



(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)



1-0025506

(51)⁷ C07D 475/10; A61K 31/33

(13) B

(21) 1-2016-03531

(22) 10/04/2015

(86) PCT/US2015/025328 10/04/2015

(87) WO2015/160654 22/10/2015

(30) 61/979,231 14/04/2014 US

(45) 25/09/2020 390

(43) 27/03/2017 348A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

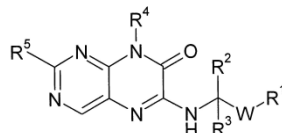
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

(72) BAKONYI, Johanna (US); BRUNETTE, Steven Richard (US); COLLIN, Delphine (FR); HUGHES, Robert Owen (GB); LI, Xiang (US); LIANG, Shuang (CN); SIBLEY, Robert (US); TURNER, Michael Robert (US); WU, Lifan (CN); ZHANG, Qiang (CA).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ MỎ CÔI GAMA LIÊN QUAN ĐẾN THỤ THỂ AXIT RETINOIC (ROR GAMA) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



(I)

trong đó các tham biến được xác định trong bản mô tả này, các hợp chất này là thích hợp cho sự điều biến ROR γ và để điều trị các bệnh liên quan đến sự điều biến ROR γ . Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

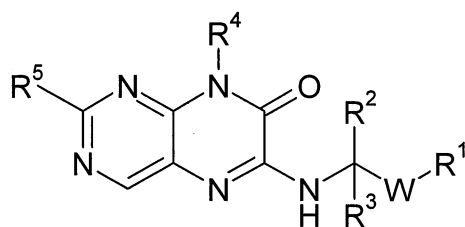
Sáng chế đề cập đến các hợp chất điều biến hoạt tính của ROR γ mới mà hữu ích làm được phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

ROR γ (thụ thể mô côi gama liên quan đến thụ thể axit retinoic: retinoic acid receptor related orphan receptor gamma) (còn được gọi là “ROR γ t”) là yếu tố phiên mã thuộc liên họ thụ thể hormon steroid (được xem xét trong Jetten 2006, Adv. Dev Biol. 16 : 313-355.). ROR γ đã được xác định là yếu tố phiên mã cần thiết cho sự biệt hóa các tế bào T và sự tiết Interleukin 17 (IