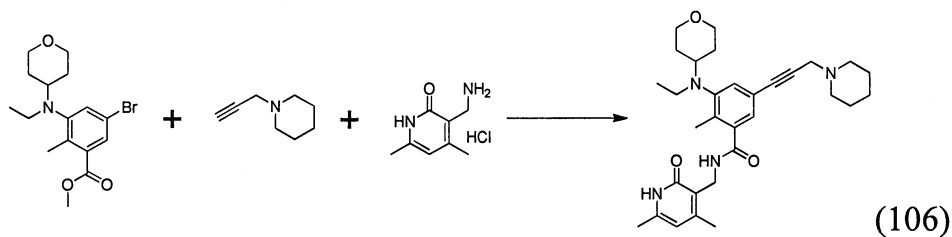
mục được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,19 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96-3,01 (m, 1H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 3H), 1,72-1,90 (m, 6H), 1,13-1,59 (m, 6H), 0,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 576,8.

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-((4-*trans*-(dimethylamino)xyclohexyl)(ethylamino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-2-methylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (64,0 mg, hiệu suất 41%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(dimethylamino)xyclohexyl)(ethylamino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-*N*-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid trong trình tự ba bước. Hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 4H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,10-1,22 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548,7.

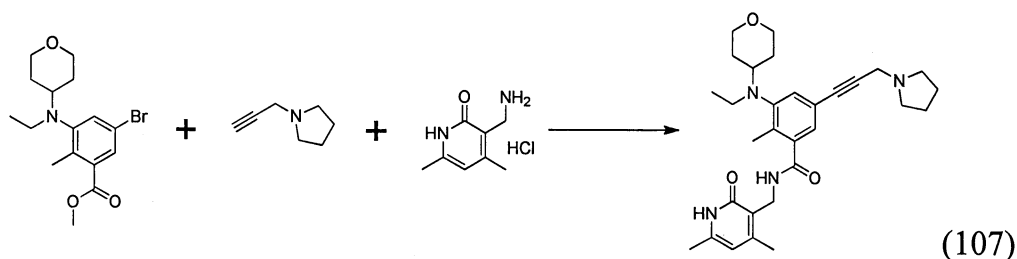
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-methyl-5-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (33,0 mg, hiệu suất 50%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(dimethylamino)xyclohexyl)(ethylamino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-

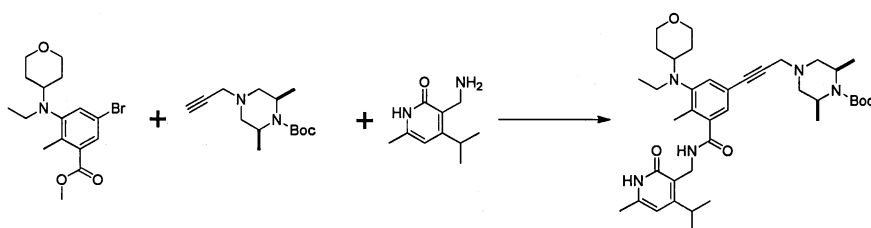
N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamidit trong trình tự ba bước. Hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,10—2,98 (m, 3H), 2,60 (bs, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (m, 8H), 1,48 (bs, 2H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,4.

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzamidit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (30,0 mg, hiệu suất 23%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-metylbenzamidit trong trình tự ba bước. Hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,10—2,98 (m, 3H), 2,71 (bs, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,70—1,55 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505,5.

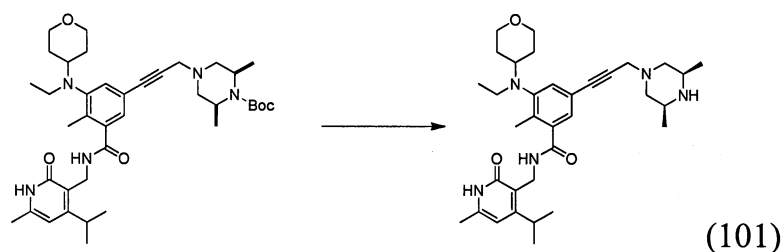
5-(3-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-3,5-cis-đimethylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-metylbenzamidit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (40,0 mg, hiệu suất 15%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(đimethylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-

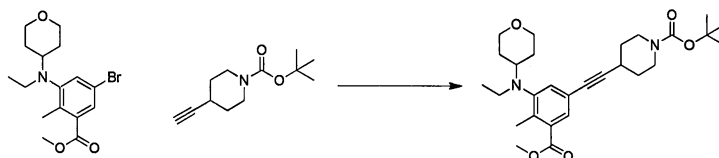
N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid trong trình tự ba bước. Hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 11,5, 4,1$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,7—1,58 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 676,7.

5-(3-(*cis*-3,5-đimethylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid



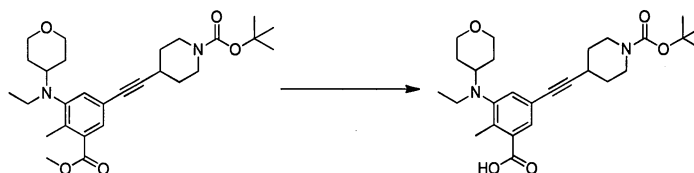
Bổ sung HCl 4 M trong 1,4-đioxan (1480 μl , 5,918 mmol) vào dung dịch chứa 5-(3-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-3,5-*cis*-đimethylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid (40 mg, 0,059 mmol) trong DCM (381 μl , 5,918 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo/MS để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, hiệu suất 97 %). ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ phần triệu 7,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,07 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (qd, $J = 12,7, 4,2$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 576,5.

tert-butyl 4-((3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(metoxycarbonyl)-4-methylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung triethylamin (2,82 ml, 20,2 mmol) và Đồng(I) iodua (0,096 g, 0,505 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (1,80 g, 5,05 mmol) và *tert*-butyl 4-etylnylpiperidin-1-carboxylat (1,80 g, 8,59 mmol) trong DMF (40 ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách tạo bọt khí nitơ trong thời gian 15 phút. Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)Paladi(0) (0,292 g, 0,253 mmol) được đưa vào và khử khí trong thời gian 10 phút nữa bằng cách tạo bọt khí nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng TBME (3x40 ml), làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (AcOEt/Heptan từ 0% đến 40%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,40 g, hiệu suất 98%). ¹H-NMR (500 MHz) δ phần triệu; 7,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,97 (brd, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,34 (dt, *J* = 2,0, 11,7 Hz, 2H), 3,24 (ddd, *J* = 3,4, 8,8, 12,2 Hz, 2H), 3,08 (brs, 2H), 2,98 (brs, 1H), 2,80 (dddd, *J* = 3,9, 3,9, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) [M+H]⁺ 485,4.

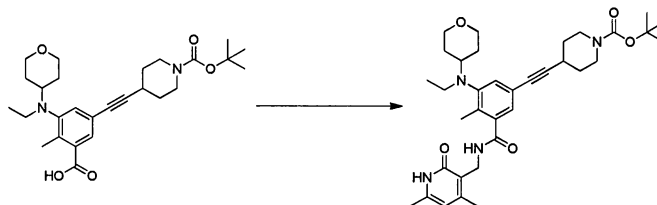
Axit 5-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)etynyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoic



Bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (0,565 g, 14,1 mmol) trong nước (3,0 ml) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(metoxycacbonyl)-4-metylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat (2,4 g, 4,95 mmol) trong etanol (20,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Làm dừng phản ứng bằng HCl 1 M (5 ml) và sau đó là dung dịch axit xitric dư để điều chỉnh độ pH về 5. Cô hỗn hợp để loại bỏ EtOH và chiết pha nước còn lại bằng AcOEt (2x40 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (AcOEt/Heptan 10%-100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,30 g, hiệu suất 99%). ¹H-NMR (500 MHz) δ phần triệu; 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,98 (brd, *J* = 11,3Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,35 (dt, *J* = 1,5,

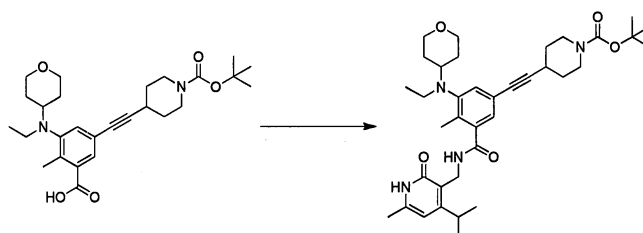
11,3Hz, 2H), 3,25 (ddd, $J = 3,4, 8,3, 12,2$ Hz, 2H), 3,11 (brs, 2H), 3,00 (brs, 1H), 2,81 (dddd, $J=3,9, 3,9, 3,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 471,4.

tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat



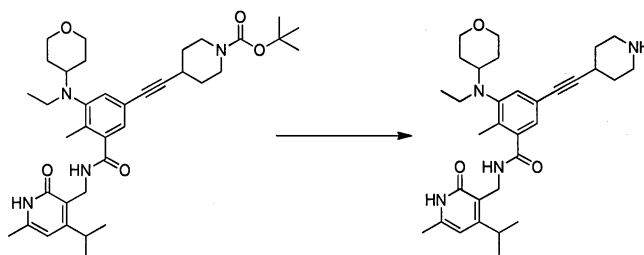
Bổ sung triethylamin (0,90 ml, 6,44 mmol) và (4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metanamini clorua (0,405 g, 2,15 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)etynyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoic (1,06 g, 2,25 mmol) trong DMSO (5,8 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trong trở nên dị tính. Sau đó, bổ sung HOBt (0,493 g, 3,22 mmol) và EDC (0,617 g, 3,22 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng nước (80 ml) và khuấy hỗn hợp sền sệt này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp sền sệt này và rửa bánh bằng nước (2x20 ml). Làm khô chất rắn đã được thu gom lại trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,27 g, hiệu suất 98%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 1,0$ Hz 1H), 6,11 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,92 (brd, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J=4,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J=4,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,21 (br t, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,07 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,01 (dddd, $J=3,9, 3,9, 11,3, 11,3$ Hz, 1H), 2,84 (dddd, $J=3,4, 3,4, 3,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,70 ((brd, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 605,6.

tert-butyl 4-((3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat



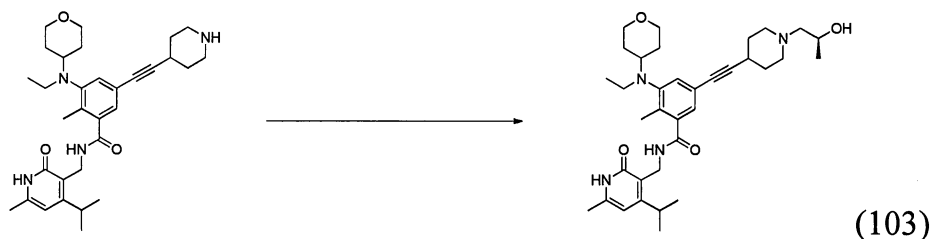
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (491 mg, hiệu suất 34%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế 3-((4-*trans*-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethylamino)-5-(3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methylbenzamid. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 8,22 (t, $J = 4,9$ Hz 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 1,0$ Hz 1H), 6,24 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,92 (br, d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,20 (br, d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 3,07 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,70 ((br, d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633,7.

3-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-5-(piperidin-4-yletynyl)benzamid



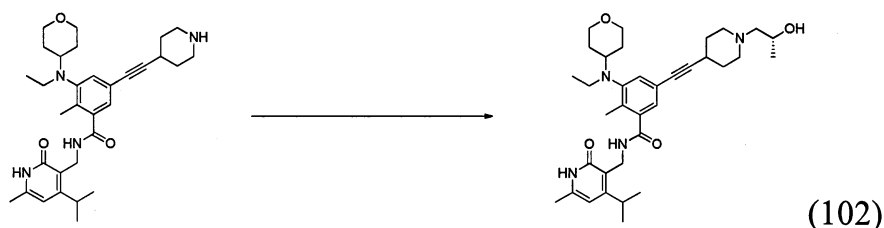
Bổ sung HCl 4 M trong 1,4-đioxan (3 ml, 12,0 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(((4-isopropyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-4-methylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat (212 mg, 0,335 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng trở nên đục. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, TLC (MeOH/DCM 10%) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, $R_f=0,5$ đối với SM và $R_f=0,3$ đối với điểm mới. Cô hỗn hợp, hòa tan lại trong DCM và rửa bằng Na_2SO_4 bão hòa. Chiết pha nước bằng 4xDCM đến khi không phát hiện thêm sản phẩm bằng TLC. Làm khô pha hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu hơi nâu (257 mg, hiệu suất 144%). Hiệu suất giả định 100% 178 mg và tiến đến bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. HNMR và MS cho thấy điều mong muốn là có một vài chất tạp nhiễm nhỏ. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 7,18 (d, $J = 1,5$ Hz 1H), 7,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,79 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,40-1,75 (m, 6H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533,5.

(*S*)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-((1-(2-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)etynyl)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid



Bổ sung (*S*)-2-metyloxiran (24 μ l) vào 3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđro pyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(piperiđin-4-yletynyl)benzamid (80 mg) trong metanol (4,1 ml) trong ống kín. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33,0 mg, hiệu suất 50%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,92 (br, d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,07 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,3-2,42 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,60 (dq, $J = 4,4, 11,7$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591,5.

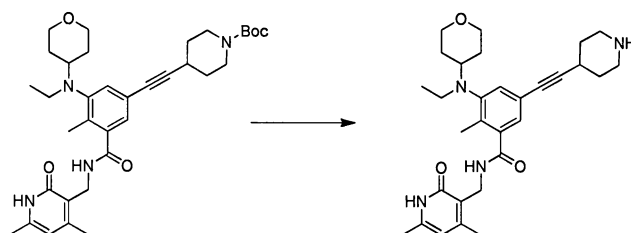
(*R*)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-((1-(2-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)etynyl)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid



Bổ sung (*R*)-2-metyloxiran (24 μ l) vào 3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-*N*-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihiđro pyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(piperiđin-4-yletynyl)benzamid (80,0 mg) trong metanol (4,1 ml) trong ống kín. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33,0 mg, hiệu suất 50%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu; 7,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,92 (br, d,

$J = 10,8$ Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,07 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,3-2,42 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,60 (dq, $J = 4,4, 11,7$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,14 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 591,6.

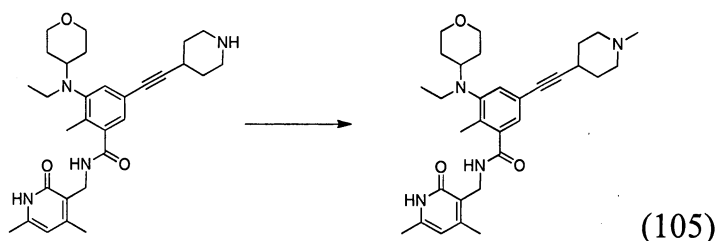
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(piperidin-4-yletynyl)benzamid



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-đioxan (3 ml, 12,0 mmol) ở nhiệt độ 20°C vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-

metylphenyl)etynyl)piperidin-1-carboxylat (250 mg, 0,413 mmol) trong DCM (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Cô trực tiếp hỗn hợp phản ứng và hòa tan phần cặn trong DCM và sau đó là làm trung hòa bằng NaHCO_3 bão hòa/nước muối. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và lọc. Và cô phần lọc. Phần cặn được sử dụng để alkyl hóa mà không cần tinh chế thêm (209 mg, 100%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,21 (bs, 1H), 7,07 (bs, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 505,5.

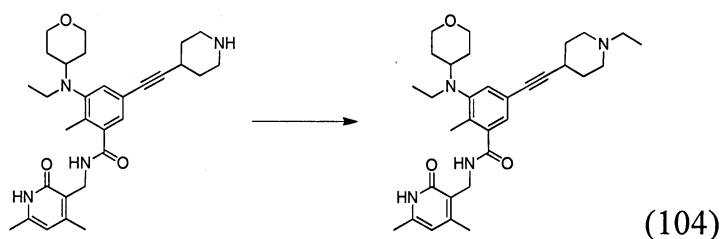
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-((1-metyl-piperidin-4-yl)etynyl)benzamid



Bổ sung 35% formalđehyt trong H_2O (0,155 ml, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(piperidin-4-yletynyl)benzamid (100

mg, 0,198 mmol) trong metanol (5 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, bổ sung natri xyanobororhyđrua (24,9 mg, 0,396 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa/nước muối và chiết bằng EtAOc/Heptan. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (cột 10 g, MeOH/DCM=1:9, và sau đó là MeOH/ NH_3 7 M trong MeOH/DCM=1:1:8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (96,0 mg, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,22 (bs, 1H), 7,08 (bs, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,4.

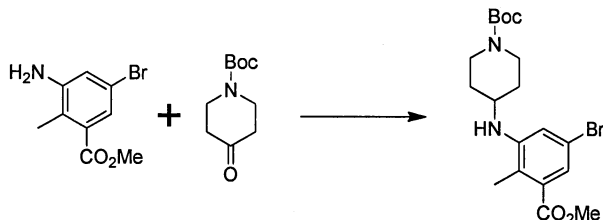
N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-((1-etylpipeđin-4-yl)etynyl)-2-metylbenzamid



Bổ sung axetalđehyt (0,112 ml, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào bình thốt cổ hình quả lê chứa *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(pipeđin-4-yletynyl)benzamid (100 mg, 0,198 mmol) trong metanol (5 ml, 124 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, bổ sung natri xyanobohyđrua (24,9 mg, 0,396 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Làm dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa/nước muối và chiết bằng EtAOc/Hept. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký (cột 10,0 g, MeOH/DCM=1:9, sau đó là MeOH/ NH_3 7 M trong MeOH/DCM=1:1:8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (90,0 mg, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,21 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H),

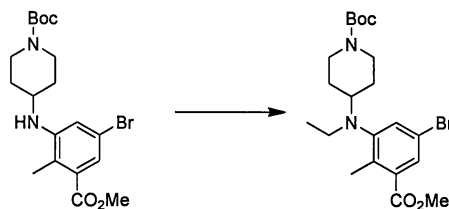
1,99-1,93 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 533,5.

tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-methylphenyl)amino)piperidin-1-carboxylat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,75, hiệu suất 68%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế *tert*-butyl 4-((3-(metoxycarbonyl)-2-methyl-5-(triflometyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ phần triệu 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,05 (br, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,98 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 2H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 427,2, 429,2.

tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-methylphenyl)(etyl)amino)piperidin-1-carboxylat



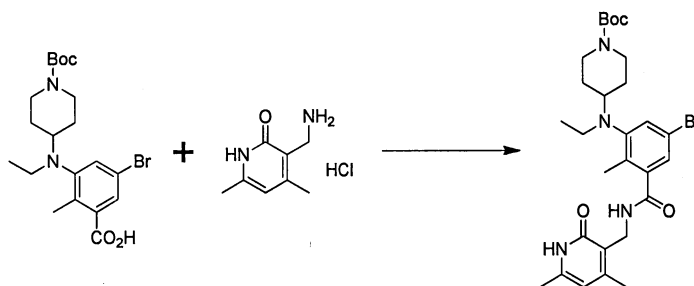
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,28 g, hiệu suất 87%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế *tert*-butyl 4-(etyl(3-(metoxycarbonyl)-2-methyl-5-(triflometyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ phần triệu 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,05 (br, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,04 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,70 (t, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H) MS (ESI) $[M+H]^+$ 455,3, 457,3.

Axit 5-bromo-3-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)(etyl)amino)-2-metylbenzoic



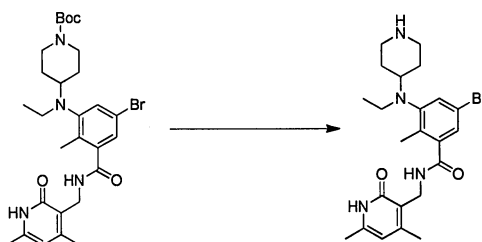
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,07 g, hiệu suất 100%) theo phương thức tương tự như đã được mô tả để điều chế axit 3-[etyl(1-metylpipecidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoic. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ phần triệu 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,3, 443,3.

tert-butyl-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)pipecidin-1-carboxylat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (1,10 g, hiệu suất 77%) theo cùng quy trình để điều chế *N*-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl]-3-[etyl(1-metylpipecidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzamid. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ phần triệu 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575,4, 7,4.

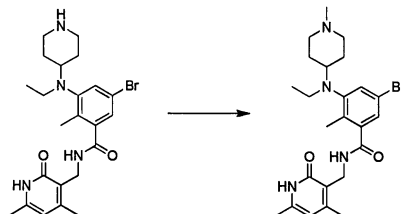
5-bromo-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(pipecidin-4-yl)amino)-2-metylbenzamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (413 mg, hiệu suất 100%) theo quy trình tương tự để điều chế 3-((2,6-*trans*-đimetylpipecidin-4-yl)(etyl)amino)-5-flo-*N*-((5-flo-1,4,6-trimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamid hydroclorua sau đó là tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (NH_3 7N 10% trong MeOH/ DCM). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,09 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H),

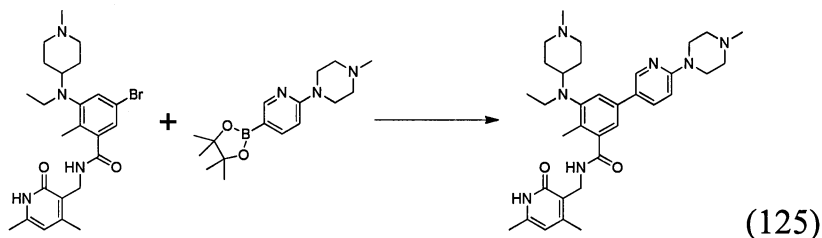
2,52-2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 475,3, 477,4.

5-bromo-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino)-2-metylbenzamidit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, hiệu suất 84%) theo quy trình tương tự để điều chế metyl 3-[etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-2-metyl-5-(triflometyl)benzoat. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 489,3, 491,4.

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)-3-(etyl(1-metylpiperidin-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzamidit



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (34,0 mg, hiệu suất 28%) theo quy trình tương tự để điều chế *tert*-butyl 4-(((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydropyridin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)-2,6-*trans*-đimetylpiperidin-1-carboxylat. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ phần triệu 8,33 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,892,84 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI) $[M+H]^+$ 586,6.

Các hợp chất 157-163 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như phương pháp đã mô tả ở trên. Dữ liệu phân tích đối với các hợp chất 157-163 được nêu dưới đây.

Hợp chất 157: LCMS: 545,5 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (brs, 1H), 8,96 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38-7,08 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,51 (t, 2H, J=10,4 Hz), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 4H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,72 (q, 1H, J=12 Hz), 1,65-1,41 (m, 4H), 0,93 (brs, 2H), 0,85-0,73 (m, 5H).

Hợp chất 158: LCMS: 559,6 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (brs, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,17 (brs, 1H), 7,23-7,07 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J=12,0 Hz), 3,61 (q, 1H, J=8,0 Hz), 3,40-3,18 (m, 4H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,87-2,21 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 14H), 1,93 (m, 2H), 1,79-1,49 (m, 7H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 159: LCMS: 561,5 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (brs, 1H), 10,41 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,73 (d, 4H, J=6,4 Hz), 4,35 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,82 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,20 (t, 2H, J=10,4 Hz), 3,13-2,78 (m, 6H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (q, 1H, J=12 Hz), 1,68-1,40 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 160: LCMS: 588,7 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (brs, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,38 (q, 1H, J=7,2 Hz), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,17-3,0,6 (m, 1H), 3,00 (q, 2H, J=7,2), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,18 (d, 2H, J=6,8 Hz), 2,22-2,07 (m, 15H), 1,99 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 6H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,34 (q, 2H, J=12,0 Hz), 1,17-1,05 (m, 2H), 0,76 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 161: LCMS: 628,6 (M+1)⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (brs, 1H), 8,16 (t, 1H, 4,8 Hz), 7,08 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,16 (q, 2H, J=10,4 Hz), 2,99 (q, 2H, 6,8 Hz), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 15H), 1,89-1,70 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,11 (q, 2H, J=11,2 Hz), 0,76 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 162: LCMS: 574,5 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (brs, 1H), 10,4-9,90 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (brs, 2H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,25-3,97 (m, 4H), 3,82 (d, 2H, J=8,0 Hz), 3,23 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,20-2,95 (m, 4H), (2,95-2,73 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,11-1,99 (m, 5H), 1,80 (brs, 2H), 1,65-1,40 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Hợp chất 163: LCMS: 535,5 (M+1)⁺; TFA-muối: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,32 (s, 2H), 7,95 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,19 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,83 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J=10,8 Hz), 2,99 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 9H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 2: Quy trình thử nghiệm sinh học và phương pháp tổng quát

Quy trình cho các thử nghiệm enzym PRC2 kiểu đại và PRC2 đột biến

Nguyên liệu chung. *S*-adenosylmethionin (SAM), *S*-adenosylhomocysteine (SAH), bixin, KCl, Tween20, dimethylsulfoxide (DMSO) và gelatin da bò (BSG) được mua từ hãng Sigma-Aldrich ở độ tinh khiết cao nhất có thể. Dithiothreitol (DTT) được mua từ hãng EMD. ³H-SAM được mua từ hãng American Radiolabeled Chemicals có hoạt tính riêng là 80 Ci/mmol. Đĩa Flash streptavidin 384 giếng (lỗ) được mua từ hãng PerkinElmer.

Cơ chất. Các peptit tiêu biểu cho các gốc histon H3 21 – 44 của người chứa lysin 27 không biến đổi (H3K27me0) hoặc lysin 27 được dimethyl hóa (H3K27me2) được tổng hợp bằng motif đuôi ái lực-cầu nối G(K-biotin) đầu tận cùng C và mũ amit đầu tận cùng C bởi hãng 21st Century Biochemicals. Peptit được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) đến độ tinh khiết lớn hơn 95% và được xác nhận bằng sắc ký lỏng phổ khối (LC-MS). Các trình tự được liệt kê dưới đây.

H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK(biotin)-amit (SEQ ID NO: 101)

H3K27me2: ATKAARK(me2)SAPATGGVKKPHRYRPGGK(biotin)-amit (SEQ ID NO: 102)

Oligonucleosom hồng cầu ở gà được tinh chế từ máu gà theo các quy trình đã được thiết lập.

Phức hợp PRC2 tái tổ hợp. Phức hợp PRC2 của người được tinh chế dưới dạng phức hợp enzym 4 thành phần được đồng biểu hiện trong tế bào *Spodoptera frugiperda* (sf9) bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirus. Các cấu trúc dưới phân tử được biểu hiện là EZH2 kiểu đại (NM_004456) hoặc các thể đột biến EZH2 Y641F, N, H, S hoặc C được tạo ra từ cấu trúc EZH2 kiểu đại, EED (NM_003797), Suz12 (NM_015355) và RbAp48 (NM_005610). Cấu trúc dưới phân tử EED chứa đuôi FLAG đầu tận cùng N được sử dụng để tinh chế toàn bộ phức hợp 4 thành phần từ dịch phân giải tế bào sf9. Độ tinh khiết của các phức hợp này đáp ứng hoặc vượt quá 95% như được xác định bằng SDS-PAGE và phân tích Agilent Bioanalyzer. Các nồng độ của dung dịch enzym gốc (thông thường 0,3 – 1,0 mg/ml) được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Bradford so với chuẩn albumin huyết thanh bò (BSA).

Quy trình tổng quát cho thử nghiệm enzym PRC2 trên cơ chất peptit. Tất cả các thử nghiệm đều được thực hiện trong chất đệm chứa bixin 20 mM (pH = 7,6), DTT 0,5 mM, BSG 0,005% và Tween20 0,002%, được điều chế vào ngày sử dụng. Hợp chất trong DMSO 100% (1 μ l) được tạo vết vào các đĩa polypropylen đáy chữ V 384 giếng (lỗ) (Greiner) bằng cách sử dụng Platemate 2 X 3 được trang bị đầu pipet 384 kênh (Thermo). Thêm DMSO (1 μ l) vào các cột 11, 12, 23, 24, hàng A – H để kiểm soát tín hiệu tối đa, và thêm SAH, sản phẩm đã biết và chất ức chế của PRC2 (1 μ l), vào các cột 11, 12, 23, 24, hàng I – P để kiểm soát tín hiệu tối thiểu. Dung dịch hỗn hợp (40 μ l) chứa enzym PRC2 kiểu dại và peptit H3K27me0 hoặc enzym đột biến Y641 bất kỳ và peptit H3K27me2 được bổ sung bằng Multidrop Combi (Thermo). Hợp chất được ủ với PRC2 trong thời gian 30 phút ở nhiệt 25°C, sau đó dung dịch hỗn hợp (10 μ l) chứa hỗn hợp gồm SAM không có hoạt tính phóng xạ và ^3H -SAM được bổ sung vào để kích hoạt phản ứng (thể tích cuối = 51 μ l). Trong tất cả các trường hợp, nồng độ cuối là như sau: enzym PRC2 kiểu dại hoặc đột biến là 4 nM, SAH trong các giếng kiểm soát tín hiệu tối thiểu là 1 mM và nồng độ DMSO là 1%. Nồng độ cuối của các thành phần còn lại được chỉ ra trong Bảng 2 dưới đây. Làm dừng thử nghiệm bằng cách bổ sung SAM không có hoạt tính phóng xạ (10 μ l) đến nồng độ cuối là 600 μ M, mà pha loãng ^3H -SAM đến hàm lượng mà không còn phát hiện được sự kết hợp của nó vào cơ chất peptit. 50 μ l hỗn hợp phản ứng trong đĩa polypropylen 384 giếng sau đó được chuyển sang đĩa Flashplate 384 giếng và peptit đã được biotin hóa được cho phép để liên kết với bề mặt streptavidin trong ít nhất 1 giờ trước khi được rửa ba lần bằng Tween20 0,1% trong máy rửa đĩa Biotek ELx405. Sau đó, các đĩa được đọc bằng máy đọc đĩa PerkinElmer TopCount để xác định lượng peptit đã được đánh dấu bằng ^3H liên kết với bề mặt Flashplate, được xác định dưới dạng số phân rã trong một phút (dpm) hoặc theo cách khác, còn được gọi là số đếm trong một phút (cpm).

Bảng 2: Nồng độ cuối của các thành phần với mỗi sự thay đổi thử nghiệm dựa trên mã nhận dạng EZH2 (EZH2 kiểu dại hoặc đột biến Y641)

Enzym PRC2 (được biểu thị bởi mã nhận dạng EZH2)	Peptit (nM)	SAM không có hoạt tính phóng xạ (nM)	^3H -SAM (nM)
Kiểu dại	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150

Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

Quy trình tổng quát cho thử nghiệm enzym PRC2 kiểu đại trên cơ chất Oligonucleosom. Các thử nghiệm được thực hiện trong chất đệm chứa bixin 20 mM (pH = 7,6), DTT 0,5 mM, BSG 0,005%, KCl 100 mM và Tween20 0,002%, được điều chế vào ngày sử dụng. Hợp chất trong 100% DMSO (1 µl) được tạo vết vào các đĩa polypropylen đáy chữ V 384 giếng (Greiner) bằng cách sử dụng Platemate 2 X 3 được trang bị đầu pipet 384 kênh (Thermo). Thêm DMSO (1 µl) vào các cột 11, 12, 23, 24, hàng A – H để kiểm soát tín hiệu tối đa, và thêm SAH, sản phẩm đã biết và chất ức chế của PRC2 (1 µl) vào các cột 11, 12, 23, 24, hàng I – P để kiểm soát tín hiệu tối thiểu. Dung dịch hỗn hợp (40 µl) chứa enzym PRC2 kiểu đại và oligonucleosom hồng cầu gà được bổ sung bằng Multidrop Combi (Thermo). Hợp chất được cho phép ủ với PRC2 trong 30 phút ở 25°C, sau đó dung dịch hỗn hợp (10 µl) chứa hỗn hợp gồm SAM không có hoạt tính phóng xạ và ^3H -SAM được thêm vào hỗn hợp phản ứng ban đầu (thể tích cuối = 51 µl). Các nồng độ cuối là như sau: enzym PRC2 kiểu đại là 4 nM, SAM không có hoạt tính phóng xạ là 430 nM, ^3H -SAM là 120 nM, oligonucleosom hồng cầu gà là 120 nM, SAH trong các giếng kiểm soát tín hiệu tối thiểu là 1 mM và nồng độ DMSO là 1%. Thử nghiệm được dừng lại bằng cách bổ sung SAM không có hoạt tính phóng xạ (10 µl) đến nồng độ cuối là 600 µM, mà pha loãng ^3H -SAM đến hàm lượng không còn phát hiện được sự kết hợp của nó vào cơ chất oligonucleosom hồng cầu gà. 50 µl hỗn hợp phản ứng trong đĩa polypropylen 384 giếng sau đó được chuyển sang đĩa Flashplate 384 giếng và nucleosom hồng cầu gà được cố định với bề mặt của đĩa, sau đó được rửa ba lần bằng Tween20 0,1% trong máy rửa đĩa Biotek ELx405. Sau đó, các đĩa được đọc bằng máy đọc đĩa PerkinElmer TopCount để xác định lượng oligonucleosom hồng cầu gà đã được đánh dấu bằng ^3H liên kết với bề mặt Flashplate, được xác định dưới dạng số phân rã trong một phút (dpm) hoặc theo cách khác, còn được biết là số đếm trong một phút (cpm).

Tính sự ức chế theo %

$$\% \text{ inh} = 100 - \left(\frac{\text{dpm}_{\text{cmpd}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

Trong đó dpm = số phân rã trong một phút, cmpd = tín hiệu trong giếng thử nghiệm, và min và max lần lượt là các điều khiển tín hiệu tối thiểu và tối đa.

Phương pháp làm khớp trị số IC₅₀ sử dụng bốn thông số

$$Y = \text{Đáy} + \frac{(\text{Đỉnh} - \text{Đáy})}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Hệ số Hill}}}$$

Trong đó đỉnh và đáy thường được thả nổi, nhưng có thể được cố định ở 100 hoặc 0 lần lượt trong phương pháp làm khớp sử dụng 3 thông số. Hệ số Hill thường được để thả nổi nhưng cũng có thể được cố định ở 1 trong phương pháp làm khớp sử dụng 3 thông số. Y là % ức chế và X là nồng độ hợp chất.

Các giá trị IC₅₀ đối với các thử nghiệm enzym PRC2 trên cơ chất peptit (ví dụ, EZH2 kiểu dại và Y641F) được trình bày trong Bảng 3A và 3B dưới đây.

Thử nghiệm methyl hóa WSU-DLCL2

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được mua từ hãng DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cultures, Braunschweig, Đức). Môi trường RPMI/Glutamax, Penicillin-Streptomycin, huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt, và D-PBS được mua từ hãng Life Technologies, Grand Island, NY, Mỹ. Đệm tách chiết và đệm trung hòa (5X) được mua từ hãng Active Motif, Carlsbad, CA, Mỹ. Kháng thể chống Histone H3 được mua từ hãng Abcam, Cambridge, MA, Mỹ. Kháng H3K27me3 ở thể lỏng và kháng IgG thể lỏng liên hợp HRP được mua từ hãng Cell Signaling Technology, Danvers, MA, Mỹ. Cơ chất TMB “siêu nhạy” được lấy từ nguồn BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, Mỹ. Albumin huyết thanh bò không chứa IgG được mua từ hãng Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Mỹ. PBS với Tween (10X PBST) được mua từ hãng KPL, Gaithersburg, MD, Mỹ. Axit sulfuric được mua từ hãng Ricca Chemical, Arlington, TX, Mỹ. Các đĩa Immulon ELISA được mua từ hãng Thermo, Rochester, NY, Mỹ. Đĩa nuôi cấy tế bào đáy chữ V được mua từ hãng Corning Inc., Corning, NY, Mỹ. Đĩa polypropylen đáy chữ V được mua từ hãng Greiner Bio-one, Monroe, NC, Mỹ.

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 có bổ sung 10% thể tích/thể tích huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt và 100 đơn vị/ml penicillin-streptomycin) và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C

trong môi trường 5% CO₂. Trong điều kiện thử nghiệm, các tế bào được ủ trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 có bổ sung 20% thể tích/thể tích huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt và 100 đơn vị/ml penixilin-streptomycin) ở nhiệt độ 37°C trong môi trường 5% CO₂ trên máy lắc đĩa.

Các tế bào WSU-DLCL2 được cấy vào môi trường thử nghiệm ở nồng độ 50.000 tế bào mỗi ml vào đĩa nuôi cấy tế bào đáy chữ V 96 giếng với 200 µl mỗi giếng. Hợp chất (1µl) từ các đĩa nguồn 96 giếng được bổ sung trực tiếp vào đĩa tế bào đáy chữ V. Các đĩa được ủ trên máy lắc đĩa chuẩn độ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong 96 giờ. Sau bốn ngày ủ, các đĩa được quay ở tốc độ 241 x g trong năm phút và môi trường được hút nhẹ từ mỗi giếng của đĩa tế bào mà không làm vỡ hạt tế bào. Hạt tế bào được tái tạo huyền phù trong 200 µl DPBS và các đĩa được quay lần nữa ở tốc độ 241 x g trong năm phút. Dịch nổi được hút ra và đệm tách chiết (100 µl) lạnh (4°C) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ 4°C trên máy lắc obitan trong hai giờ. Các đĩa được quay ở tốc độ 3427 x g x 10 phút. Dịch nổi (80 µl mỗi giếng) được chuyển sang giếng tương ứng của nó trong đĩa polypropylen đáy chữ V 96 giếng. Thêm đệm trung hòa 5X (20 µl mỗi giếng) vào đĩa polypropylen đáy chữ V chứa dịch nổi. Các đĩa polypropylen đáy chữ V chứa chế phẩm histon thô (CHP) được ủ trên máy lắc obitan x năm phút. Các chế phẩm Histon thô (2µl mỗi giếng) được thêm vào mỗi giếng tương ứng vào các đĩa ELISA 96 giếng nhân đôi chứa 100 µl Chất đệm phủ (1X PBS + BSA 0,05% khối lượng/thể tích). Các đĩa được bịt kín và được ủ qua đêm ở 4°C. Ngày tiếp theo, các đĩa được rửa ba lần bằng 300 µl mỗi giếng 1X PBST. Các giếng được phong bế trong hai giờ với 300 µl Chất pha loãng ELISA mỗi giếng ((PBS (1X) BSA (2% khối lượng/thể tích) và Tween20 (0,05% thể tích/thể tích)). Các đĩa được rửa ba lần bằng 1X PBST. Đối với đĩa phát hiện Histon H3, 100 µl mỗi giếng được bổ sung kháng thể kháng Histon-H3 (Abcam, ab1791) được pha loãng 1:10.000 trong chất pha loãng ELISA. Đối với đĩa phát hiện trimetyl hóa H3K27, 100 µl mỗi giếng được bổ sung kháng H3K27me3 được pha loãng 1:2000 trong chất pha loãng ELISA. Các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa ba lần bằng 300 µl 1X PBST mỗi giếng. Để phát hiện Histon H3, 100 µl kháng thể kháng IgG thỏ liên hợp HRP được pha loãng đến 1:6000 trong chất pha loãng ELISA được bổ sung vào mỗi giếng. Để phát hiện H3K27me3, 100 µl kháng thể kháng IgG thỏ liên hợp HRP được pha loãng đến 1:4000 trong chất pha loãng ELISA được thêm vào mỗi

giếng. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Các đĩa được rửa bốn lần bằng 1X PBST 300 μ l mỗi giếng. Thêm 100 μ l cơ chất TMB vào mỗi giếng. Các đĩa Histon H3 được ủ trong năm phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa H3K27me3 được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng axit sulfuric 1N (100 μ l mỗi giếng). Sự hấp thụ với mỗi đĩa được đọc ở bước sóng 450 nm.

Đầu tiên, tỷ lệ đối với mỗi giếng được xác định bằng:

$$\left(\frac{\text{Giá trị OD}_{450} \text{ H3K27me3}}{\text{Giá trị OD}_{450} \text{ Histon H3}} \right)$$

Mỗi đĩa bao gồm tám giếng đối chứng chỉ xử lý DMSO (sự ức chế tối thiểu) cũng như là tám giếng đối chứng cho sự ức chế tối đa (giếng nền).

Giá trị trung bình của các giá trị tỷ số với mỗi loại đối chứng được tính toán và được sử dụng để xác định phần trăm ức chế với mỗi giếng thử nghiệm trong đĩa. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo bậc ba lần trong DMSO trong tổng số mười nồng độ thử nghiệm, bắt đầu ở 25 μ M. Phần trăm ức chế được xác định và đường cong IC₅₀ được tạo ra bằng cách sử dụng các giếng nhân đôi với mỗi nồng độ của hợp chất. Các giá trị IC₅₀ đối với thử nghiệm này được trình bày trong Bảng 3A và 3B dưới đây.

Phần trăm ức chế = 100 -

$$\left(\left(\frac{(\text{Tỷ số mẫu thử nghiệm riêng rẽ}) - (\text{Tỷ số trung bình nền})}{(\text{Tỷ số ức chế tối thiểu}) - (\text{Tỷ số trung bình nền})} \right) \right) * 100$$

Phân tích sự tăng sinh tế bào

Tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được mua từ hãng DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Đức). Môi trường RPMI/Glutamax, Penixilin-Streptomycin, huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt được mua từ hãng Life Technologies, Grand Island, NY, Mỹ. Đĩa polypropylen đáy chữ V 384 giếng được mua từ hãng Greiner Bio-one, Monroe, NC, Mỹ. Đĩa nuôi cấy tế bào màu trắng đục 384 giếng được mua từ hãng Perkin Elmer, Waltham, MA, Mỹ. Cell-Titer Glo® được mua từ hãng Promega Corporation, Madison, WI, Mỹ. Máy đọc đĩa SpectraMax M5 được mua từ hãng Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, Mỹ.

Tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 có bổ sung 10% thể tích/thể tích huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng

nhệt và được nuôi cấy ở 37°C trong môi trường CO₂ 5%. Trong điều kiện thử nghiệm, các tế bào được ủ trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 có bổ sung 20% thể tích/thể tích huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt và 100 đơn vị/ml penicillin-streptomycin) ở nhiệt độ 37°C trong môi trường CO₂ 5%.

Để đánh giá tác dụng của các hợp chất đến sự tăng sinh của dòng tế bào WSU-DLCL2, các tế bào đang sinh trưởng theo hàm mũ được cấy vào các đĩa màu trắng đục 384 giếng ở mật độ 1250 tế bào/ml trong thể tích cuối là 50 µl môi trường thử nghiệm. Đĩa nguồn hợp chất được điều chế bằng cách thực hiện ba lần pha loãng theo bậc 3 lần 9 điểm trong DMSO, bắt đầu ở 10 mM (nồng độ đỉnh cuối của hợp chất trong thử nghiệm là 20 µM và DMSO là 0,2%). Phần mẫu 100 nl từ đĩa gốc hợp chất được bổ sung vào giếng tương ứng của nó trong đĩa tế bào. Đối chứng ức chế 100% gồm các tế bào được xử lý với 200 nM nồng độ cuối của staurosporin và đối chứng ức chế 0% gồm các tế bào được xử lý DMSO. Sau khi bổ sung các hợp chất, các đĩa thử nghiệm được ủ trong 6 ngày ở 37°C, 5% CO₂, độ ẩm tương đối > 90% trong 6 ngày. Tỷ lệ sống tế bào được xác định bằng cách định lượng ATP có mặt trong môi trường nuôi cấy tế bào, thêm 35 µl chất phản ứng Cell Titer Glo® vào các đĩa tế bào. Sự phát quang được đọc trong SpectraMax M5. Nồng độ ức chế 50% tỷ lệ sống tế bào được xác định bằng cách sử dụng phương pháp làm khớp 4 thông số của đường cong liều-đáp ứng chuẩn hóa. Các giá trị IC₅₀ cho thử nghiệm này cũng được trình bày trong Bảng 3A và 3B dưới đây. Dữ liệu phổ khối cho các hợp chất này cũng được liệt kê trong Bảng 3A và 3B dưới đây.

Bảng 3A

Hợp chất#	IC ₅₀ EZH2 peptit v2 (µM)	IC ₅₀ sự tăng sinh WSU (µM)	IC ₅₀ H3K27Me3 ELISA (µM)	MS (dạng tự do)
1	<0,005	0,0230	0,077	588,37
3	0,0113	0,1858	0,278	574,35
4	0,0089	23,575	21,835	575,35
5	0,0131	-	-	589,36
6	0,01537	-	0,0575	632,8
6b	<0,005	-	0,0339	604,8

Hợp chất#	IC ₅₀ EZH2 peptit v2 (μM)	IC ₅₀ sự tăng sinh WSU (μM)	IC ₅₀ H3K27Me3 ELISA (μM)	MS (dạng tự do)
2	0,01498	0,38533	0,11043	605,81
7	0,02096	0,6514	0,45845	618,85
8	0,00882	0,10959	0,29186	564,76
9	0,0053	1,30749	0,51541	500,65
10	0,00736	0,30657	0,4687	482,66
11	0,00627	-	0,67305	512,68
12	0,02902	-	0,30784	556,74
13	-	-	> 50,0 uM	611,82
14	-	-	17,08469	625,84
15	0,00486	0,34641	0,33988	573,77
16	0,00596	0,67511	0,28656	589,77
17	0,01288	0,50666	0,40245	590,76
18	0,00859	-	0,55322	574,76
19	0,00981	-	-	588,78
20	<0,005	-	-	590,76
21	0,01011	1,39074	0,84001	574,76
22	0,02825	-	1,03851	560,73
23	<0,005	-	0,40058	562,75
24	<0,005	-	-	661,88
25	0,0089	2,21876	0,64998	566,77
26	<0,005	0,138	0,087	657,89
157	<0,005	-	0,140	544,727
158	<0,005	-	0,215	558,754

Hợp chất#	IC ₅₀ EZH2 peptit v2 (μM)	IC ₅₀ sự tăng sinh WSU (μM)	IC ₅₀ H3K27Me3 ELISA (μM)	MS (dạng tự do)
159	<0,005	-	0,262	560,727
160	0,014	-	0,094	587,795
161	<0,005	-	0,034	627,783
162	0,012	-	-	573,769
163	<0,005	-	0,043	534,69
105	0,0084	0,325	0,150	518,69

Bảng 3B

Hợp chất#	IC50 H3K27me3 ELISA (uM)	IC50 sự tăng sinh WSU (uM)	IC50 EZH2 WT (uM)	MS (dạng tự do)
138	0,28837	0,17765	<0,01	557,3366
139	0,09578	0,02487	<0,01	571,3522
141	0,34934	0,12309	<0,01	615,3785
130	0,2175	0,21755	<0,01	504,2737
129	0,35416	0,25424	<0,01	546,3206
154	0,52946	0,39402	<0,01	576,3112
156	0,68433	0,88954	<0,01	588,3312
135	0,192	0,17591	<0,01	600,3788
115	> 25,0 uM	> 20,0 uM	0,49679	474,2806
113	> 25,0 uM	> 20,0 uM	1,22291	456,2901
116	> 25,0 uM	13,17177	0,13186	470,3057
117	8,95891	> 20,0 uM	0,35005	470,3057
124	0,16568	0,15789	<0,01	599,3948
118	11,73835	3,94855	0,0363	456,2901
120	1,42887	1,37881	<0,01	531,3209
123	> 25,0 uM	7,90155	<0,01	599,3948
121	13,93552	3,8273	<0,01	600,3788
122	> 25,0 uM	7,55766	<0,01	613,4104
119	11,2514	3,38069	0,01853	470,3057
125	0,29127	0,15475	<0,01	585,3791
126	2,03218	0,90644	<0,01	533,3002

146	0,16112	0,21694	<0,01	641,4417
128	1,55449	0,9747	<0,01	543,2457
127	0,52523	0,71702	<0,01	533,3002
150	0,37722	0,36055	<0,01	642,4257
145	0,08424	0,18514	<0,01	614,3944
147	0,07432	0,11609	<0,01	628,4101
148	0,5036	0,24287	<0,01	614,3944
151	0,61791	0,68226	<0,01	600,3788
131	0,30571	0,19355	<0,01	560,3111
152	0,06	0,412	0,018	559,3522
143	0,018	0,276	<0,01	614,3944
144	0,092	1,539	<0,01	586,3631
149	0,02	0,316	<0,01	614,4057
132	0,177	0,526	0,02	588,3424
106	0,044	0,188	<0,01	518,3257
107	0,028	0,0262	0,011	504,31
108	0,042	0,438	<0,01	575,3835
101	0,126	0,536	<0,01	575,3835
105	0,058	0,325	<0,01	518,3257
104	0,066	0,549	<0,01	532,3413
102	0,256	0,614	0,01	590,3832
103	0,232	0,745	<0,01	590,3832
109	0,244	1,064	<0,01	547,3522
110	2,007	2,452	<0,01	575,3835

142	0,699	1,996		627,3032
136	0,259	0,566		628,4101
137	0,056	0,505		586,3631
155				560,2999
111	0,014	0,201	<0,005	561,3679
112	0,179	0,798		588,4152
140		0,716		615,3785
153		0,476		604,3425
133		0,503		587,3472
134				559,3159

Ví dụ 3: Xuất phát của nồng độ gây độc tế bào nhỏ nhất (Lowest Cytotoxic Concentration -LCC)

Đã chứng minh được rằng sự tăng sinh tế bào xuất phát từ sự phân chia tế bào mà dẫn đến sự nhân đôi số lượng tế bào sau phân chia, so với số lượng tế bào trước khi phân chia. Trong tập hợp cố định các điều kiện môi trường (ví dụ, độ pH, cường độ ion, nhiệt độ, mật độ tế bào, hàm lượng protein môi trường và các yếu tố tăng trưởng, và nhóm tương tự) các tế bào sẽ tăng sinh bằng cách nhân đôi liên tục (tức là, phân chia) theo phương trình sau đây, với điều kiện là các chất dinh dưỡng đầy đủ và các yếu tố cần thiết khác là có sẵn.

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (A.1)$$

trong đó N_t là số lượng tế bào tại thời điểm (t) sau khi bắt đầu giai đoạn quan sát, N_0 là số lượng tế bào khi bắt đầu giai đoạn quan sát, t là thời gian sau khi bắt đầu giai đoạn quan sát và t_D là khoảng thời gian cần để nhân đôi tế bào, còn được gọi là thời gian nhân đôi. Phương trình A.1 có thể được biến đổi thành dạng thích hợp hơn của phương trình mũ theo cơ số e, sử dụng đẳng thức, $0,693 = \ln(2)$.

$$N_t = N_0 e^{\frac{0,693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

Hằng số tốc độ đối với sự tăng sinh tế bào (k_p) có quan hệ tỷ lệ nghịch với thời gian nhân đôi như sau.

$$k_p = \frac{0,693}{t_D} \quad (\text{A.3})$$

Kết hợp phương trình A.2 và A.3 tạo ra,

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})$$

Do đó, theo phương trình A.4, số lượng tế bào được mong đợi là tăng theo hàm mũ theo thời gian trong suốt giai đoạn đầu của sự sinh trưởng tế bào, được gọi là sự sinh trưởng pha log. Các phương trình mũ như phương trình A.4 có thể được tuyến tính hóa bằng cách lấy logarit tự nhiên mỗi bên.

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

Do đó, đồ thị $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian được mong đợi là tạo ra đường thẳng đi lên với độ dốc bằng k_p và đoạn chắn y bằng $\ln(N_0)$.

Các thay đổi điều kiện môi trường có thể dẫn đến sự thay đổi tốc độ tăng sinh tế bào mà có thể định lượng dưới dạng thay đổi về hằng số tốc độ tăng sinh k_p . Trong số các điều kiện có thể dẫn đến sự thay đổi tốc độ tăng sinh là việc đưa vào hệ thống chống tăng sinh hợp chất tại lúc bắt đầu giai đoạn quan sát (tức là, tại $t = 0$). Khi hợp chất chống tăng sinh có tác động tức thì đến sự tăng sinh tế bào, người ta mong đợi rằng đồ thị $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian sẽ tiếp tục là tuyến tính ở tất cả các nồng độ hợp chất, với các giá trị k_p giảm khi tăng nồng độ hợp chất.

Tùy thuộc vào cơ chế của tác dụng chống tăng sinh, một số hợp chất có thể không tác dụng tức thì đến tốc độ tăng sinh. Thay vào đó, có thể có giai đoạn chờ trước khi sự tác động của hợp chất được thực hiện. Trong trường hợp đó, đồ thị $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian sẽ xuất hiện hai pha, và thời điểm tại đó sự tác động của hợp chất bắt đầu có thể được xác định là điểm chuyển tiếp giữa các pha. Bất kể sự tác động của hợp chất đến sự tăng sinh là tức thì hay bắt đầu sau giai đoạn chờ, hằng số tốc độ đối với sự tăng sinh ở mỗi nồng độ hợp chất được xác định tốt nhất bằng độ dốc của

$\ln(N_t)$ so với đường cong thời gian từ thời điểm tại đó sự tác động của hợp chất bắt đầu đến lúc kết thúc giai đoạn quan sát của thử nghiệm.

Hợp chất tác dụng lên các tế bào sinh trưởng có thể tác động đến sự tăng sinh quan sát được theo một trong hai con đường tổng quát: bằng cách ức chế sự phân chia thêm tế bào (cản phân bào) hoặc bằng cách giết tế bào (gây độc tế bào). Nếu hợp chất có tính cản phân bào, việc làm tăng nồng độ của hợp chất sẽ làm giảm giá trị k_p cho đến khi không có thêm sự phân chia tế bào. Lúc này, tốc độ sinh trưởng tế bào, và do đó giá trị k_p , sẽ bằng 0. Mặt khác, nếu hợp chất có tính gây độc tế bào, thì giá trị k_p sẽ bao gồm hai hằng số tốc độ: hằng số tốc độ đối với sự sinh trưởng tế bào tiếp diễn với sự có mặt của hợp chất (k_g) và hằng số tốc độ đối với sự giết tế bào bằng hợp chất (k_d). Toàn bộ hằng số tốc độ đối với sự tăng sinh ở nồng độ cố định của hợp chất do đó sẽ là hiệu số giữa các giá trị tuyệt đối của các hằng số tốc độ đối kháng này.

$$k_p = |k_g| - |k_d| \quad (\text{A.6})$$

Ở các nồng độ hợp chất mà tốc độ sinh trưởng tế bào vượt quá tốc độ giết tế bào, giá trị k_p sẽ mang giá trị dương (tức là, $k_p > 0$). Ở các nồng độ hợp chất mà tốc độ sinh trưởng tế bào là nhỏ hơn so với tốc độ giết tế bào, giá trị k_p sẽ mang giá trị âm (tức là, $k_p < 0$) và số lượng tế bào sẽ giảm theo thời gian, chỉ ra khả năng gây độc tế bào rất lớn. Khi k_g bằng k_d thì hằng số tốc độ tăng sinh toàn bộ, k_p , sẽ có giá trị bằng 0. Do đó, chúng ta có thể xác định nồng độ gây độc tế bào nhỏ nhất (LCC) là nồng độ của hợp chất mà dẫn đến giá trị k_p bằng 0, bởi vì bất kỳ nồng độ nào lớn hơn nồng độ này sẽ dẫn đến khả năng gây độc tế bào quan sát được một cách rõ ràng. *Lưu ý:* ở các nồng độ thấp hơn LCC, có thể xuất hiện sự giết tế bào, nhưng ở tốc độ nhỏ hơn so với tốc độ tăng sinh tế bào còn lại. Việc xử lý ở đây không được dự định để xác định các chi tiết sinh học về tác dụng của hợp chất. Đúng hơn là, mục tiêu ở đây là đơn thuần xác định thông số thực tiễn để định lượng một cách khách quan nồng độ của hợp chất mà tại đó tốc độ giết tế bào vượt quá sự sinh trưởng tế bào mới. Quả thực, LCC thể hiện điểm chuyển tiếp hoặc nồng độ tới hạn mà vượt quá nồng độ đó thì khả năng gây độc tế bào dễ dàng quan sát được, hơn là nồng độ gây độc tế bào thực chất. Về mặt này, LCC có thể được xem là tương tự với các chuẩn đo điểm chuyển tiếp vật lý khác, chẳng hạn như nồng độ mixen tới hạn (CMC) được sử dụng để xác định nồng độ chất

lỏng, chất tẩy rửa hoặc các loại chất hoạt động bề mặt khác mà vượt quá nồng độ đó thì tất cả các phân tử sẽ kết hợp vào cấu trúc mixen.

Thông thường, sự tác động của hợp chất chống tăng sinh đến sự sinh trưởng tế bào được định lượng nhiều nhất là bằng giá trị IC_{50} , mà được định nghĩa là nồng độ của hợp chất làm giảm tốc độ tăng sinh tế bào xuống một nửa quan sát được khi không có mặt hợp chất (tức là, với tá dược lỏng hoặc mẫu đối chứng dung môi). Tuy nhiên, IC_{50} không cho phép người nghiên cứu phân biệt giữa hợp chất cản phân bào và hợp chất gây độc tế bào. Ngược lại, LCC cho phép tạo ra sự phân biệt này và định lượng tiếp nồng độ mà ở đó sự chuyển tiếp sang trạng thái gây độc tế bào mạnh xuất hiện.

Nếu giới hạn cửa sổ thời gian quan sát xuống giữa điểm bắt đầu tác động và điểm kết thúc thử nghiệm, thì các dữ liệu thường sẽ khớp với phương trình tuyến tính khi được vẽ đồ thị $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian (*xem trên*). Từ các phép làm khớp kiểu này, giá trị k_p có thể được xác định ở mỗi nồng độ của hợp chất được thử nghiệm. Đồ thị tái lập của giá trị k_p dưới dạng hàm nồng độ hợp chất ($[I]$) sẽ có dạng đường đẳng nhiệt đi xuống, với giá trị cực đại ở $[I] = 0$ là $k_{\max}$ (được xác định bởi tá dược lỏng hoặc mẫu đối chứng dung môi) và giá trị cực tiểu ở nồng độ hợp chất vô hạn là $k_{\min}$.

$$k_p = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{[I]}{I_{\text{mid}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.7})$$

trong đó I_{mid} là nồng độ của hợp chất tạo ra giá trị k_p nằm giữa các giá trị $k_{\max}$ và $k_{\min}$ (lưu ý rằng giá trị I_{mid} không giống IC_{50} , ngoại trừ trong trường hợp hợp chất hoàn toàn và cản phân bào đơn thuần). Do đó, việc làm khớp dữ liệu tái lập đồ thị với phương trình A.7 đưa ra các ước lượng về $k_{\max}$, $k_{\min}$ và I_{mid} . Nếu hợp chất cản phân bào (như đã được xác định trong bản mô tả này), giá trị $k_{\min}$ không thể nhỏ hơn 0. Đối với hợp chất gây độc tế bào, $k_{\min}$ sẽ nhỏ hơn 0 và giá trị tuyệt đối của $k_{\min}$ sẽ có quan hệ trực tiếp với hiệu quả của hợp chất trong việc giết các tế bào.

Các giá trị được làm khớp thu được từ phương trình A.7 cũng có thể được sử dụng để xác định giá trị của LCC. Theo định nghĩa, khi $[I] = \text{LCC}$, $k_p = 0$. Do đó, trong các điều kiện này, phương trình A.7 trở thành

$$0 = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{LCC}{I_{\text{mid}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.8})$$

Sự tái sắp xếp đại số phương trình A.8 tạo ra phương trình của LCC:

$$LCC = I_{\text{mid}} \left[\left(\frac{k_{\max} - k_{\min}}{-k_{\min}} \right) - 1 \right] \quad (\text{A.9})$$

Phân tích này là đơn giản để thực hiện với phần mềm làm khớp đường cong phi tuyến tính và có thể được áp dụng trong các thử nghiệm tế bào của hoạt tính hợp chất trong suốt quá trình khám phá và phát triển thuốc. Theo cách này, LCC có thể tạo ra chuẩn đo có giá trị để đánh giá hợp chất SAR (mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính).

Ví dụ 4: Thử nghiệm *in vivo*

Chuột nhắt

Các con chuột cái Fox Chase SCID® (CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl, Charles River Laboratories) hoặc chuột trụi không có tuyến ức (Crl:NU(Ncr)-Foxn1nu, Charles River Laboratories) đang ở 8 tuần tuổi và có thể trọng (BW) nằm trong khoảng từ 16,0 đến 21,1 g vào ngày D1 của nghiên cứu. Con vật được cung cấp đủ nước (thẩm thấu ngược 1 ppm Cl) và NIH 31 Modified và Irradiated Lab Diet® chứa 18,0% protein thô, 5,0% chất béo thô, và 5,0% chất xơ thô. Các con chuột được nuôi trong nhà trên đệm Enrich-o'cobs™ được chiếu xạ trong các lồng vi cách ly tĩnh với chu kỳ chiếu sáng 12 giờ ở nhiệt độ 20–22 °C (68–72 °F) và độ ẩm 40–60%. Tất cả các quy trình đều tuân theo khuyến nghị của Guide for Care and Use of Laboratory Animals về quy trình nuôi nhốt, quản lý, phẫu thuật, điều chỉnh thức ăn và chất lỏng, và chăm sóc thú y.

Môi trường nuôi cấy tế bào khối u

Dòng tế bào u lympho ở người được thu từ các nguồn khác nhau (ATCC, DSMZ), ví dụ, WSU-DLCL2 thu được từ DSMZ. Dòng tế bào được duy trì tại Piedmont dưới dạng giống nuôi cấy huyền phù trong môi trường RPMI-1640 chứa 100 đơn vị/ml penixilin G muối natri, 100 g/ml streptomycin, và 25 g/ml gentamixin. Môi trường này được bổ sung 10% huyết thanh thai bò và 2 mM glutamin. Các tế bào được nuôi cấy trong các bình nuôi cấy mô trong tủ nuôi được làm ẩm ở 37°C, trong môi trường chứa 5% CO₂ và 95% không khí.

Cấy ghép khối u *in vivo*

Dòng tế bào u lympho ở người, ví dụ, các tế bào WSU-DLCL2, được thu hoạch trong giai đoạn sinh trưởng giữa pha log, và được tái tạo huyền phù trong PBS với Matrigel™ 50% (BD Biosciences). Mỗi con chuột nhất nhận 1×10^7 tế bào (0,2 ml huyền phù tế bào) dưới da ở sườn phải. Khối u được đo theo hai chiều để giám sát sự phát triển khi thể tích trung bình đạt khoảng mong đợi 80–120 mm³. Kích thước khối u, theo mm³, được tính từ:

$$\text{Thể tích khối u} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

trong đó w = chiều rộng và l = chiều dài, theo mm, của khối u. Khối lượng khối u có thể được ước lượng với giả thiết rằng 1 mg tương đương với 1 mm³ của thể tích khối u. Sau 10-30 ngày, chuột nhất có khối u 108–126 mm³ được phân vào nhóm điều trị với thể tích khối u trung bình là 117–119 mm³.

Các chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng và được bảo vệ khỏi ánh sáng. Vào mỗi ngày điều trị, chế phẩm hợp chất mới được điều chế bằng cách tạo huyền phù bột trong 0,5% natri carboxymethylxenuloza (NaCMC) và 0,1% Tween® 80 trong nước khử ion. Hợp chất 141 (bazo tự do) được hòa tan trong nước muối tiệt trùng và độ pH được điều chỉnh đến 4,5 bằng HCl mới mỗi ngày. Tá dược lỏng, 0,5% NaCMC và 0,1% Tween® 80 trong nước khử ion hoặc nước muối tiệt trùng pH = 4,5, được sử dụng để điều trị nhóm đối chứng ở cùng thời gian biểu. Các chế phẩm được bảo quản khỏi ánh sáng ở nhiệt độ 4°C trước khi sử dụng. Trừ khi có chỉ dẫn khác, hợp chất được nói đến và được thử nghiệm trong thử nghiệm này là ở dạng muối cụ thể của nó được nêu trong đoạn này.

Kế hoạch điều trị

Các con chuột được điều trị ở liều hợp chất nằm trong khoảng từ 12,5 – 600 mg/kg và ở thời gian biểu TID (ba lần một ngày mỗi 8 giờ), BID (2 lần một ngày mỗi 12 giờ) hoặc QD (một lần mỗi ngày) với số lượng ngày khác nhau bằng ống thông qua miệng hoặc tiêm qua đường trong màng bụng. Mỗi liều được phân phối theo thể tích 0,2 ml/20 g chuột nhất (10 ml/kg), và được điều chỉnh đối với khối lượng được ghi lại cuối cùng của từng con. Thời gian điều trị tối đa là 28 ngày.

Phân tích thể tích khối u trung bình (MTV) và sự ức chế sự sinh trưởng khối u (TGI)

Hiệu quả điều trị được xác định vào ngày điều trị cuối cùng. MTV(n), thể tích khối u trung bình đối với số lượng con vật, n, có thể ước lượng được vào ngày cuối cùng, được xác định với mỗi nhóm. Phần trăm ức chế sự sinh trưởng khối u (%TGI) có thể được xác định theo vài cách. Thứ nhất, hiệu số giữa MTV(n) của nhóm đối chứng được chỉ định và MTV(n) của nhóm được điều trị bằng thuốc được biểu diễn theo tỷ lệ phần trăm của MTV(n) của nhóm đối chứng:

$$\%TGI = \left(\frac{MTV(n)_{\text{đối chứng}} - MTV(n)_{\text{điều trị}}}{MTV(n)_{\text{đối chứng}}} \right) \times 100$$

Cách khác để tính %TGI là tính đến sự thay đổi kích thước khối u từ ngày 1 đến ngày n với n là ngày điều trị cuối cùng.

$$\%TGI = \left(\frac{\Delta MTV_{\text{đối chứng}} - \Delta MTV_{\text{điều trị}}}{\Delta MTV_{\text{đối chứng}}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{\text{đối chứng}} = MTV(n)_{\text{đối chứng}} - MTV(1)_{\text{đối chứng}}$$

$$\Delta MTV_{\text{điều trị}} = MTV(n)_{\text{điều trị}} - MTV(1)_{\text{điều trị}}$$

Độc tính

Các con vật được cân hằng ngày vào các ngày 1–5, và sau đó là hai lần hằng tuần cho đến khi hoàn thành nghiên cứu. Các con chuột được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu hiển nhiên về các tác dụng phụ liên quan đến việc điều trị, bất lợi bất kỳ mà được đưa ra trong tài liệu. Độc tính chấp nhận được đối với liều dung nạp tối đa (MTD) được xác định là sự sụt giảm BW trung bình nhóm ít hơn 20% trong suốt thử nghiệm, và không nhiều hơn 10% tử vong do sự chết TR. Chết được phân loại là TR nếu nó là do tác dụng phụ điều trị như được minh chứng bởi các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc sự mổ tử thi, hoặc do các nguyên nhân chưa biết trong giai đoạn dùng liều. Chết được phân loại là NTR nếu có bằng chứng rằng cái chết này là không liên quan đến tác dụng phụ điều trị. Chết NTR thời gian nghỉ dùng liều thường sẽ được phân loại là NTRa (do tai nạn hoặc lỗi của con người) hoặc NTRm (do sự phân tán khối u bởi sự xâm lấn và/hoặc di căn được xác nhận bằng mổ tử thi). Con vật được điều trị qua đường miệng mà chết do các nguyên nhân chưa biết trong giai đoạn dùng liều có thể được phân loại là NTRu khi biểu hiện nhóm không hỗ trợ cho phân loại TR và sự mổ tử thi, loại trừ lỗi dùng liều, không phải là khả thi.

Lấy mẫu

Vào ngày 7 hoặc 28 trong quá trình nghiên cứu, các con chuột được lấy mẫu theo cách được định trước để đánh giá sự ức chế đích ở khối u. Khối u được thu hoạch từ các con chuột được chỉ định trong điều kiện không chứa RNAza và được cắt đôi. Mô khối u đông lạnh từ mỗi con vật được kết đông nhanh trong N₂ lỏng và được tán nhỏ bằng cối giã và chày.

Phân tích thống kê và đồ thị

Tất cả các phân tích thống kê và đồ thị đều được thực hiện bằng Prism 3.03 (GraphPad) đối với Windows. Để kiểm tra ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị qua toàn bộ khoảng thời gian điều trị, thử nghiệm ANOVA các thông số lặp lại, sau đó là đánh giá đa so sánh Dunnett hoặc thử nghiệm ANOVA 2 yếu tố được sử dụng. Prism báo cáo kết quả là không có ý nghĩa (ns) tại $P > 0,05$, có ý nghĩa (có biểu tượng “**”) tại $0,01 < P < 0,05$, rất có ý nghĩa (“**”) tại $0,001 < P < 0,01$ và cực kỳ có ý nghĩa (“****”) tại $P < 0,001$.

Tách chiết Histon

Để tách histon, 60-90 mg mô khối u được đồng nhất hóa trong 1,5 ml đệm tách chiết nhân (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 25 mM KCl, 1% Triton X-100, 8,6% Sucroza, cộng với viên ức chế proteaza (Roche, catalô số 1836145)) và được ủ trên băng trong 5 phút. Nhân được gom lại bằng cách ly tâm ở 600 g trong 5 phút ở nhiệt độ 4°C và được rửa một lần trong PBS. Dịch nổi được loại bỏ và histon được chiết trong một giờ, có rung mỗi 15 phút, với axit sulfuric lạnh 0,4 N. Phần chiết được làm trong bằng cách ly tâm ở 10.000 g trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C và được chuyển sang ống vi ly tâm mới chứa 10x thể tích axeton lạnh băng. Histon được kết tủa ở nhiệt độ -20°C trong 2 giờ-quia đêm, được tạo viên bằng cách ly tâm ở 10.000 g trong 10 phút, và được tái tạo huyền phù trong nước.

ELISA

Histon được điều chế ở các nồng độ tương đương trong đệm phủ (PBS+0,05% BSA) tạo ra 0,5 ng/ul mẫu, và 100 ul mẫu hoặc chuẩn được bổ sung hai lần vào 2 đĩa ELISA 96 giếng (Thermo Labsystems, Immulon 4HBX #3885). Các đĩa được bịt kín và được ủ qua đêm ở 4°C. Ngày tiếp theo, các đĩa được rửa 3 lần bằng 300 ul/giếng PBST (PBS+0,05% Tween 20; 10X PBST, KPL #51-14-02) trên máy rửa đĩa Bio Tek. Các đĩa được phong bế với 300 ul/giếng chất pha loãng (PBS+2% BSA+0,05% Tween 20), được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được rửa 3 lần bằng PBST. Tất cả

các kháng thể đều được pha loãng trong chất pha loãng. 100 ul/giếng kháng H3K27me3 (CST #9733, glyxerol gốc 50% 1:1.000) hoặc kháng H3 tổng số (Abcam ab1791, glyxerol 50% 1:10.000) được bổ sung vào mỗi đĩa. Các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng và được rửa 3 lần bằng PBST. 100 ul/giếng kháng Rb-IgG-HRP (Cell Signaling Technology, 7074) được thêm với tỷ lệ 1:2000 vào đĩa H3K27Me3 và tỷ lệ 1:6000 vào đĩa H3 và được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng PBST. Để phát hiện, 100 ul/giếng cơ chất TMB (BioFx Laboratories, #TMBS) được bổ sung và các đĩa được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Phản ứng được dừng bằng 100 ul/giếng H₂SO₄ 1N. Độ hấp thụ ở 450 nm được đọc trên máy đọc vi đĩa SpectaMax M5.

Nghiên cứu PD 7 ngày

Để kiểm tra hợp chất có thể điều biến đích H3K27me3 histon ở khối u *in vivo* hay không, chuột mang khối u ghép khác loài WSU-DLCL2 được điều trị bằng hợp chất ở 200 mg/kg BID hoặc 400 mg/kg QD hoặc tá dược lỏng (thời gian biểu BID) trong 7 ngày. Có 4 con vật mỗi nhóm. Các con vật được gây chết êm ái 3 giờ sau liều cuối cùng và khối u được bảo quản trong trạng thái đông lạnh như được mô tả ở trên. Sau khi tách chiết histon, các mẫu được thử nghiệm ELISA bằng cách sử dụng các kháng thể chống lại trạng thái trimetyl hóa của histon H3K27 (H3K27me3) hoặc histon H3 tổng. Dựa trên các dữ liệu này, tỷ số của H3K27 được metyl hóa toàn bộ với H3K27 tổng được tính toán. Tỷ số metyl hóa toàn bộ trung bình đối với tất cả các nhóm như được xác định bằng ELISA chỉ ra khoảng ức chế đích so với tá dược lỏng.

Nghiên cứu hiệu quả 28 ngày trong mẫu ghép khác loài WSU-DLCL2

Để kiểm tra hợp chất có thể gây ra sự ức chế sinh trưởng khối u *in vivo* hay không, chuột mang khối u ghép khác loài WSU-DLCL2 được điều trị bằng hợp chất ở 12,5, 25 hoặc 50 mg/kg QD trong 28 ngày nhờ tiêm trong màng bụng. Thể tích khối u và thể trọng được xác định hai lần một tuần. Đoàn hệ song song của chuột (n=4 con một nhóm) được điều trị ở cùng liều trong 7 ngày, và chuột được gây chết êm ái vào ngày 7, 3 giờ sau liều cuối cùng để lấy mẫu khối u và đánh giá sự ức chế đích. Kết quả của ELISA đo sự metyl hóa toàn bộ của H3K27me3 được chuẩn hóa theo H3 tổng được xác định.

Nghiên cứu hiệu quả khi tăng liều trong mẫu ghép khác loài WSU-DLCL2

Để kiểm tra xem hợp chất có thể gây ra tác dụng kháng khối u *in vivo* hay không, chuột mang khối u ghép khác loài WSU-DLCL2 được điều trị bằng hợp chất ở, ví dụ, 37,5, 75 hoặc 150 mg/kg TID trong 28 ngày. Có 12 con chuột mỗi nhóm cho mục đích hiệu quả của thử nghiệm. Đoàn hệ song song được dùng liều trong 7 ngày ở cùng liều và các thời gian biểu để đánh giá sự ức chế đích sau 7 ngày (n=6 con mỗi nhóm). Sự sinh trưởng khối u qua giai đoạn điều trị 28 ngày đối với nhóm tá được lỏng và nhóm được điều trị hợp chất được đo.

Histon được tách từ khối u được gom lại sau 7 ngày dùng liều (đoàn hệ PD song song) và ở cuối của nghiên cứu vào ngày 28 đối với đoàn hệ hiệu quả (3 giờ sau liều cuối đối với cả hai đoàn hệ). Vết H3K27me3 metyl được đánh giá về sự điều biến với sự điều trị trong chất phụ thuộc liều.

Nghiên cứu hiệu quả ở các thời gian biểu liều lượng khác nhau

Để đánh giá xem hợp chất có dẫn đến sự ức chế sinh trưởng khối u ở các thời gian biểu dùng liều khác nhau trừ TID hay không, nghiên cứu hiệu quả ghép khác loài WSU-DLCL2 được thực hiện trong đó các thời gian biểu TID, BID và QD được so sánh cạnh nhau. Có 12 con vật mỗi nhóm, và chuột được điều trị trong 28 ngày. Sự sinh trưởng khối u qua giai đoạn điều trị 28 ngày đối với nhóm tá được lỏng và nhóm được điều trị hợp chất được đo.

Vào ngày 28, chuột được gây chết êm ái và khối u được gom lại 3 giờ sau liều cuối cùng để đánh giá sự ức chế đích.

Ví dụ 5: Hiệu quả chống bệnh ung thư trên mẫu ghép khác loài là chuột nhắt mang u lympho tế bào B lớn lan tỏa của người KARPAS-422

Hợp chất thử nghiệm được phân tích hoạt tính chống bệnh ung thư của nó trong mẫu ghép khác loài ở chuột nhắt mang KARPAS-422, mà là mẫu ghép khác loài u lympho tế bào B lớn lan tỏa của người. 45 con chuột nhắt cái CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj (Charles River Laboratories Japan) mang khối u KARPAS-422 mà thể tích khối u (TV) trung bình của chúng đạt xấp xỉ 150 mm³ được chọn dựa trên TV của chúng, và được chia ngẫu nhiên thành năm nhóm. Việc dùng hợp chất qua đường miệng (ví dụ, 80,5, 161, 322, và 644 mg/kg) hoặc tá được lỏng được bắt đầu vào ngày 1. Hợp chất được dùng một lần mỗi ngày vào ngày 1 và ngày 29 và hai lần mỗi ngày từ ngày 2 đến ngày 28. Thể tích dùng (0,1 ml/10 g thể trọng) được tính toán từ thể

trọng trước khi dùng. TV và thể trọng được đo hai lần một tuần. Thiết kế cho thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4 Sơ đồ liều lượng

Nhóm	Số lượng con vật	Điều trị (hai lần một ngày)	Đường dùng và thời gian biểu
1	9	Tá được lỏng (Metyl Xenluloza 0,5%, Tween-80 0,1%)	PO; BID x 28 ngày
2	9	80,5 mg/kg Hợp chất	PO; BID x 28 ngày
3	9	161 mg/kg Hợp chất	PO; BID x 28 ngày
4	9	322 mg/kg Hợp chất	PO; BID x 28 ngày
5	9	644 mg/kg Hợp chất	PO; BID x 28 ngày

TV được tính từ các phép đo bằng thước kẹp theo công thức cho thể tích elipxoit thon ($L \times W^2$)/2 trong đó L và W lần lượt là các số đo chiều dài và chiều rộng thẳng góc (mm).

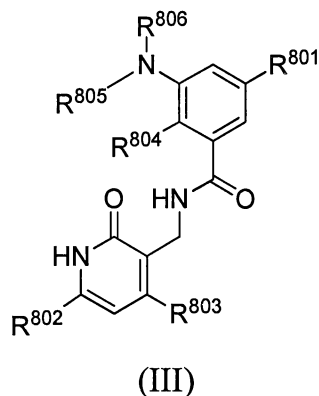
Các dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD). Các sai khác TV giữa nhóm được điều trị tá được lỏng và nhóm được điều trị hợp chất được phân tích bằng phân tích các số đo lặp lại của phương sai (ANOVA) sau đó là phép thử đa so sánh kiểu Dunnett. Giá trị $P < 0,05$ (hai phía) được xem là có ý nghĩa thống kê. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng gói phần mềm Prism 5 phiên bản 5.04 (GraphPad Software, Inc., CA, Mỹ).

Sự bộc lộ của mỗi tài liệu sáng chế và các bài báo khoa học trong bản mô tả được kết hợp chỉ nhằm mục đích tham khảo.

Sáng chế có thể có các phương án ở các dạng cụ thể khác mà không nằm ngoài tinh thần hoặc tính chất cơ bản của chúng. Do đó, các phương án trước đó cần được xem là, ở mọi khía cạnh, mang tính minh họa hơn là làm giới hạn sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Do đó, phạm vi của sáng chế được chỉ ra bởi các yêu cầu bảo hộ đi kèm hơn là bởi phần mô tả trước đó, và dự định là tất cả các thay đổi nằm trong định nghĩa và phạm vi bảo hộ tương đương được được bao gồm trong đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức III:



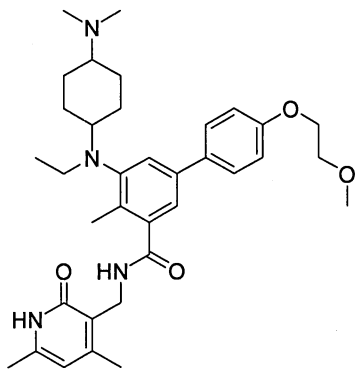
hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^{801} là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x hoặc $NH-C_{1-6}$ alkyl- R_x , trong đó R_x là hydroxyl, $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl, và R_x tùy ý còn được thế bằng $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl ngoại trừ khi R_x là hydroxyl;

mỗi R^{802} và R^{803} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R^{804} và R^{805} độc lập là C_{1-4} alkyl; và

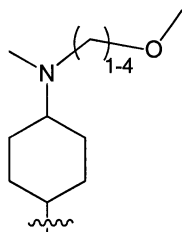
R^{806} là $-Q_x-T_x$, trong đó Q_x là liên kết hoặc cầu nối C_{1-4} alkyl, T_x là H, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế, C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh tùy ý được thế, với điều kiện là hợp chất này không phải là



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q_x là liên kết hoặc cầu nối metyl, và T_x là tetrahydropyranyl, piperidinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl, hoặc

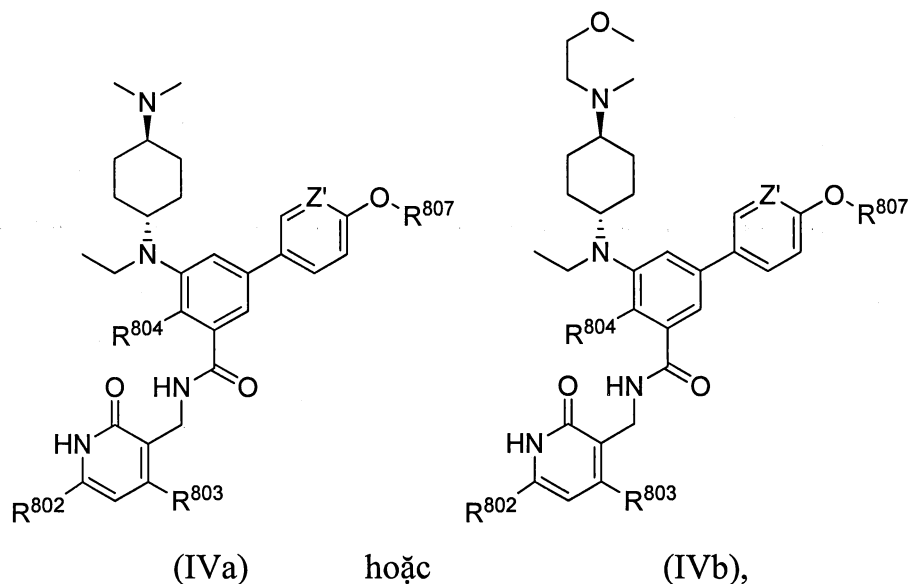
xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ trong đó một hoặc cả hai C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (i) R^{806} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$;



hoặc (ii) R^{806} là ; hoặc (iii) R^{801} là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng $O-C_{1-6}$ alkyl- R_x ; hoặc (iv) R^{802} là methyl hoặc isopropyl và R^{803} là methyl hoặc metoxyl; hoặc (v) R^{804} là methyl.

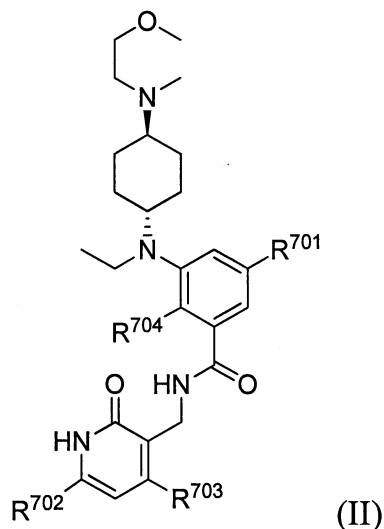
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có Công thức IVa hoặc IVb:



trong đó Z' là CH hoặc N, và R^{807} là C_{2-3} alkyl- R_x .

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^{807} là $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, hoặc $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

6. Hợp chất có Công thức II:



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^{701} là H, F, OR^{707} , NHR^{707} , $-(C\equiv C)-(CH_2)_n-R^{708}$, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_{1-3} alkyl, OH, $O-C_{1-6}$ alkyl, $NH-C_{1-6}$ alkyl, và, C_{1-3} alkyl được thế bằng C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó mỗi trong số $O-C_{1-6}$ alkyl và $NH-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl, mỗi trong số $O-C_{1-3}$ alkyl và $NH-C_{1-3}$ alkyl tùy ý còn được thế bằng $O-C_{1-3}$ alkyl hoặc $NH-C_{1-3}$ alkyl;

mỗi R^{702} và R^{703} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_6-C_{10} aryloxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

R^{704} là C_{1-4} alkyl;

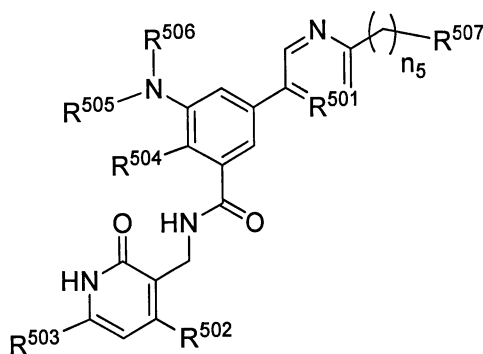
R^{707} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ hydroxyl, C_{1-4} alkoxy, amino, mono- hoặc di- C_{1-4} alkylamino, C_{3-8} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh mỗi nhóm này độc lập tùy ý còn được thế bằng C_{1-3} alkyl;

R^{708} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ OH, halo, và C_{1-4} alkoxy, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc $O-C_{1-6}$ alkyl, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl; và

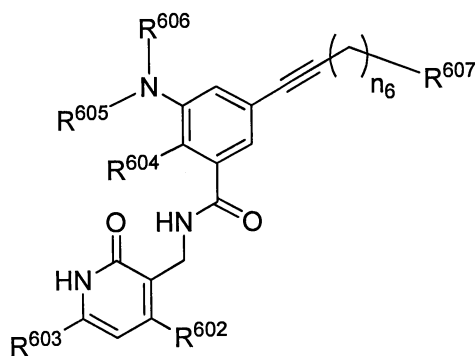
n_7 bằng 0, 1 hoặc 2.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó (i) R^{702} là metyl hoặc isopropyl và R^{703} là metyl hoặc metoxyl; hoặc (ii) R^{704} là metyl; hoặc (iii) R^{701} là OR^{707} và R^{707} là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng OCH_3 hoặc morpholino; hoặc (iv) R^{701} là H hoặc F; hoặc (v) R^{701} là tetrahydropyranyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng metyl, metoxy, etyl được thế bằng morpholin, hoặc $-OCH_2CH_2OCH_3$; hoặc (vi) R^{708} là morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, diazepan, hoặc azetidin, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc (vii) R^{708} là morpholin; hoặc (viii) R^{708} là piperazin được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc (ix) R^{708} là metyl, t-butyl hoặc $C(CH_3)_2OH$.

8. Hợp chất có Công thức VI hoặc VII:



(VI) hoặc



(VII)

hoặc muối được dụng của nó;

trong đó:

n_5 bằng 0, 1 hoặc 2;

n_6 bằng 1 hoặc 2;

R^{501} là C(H) hoặc N;

R^{502} , R^{503} , R^{504} và R^{505} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C_{1-4} alkyl;

R^{506} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

khi R^{501} là C(H), R^{507} là morpholin; piperidin; diazepan; pyrrolidin; azetidin; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl;

hoặc khi R^{501} là C(H), R^{507} có thể là piperazin tùy ý còn được thế bằng C_{1-6} alkyl, với điều kiện là R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

khi R^{501} là N, R^{507} là morpholin; piperidin; piperazin; diazepan; pyrrolidin; azetidin; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, piperazin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl;

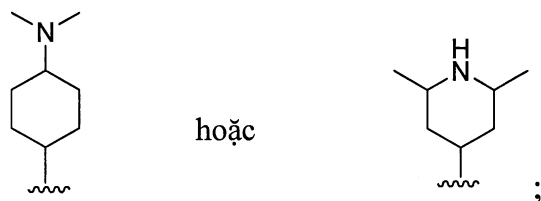
R^{602} , R^{603} , R^{604} và R^{605} , độc lập đối với mỗi lần xuất hiện, là C_{1-4} alkyl;

R^{606} là xyclohexyl được thế bằng $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ hoặc piperidin được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl; và

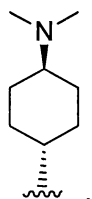
R^{607} là morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, diazepan, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, diazepan hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức (VI), trong đó (i) R^{501} là C(H), và R^{507} là piperidin; diazepan; pyrrolidin; azetidin; O- C_{1-6} alkyl; hoặc O-dị vòng, trong đó dị vòng là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa oxy hoặc nitơ, hoặc cả hai, và trong đó nitơ có thể tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; trong đó nhóm piperidin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl, hoặc O- C_{1-3} alkyl; hoặc (ii) R^{501} là C(H) và R^{507} là piperidin, diazepan, pyrrolidin, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc (iii) R^{501} là C(H), R^{507} là piperazin tùy ý còn được thế bằng C_{1-6} alkyl, và R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl; hoặc (iv) R^{501} là N, và R^{507} là morpholin, piperidin, piperazin, diazepan, pyrrolidin, azetidin hoặc O- C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm piperidin, piperazin, diazepan, pyrrolidin hoặc azetidin có thể tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl.

10. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức (VI), trong đó (i) R^{502} là methyl hoặc isopropyl, và R^{503} là methyl; hoặc (ii) R^{504} là methyl; hoặc (iii) R^{505} là etyl; hoặc (iv) R^{506} là:



hoặc (v) R^{506} là:



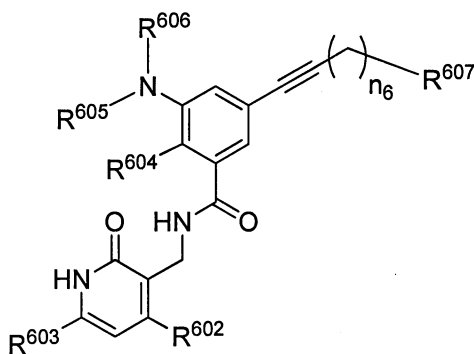
11. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức (VI), trong đó (i) khi R^{501} là C(H), thì R^{507} là piperidin hoặc diazepam, mà được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl, hoặc khi R^{501} là N, thì R^{507} là piperidin, piperazin, hoặc diazepam, mà tùy ý còn được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl;

hoặc (ii) khi R^{501} là C(H), thì R^{507} là piperidin được thế bằng C_{1-6} alkyl, hoặc khi R^{501} là N, thì R^{507} là piperidin được thế bằng OH hoặc piperazin được thế bằng C_{1-6} alkyl;

hoặc (iii) khi R^{501} là N, thì R^{507} là piperazin không được thế; hoặc (iv) khi R^{501} là C(H) hoặc N, thì R^{507} là O- C_{1-6} alkyl hoặc O-dị vòng, và n_5 bằng 1; hoặc (v) khi R^{501} là C(H), thì R^{507} là piperazin không được thế và R^{506} là piperidin được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C_{1-4} alkyl;

hoặc (vi) n_5 bằng 0 hoặc 1.

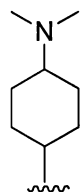
12. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có Công thức VII:



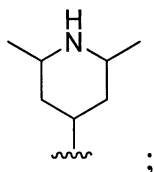
(VII)

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó (i) R^{602} là metyl hoặc isopropyl và R^{603} là metyl; hoặc (ii) R^{604} là metyl và R^{605} là etyl; hoặc (iii) R^{607} là piperidin hoặc diazepam, mỗi nhóm này được thế bằng OH hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc (iv) R^{607} là piperidin được thế bằng OH; hoặc (v) R^{606} là:

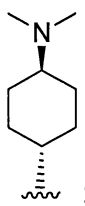


hoặc



;

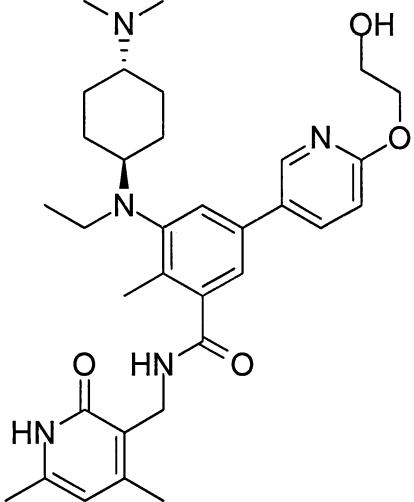
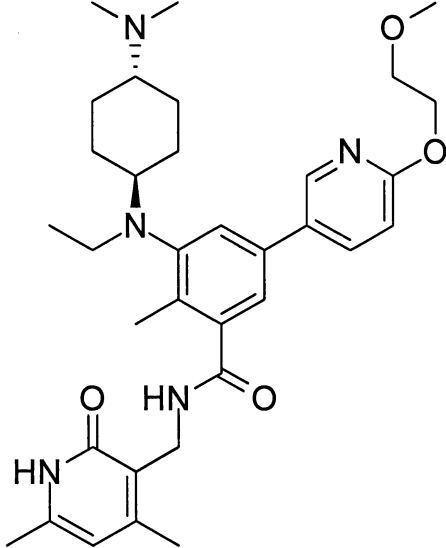
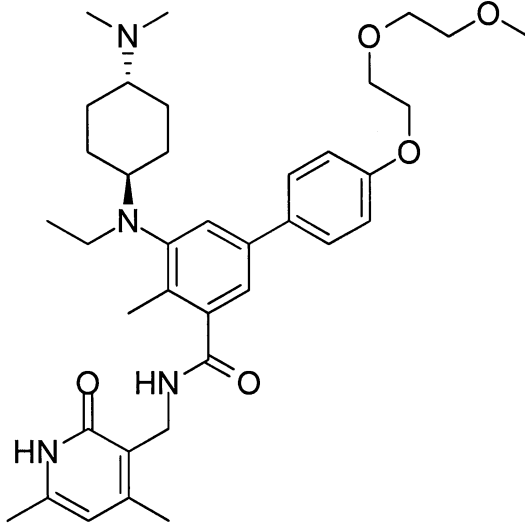
hoặc (vi) R^{606} là:

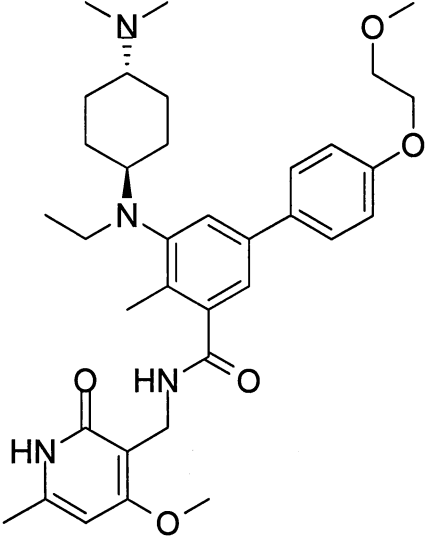
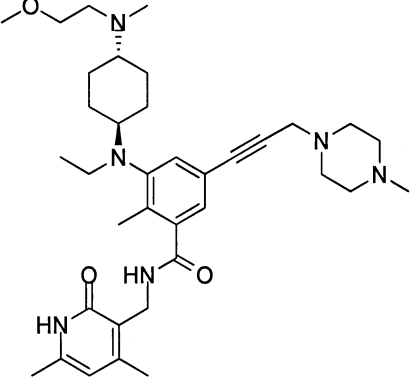
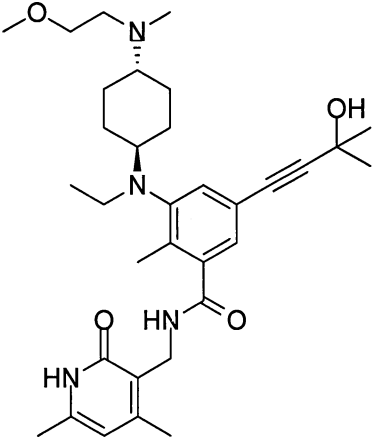
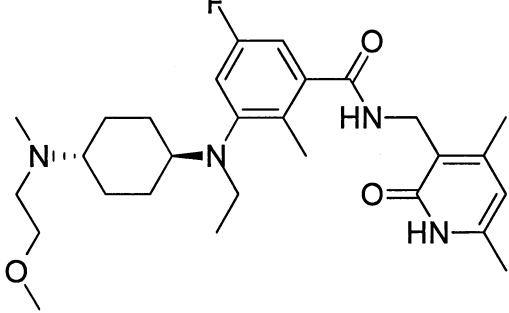


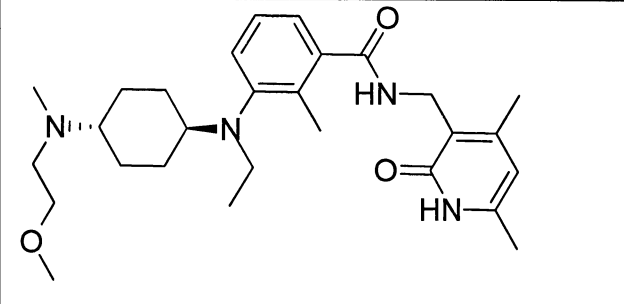
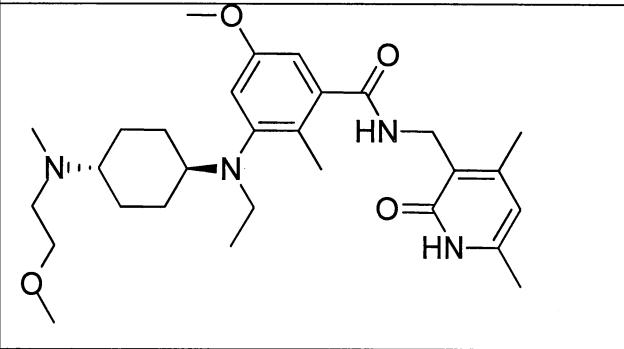
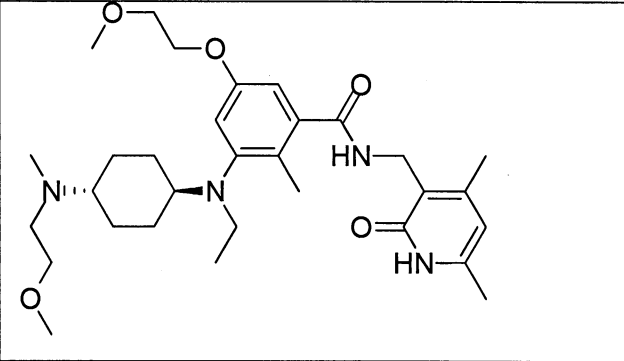
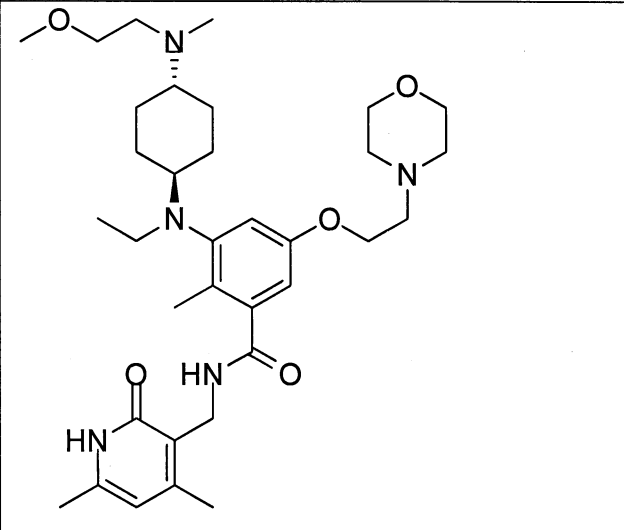
hoặc (vii) n_6 bằng 2.

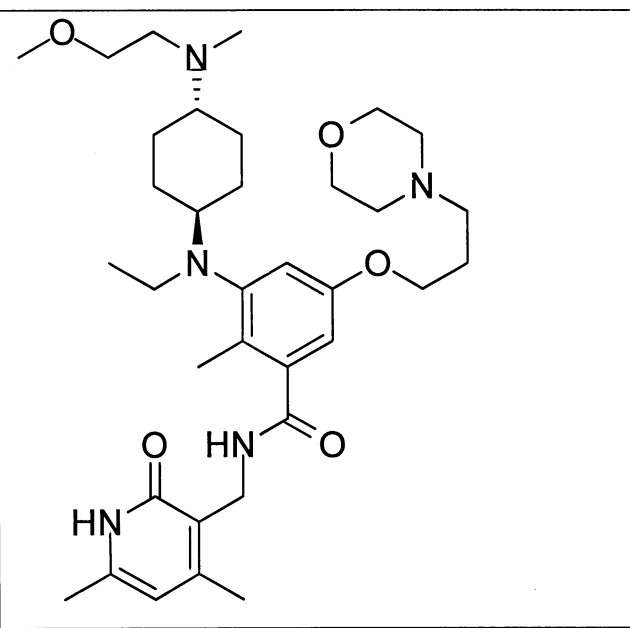
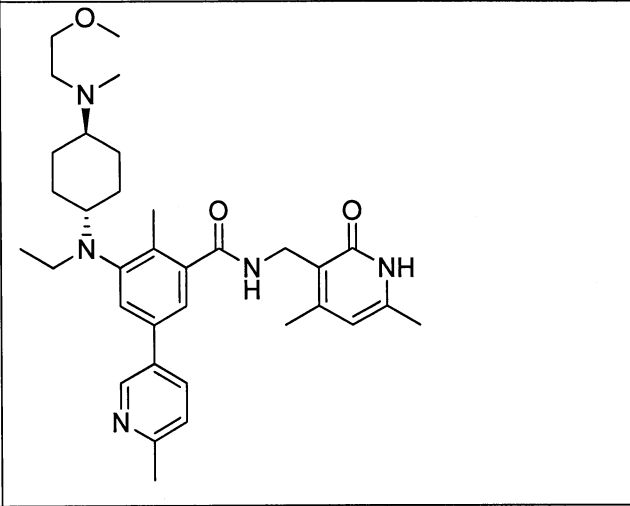
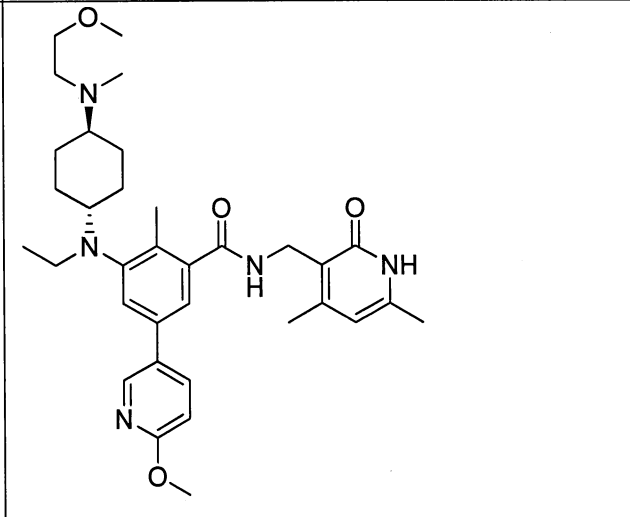
14. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

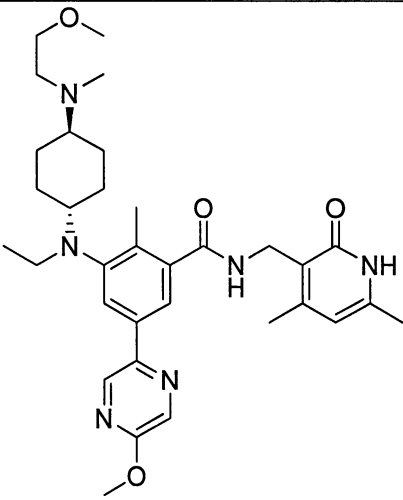
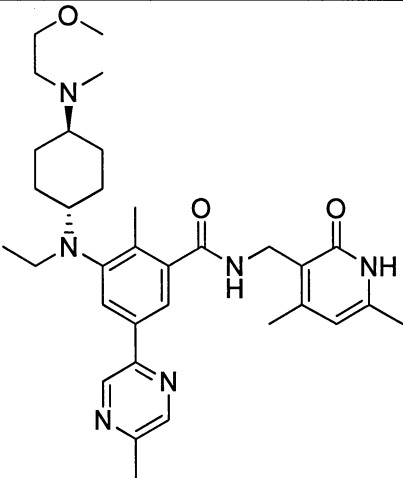
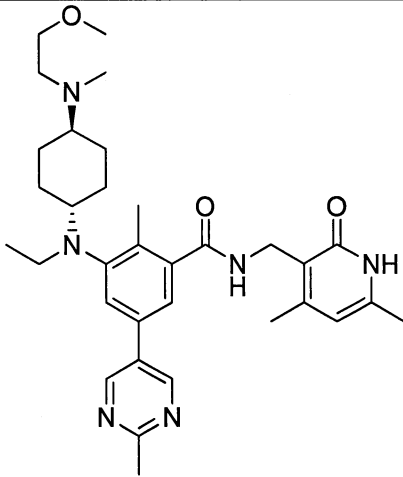
Hợp chất số	Cấu trúc
3	

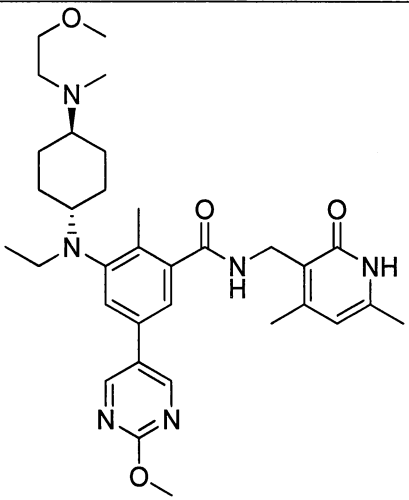
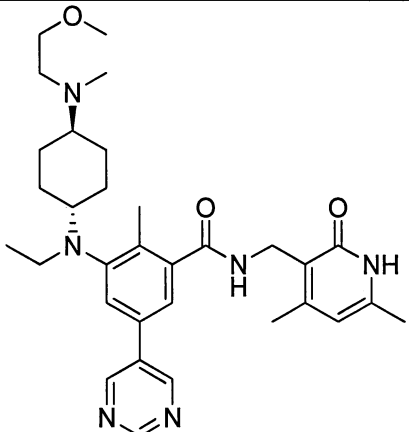
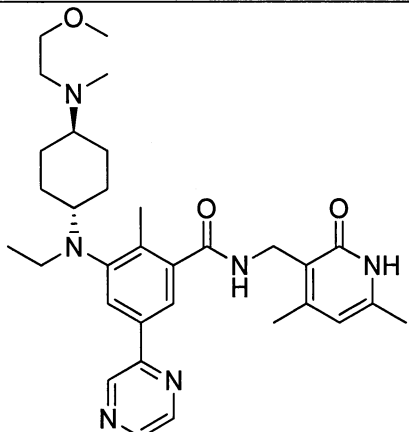
4	 <chem>CCN(C)[C@H]1CC[C@@H](C1)N(C)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C(C)C4=CC=C(C=C4)OCCO</chem>
5	 <chem>CCN(C)[C@H]1CC[C@@H](C1)N(C)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C(C)C4=CC=C(C=C4)COCCOC</chem>
6	 <chem>CCN(C)[C@H]1CC[C@@H](C1)N(C)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C(C)C4=CC=C(C=C4)OCC(OC)OC</chem>

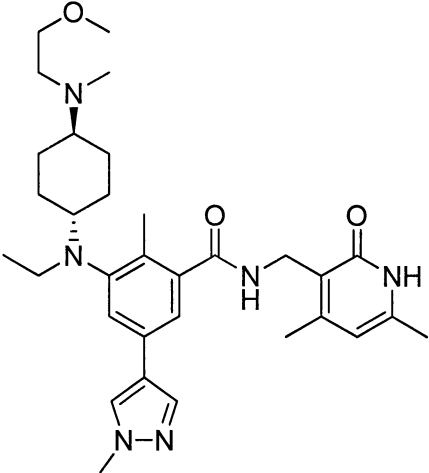
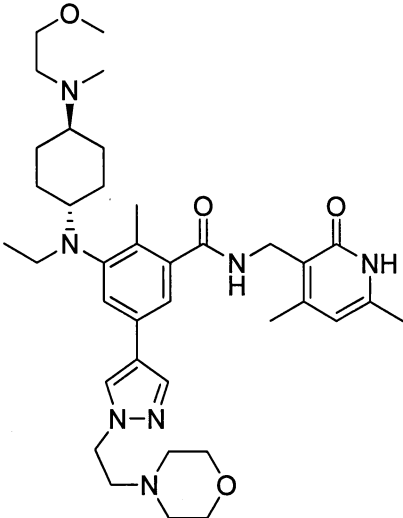
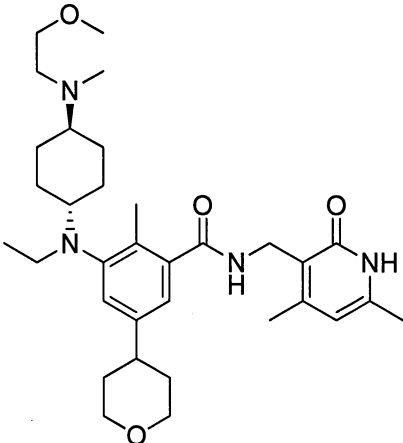
6b	
7	
8	
9	

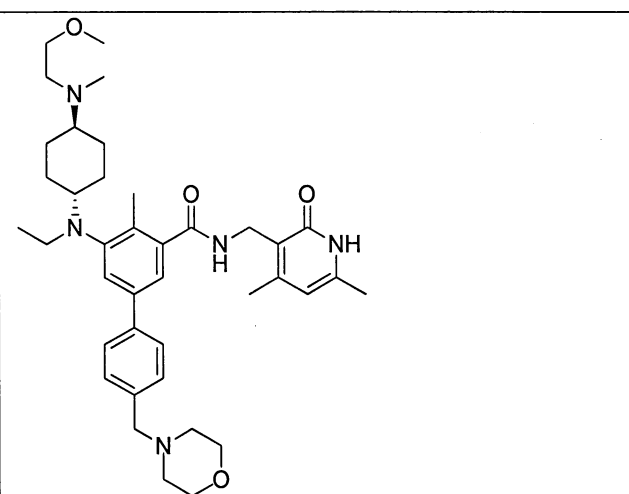
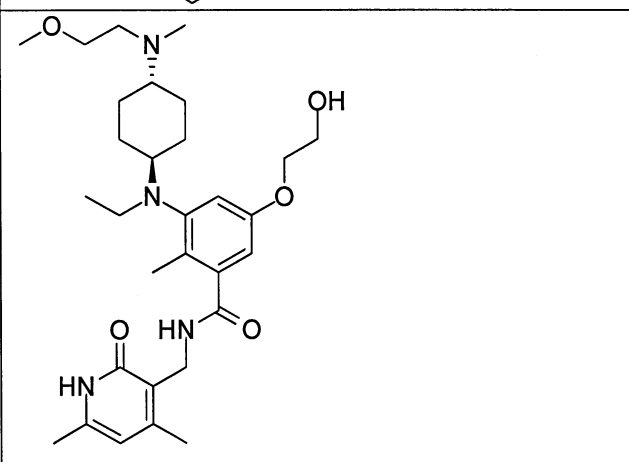
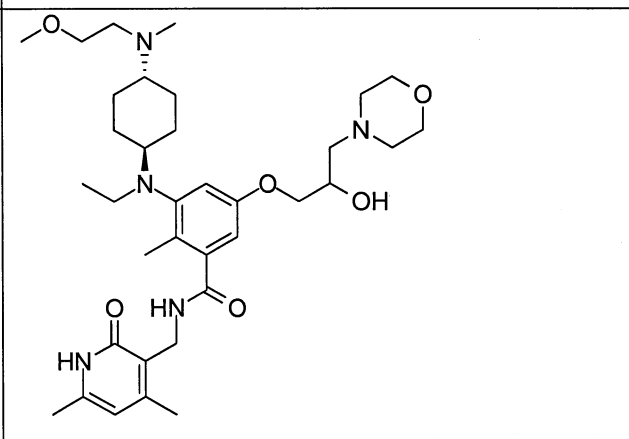
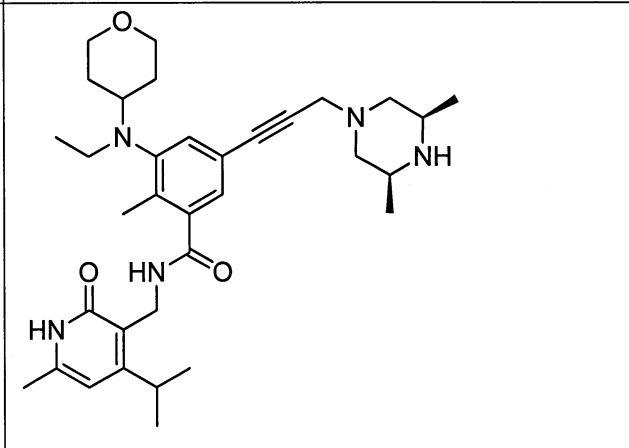
10	
11	
12	
13	

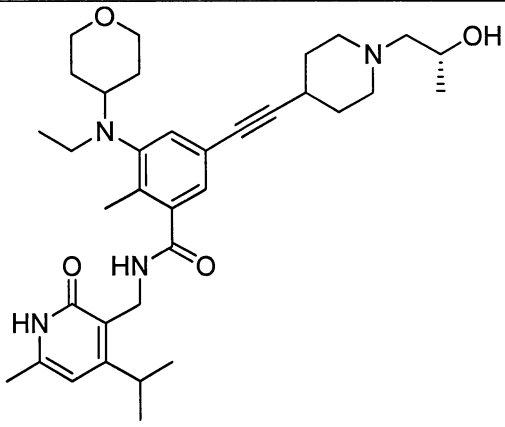
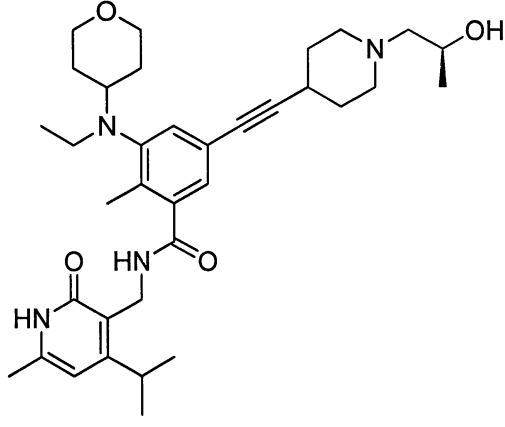
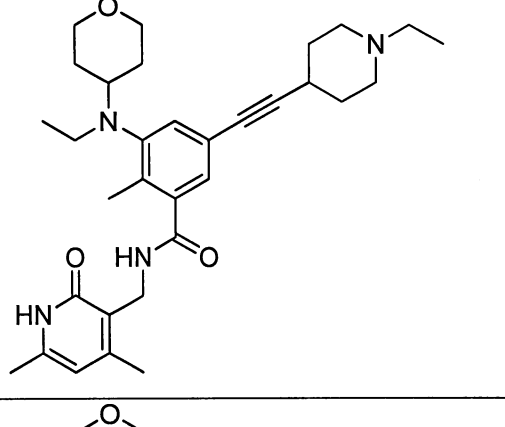
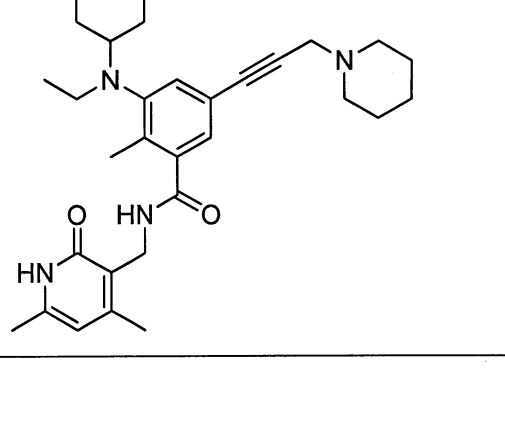
14	
15	
16	

17	
18	
19	

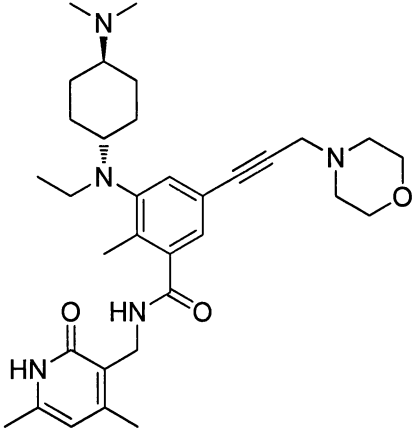
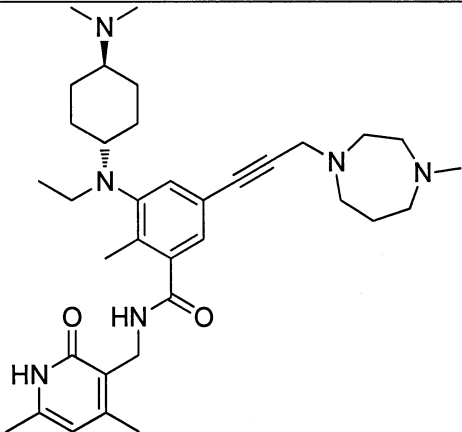
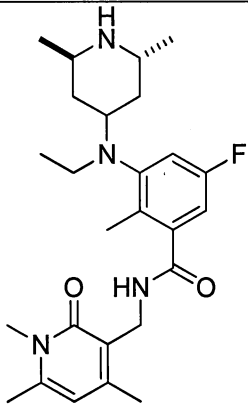
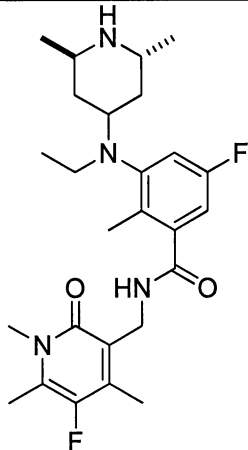
20	
21	
22	

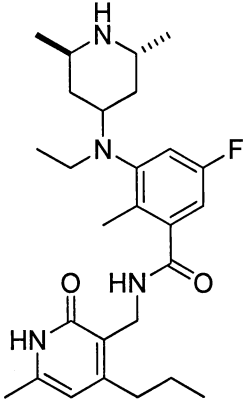
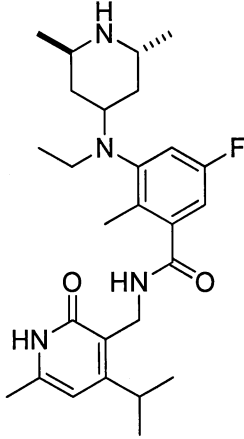
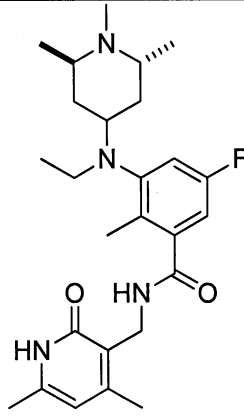
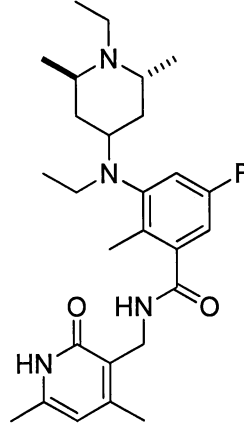
23	
24	
25	

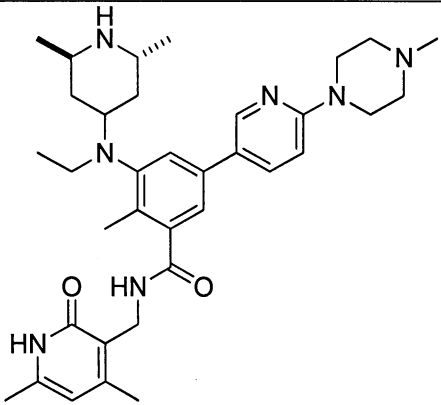
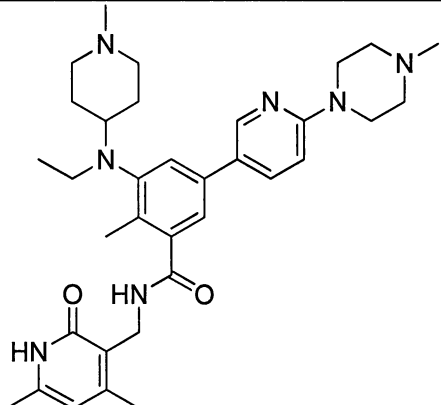
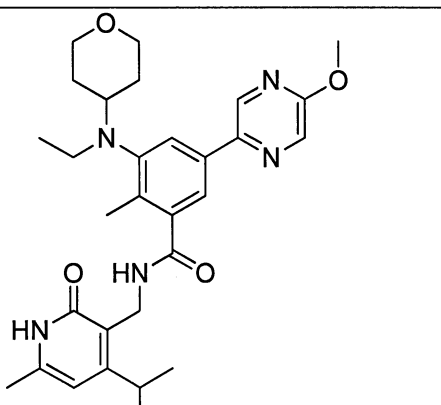
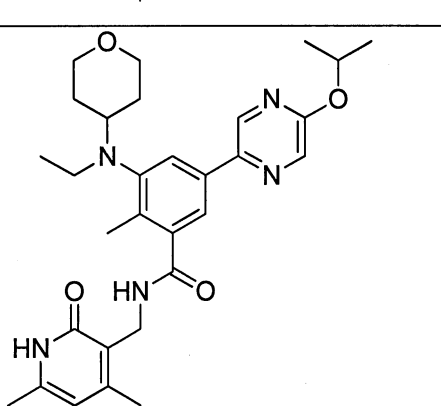
26	
27	
28	
101	

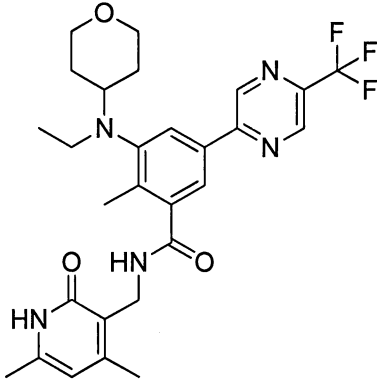
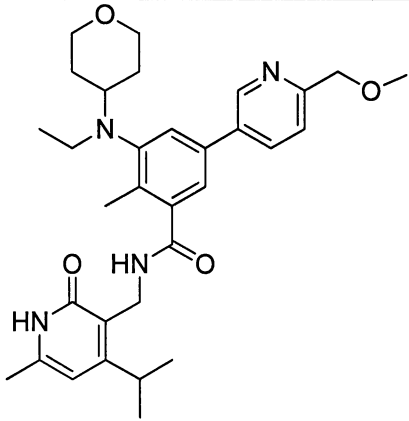
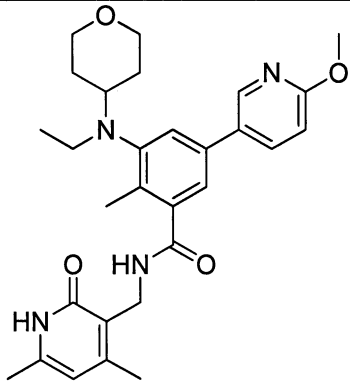
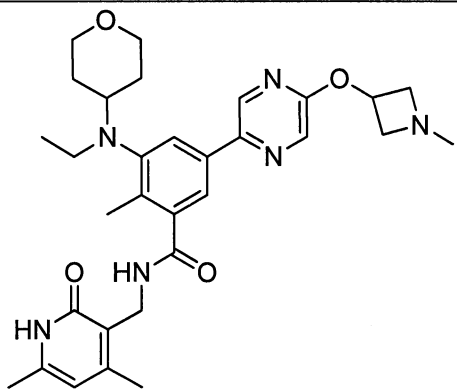
102	
103	
104	
106	

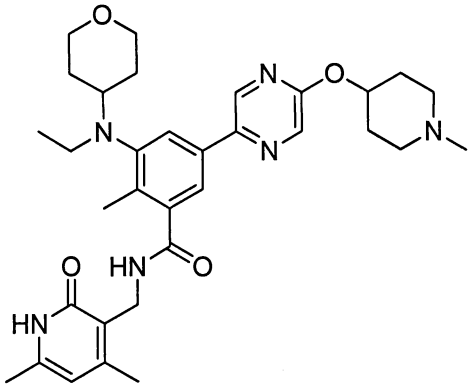
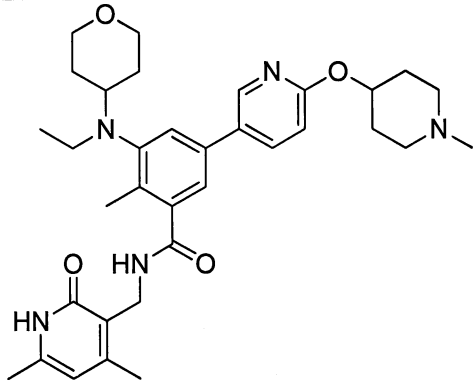
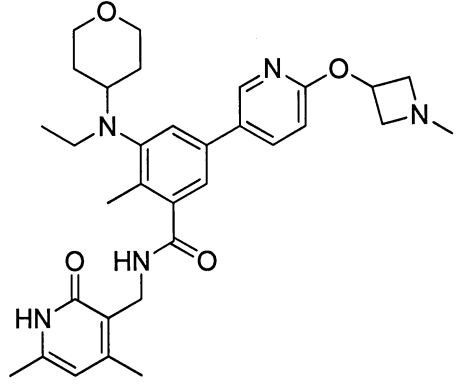
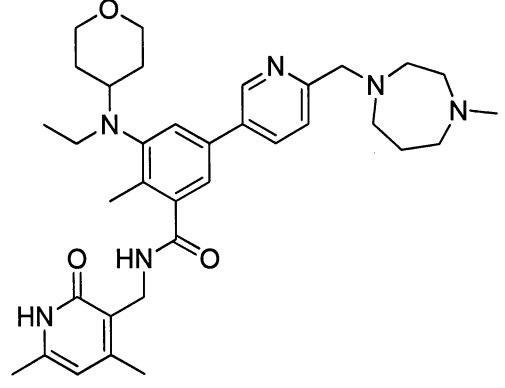
107	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(C#CCN3CCCC3)c(C(=O)NCC4=C(C)C=NC(=O)N4)c2</chem>
108	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(C#CCN3CCCC3O)c(C(=O)NCC4=C(C)C=NC(=O)N4)c2</chem>
109	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(C#CCN3CCO3)c(C(=O)NCC4=C(C)C=NC(=O)N4)c2</chem>
110	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(C#CCN3CCO3)c(C(=O)NCC4=C(C)C=NC(=O)N4)c2</chem>

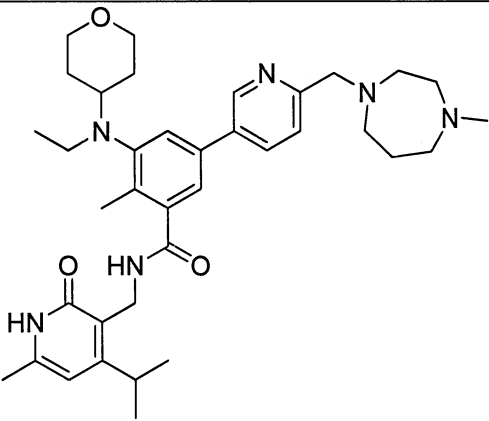
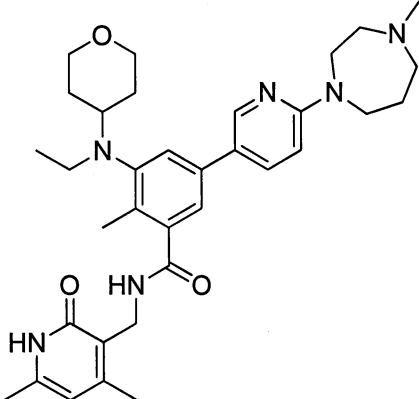
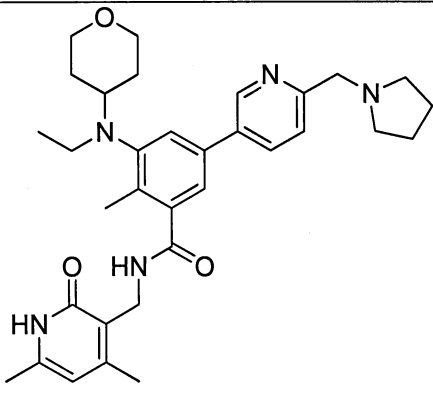
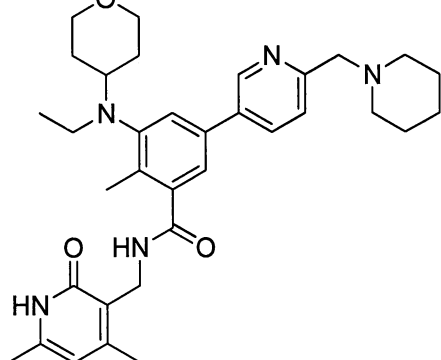
111	
112	
113	
115	

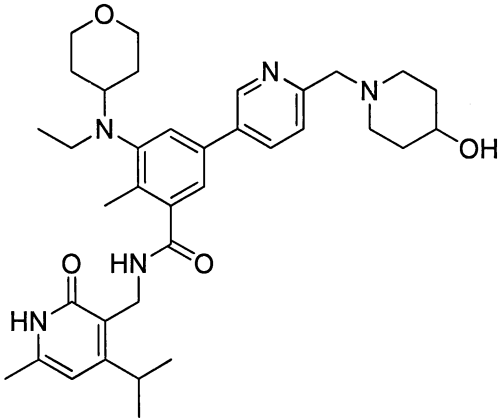
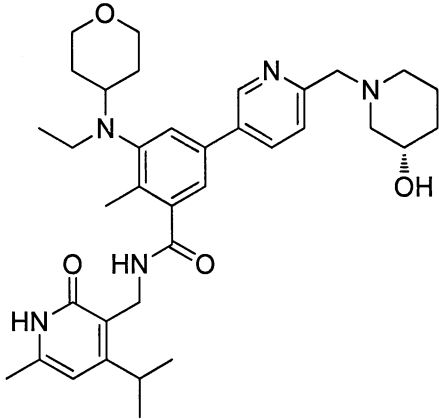
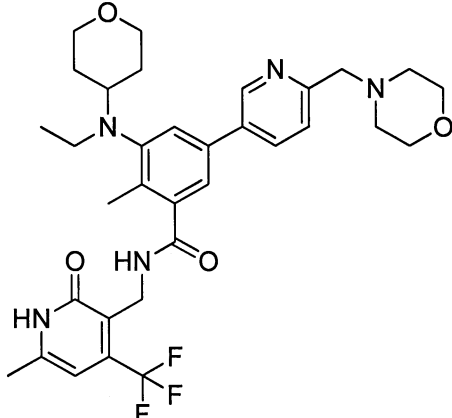
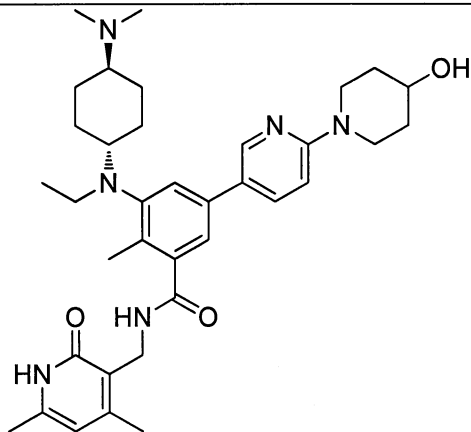
116	
117	
118	
119	

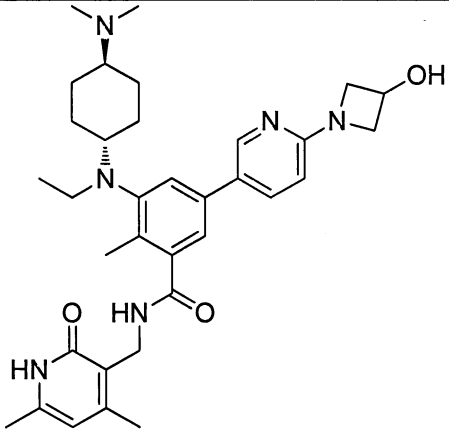
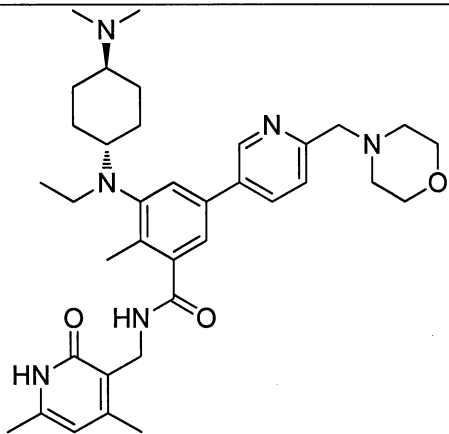
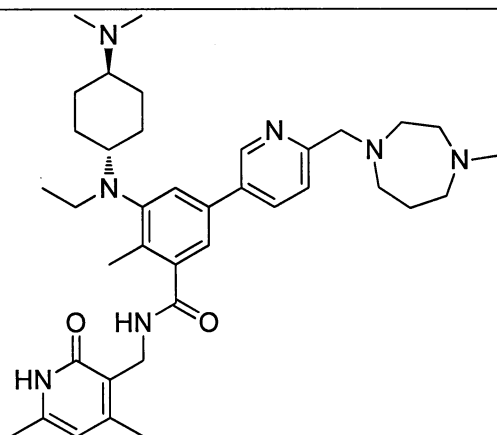
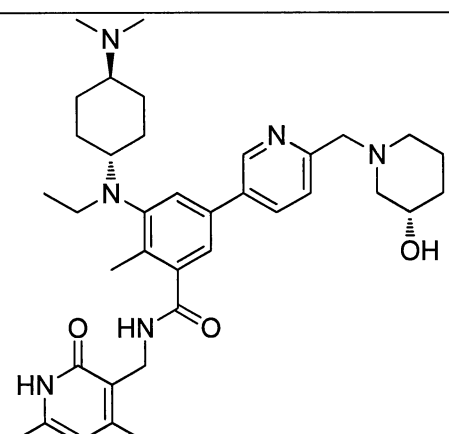
124	
125	
126	
127	

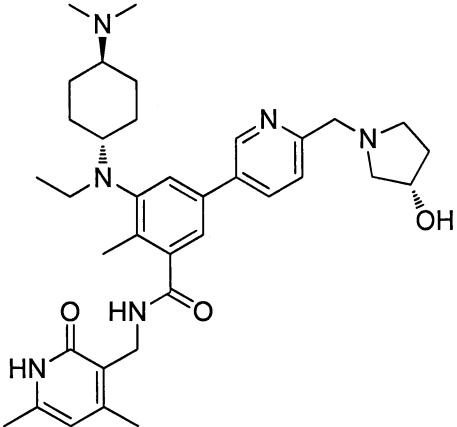
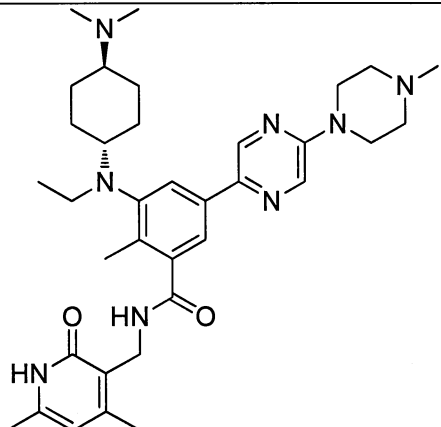
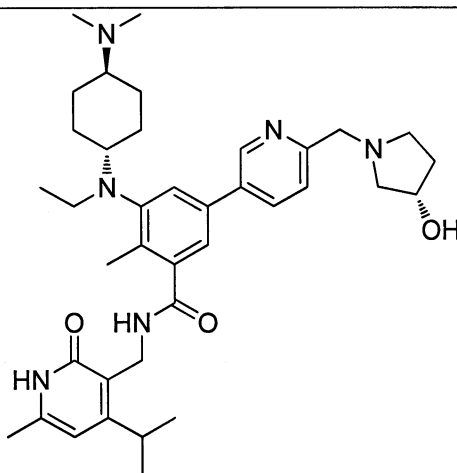
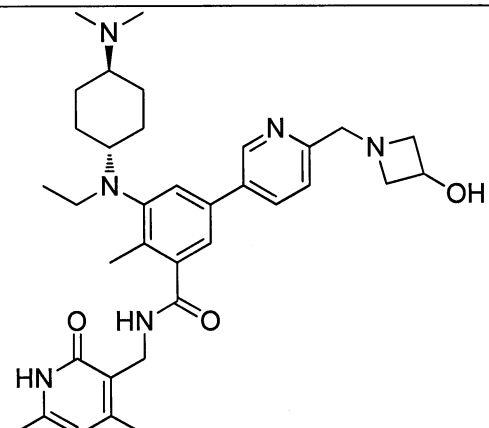
128	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2-c3ccncc3C(F)(F)F)C(=O)NCC4=C(C)C(=O)NC=C4</chem>
129	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2COC)c3cc(CN(C(=O)NCC4=C(C)C(=O)NC=C4)C)cc3</chem>
130	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2OC)c3cc(CN(C(=O)NCC4=C(C)C(=O)NC=C4)C)cc3</chem>
131	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(CN(C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC=C3)c4ccncc4)cc2OC5CN(C)CC5</chem>

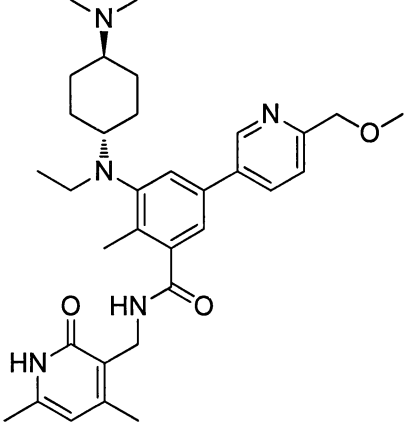
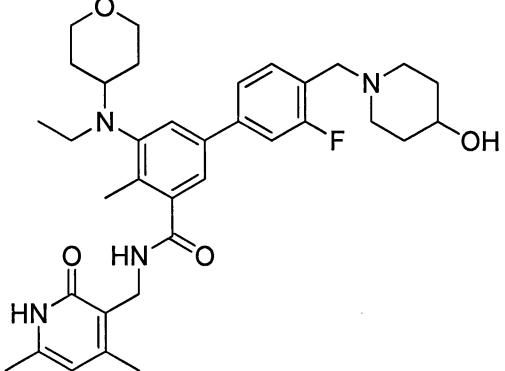
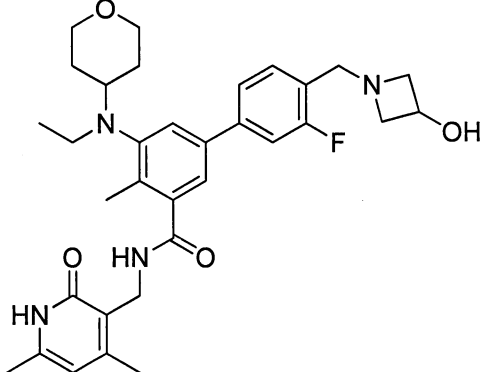
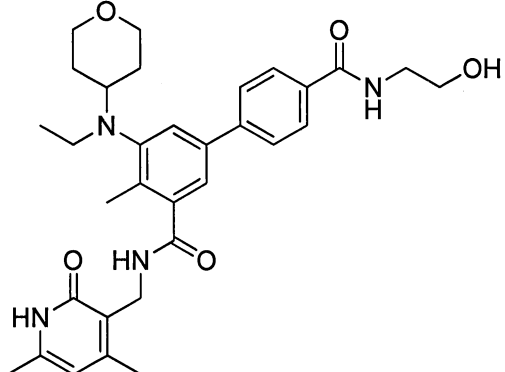
132	
133	
134	
135	

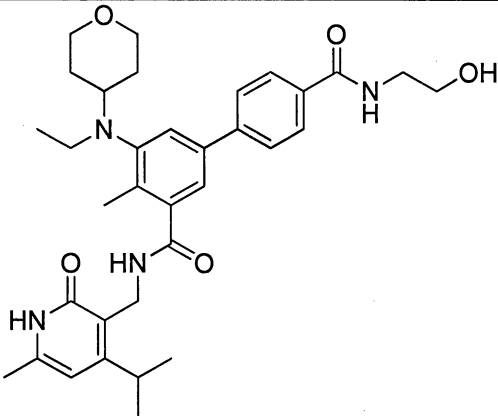
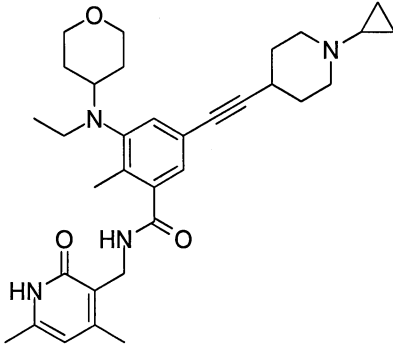
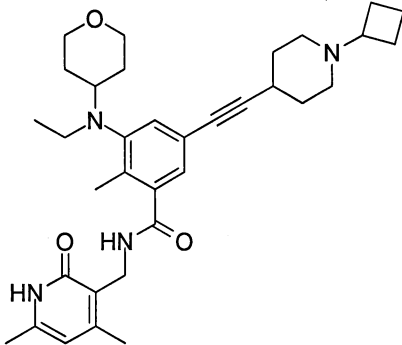
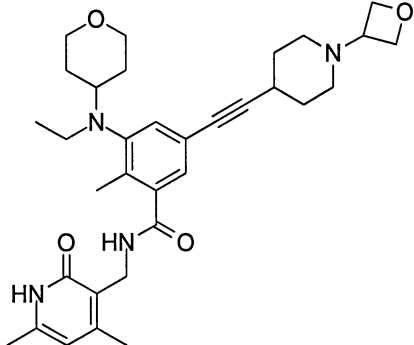
136	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)cc(C(=O)NC3C=CC(=O)N3)cc2-c4ccc(CCN5CCN(C)CC5)cn4</chem>
137	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)cc(C(=O)NC3C=CC(=O)N3)cc2-c4ccc(CCN5CCN(C)CC5)cn4</chem>
138	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)cc(C(=O)NC3C=CC(=O)N3)cc2-c4ccc(CCN5CCN5)cn4</chem>
139	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)cc(C(=O)NC3C=CC(=O)N3)cc2-c4ccc(CCN5CCNCC5)cn4</chem>

140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	

148	
149	
150	
151	

152	 <chem>CC1(C)C(=O)NC(C1)CNC(=O)c2cc(C)c(N(CC)[C@H]3CCCC[C@@H]3N(C)C)c(C)c2-c4ccc(COC)cn4</chem>
153	 <chem>CC1(C)C(=O)NC(C1)CNC(=O)c2cc(C)c(N(CC)C3CCOCC3)c(C)c2-c4ccc(CN5CCCCC5O)c(F)c4</chem>
154	 <chem>CC1(C)C(=O)NC(C1)CNC(=O)c2cc(C)c(N(CC)C3CCOCC3)c(C)c2-c4ccc(CN5CCO5)c(F)c4</chem>
155	 <chem>CC1(C)C(=O)NC(C1)CNC(=O)c2cc(C)c(N(CC)C3CCOCC3)c(C)c2-c4ccc(C(=O)NCCO)cc4</chem>

156	
157	
158	
159	

160	
161	
162	
163	

và muối được dụng của chúng.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng.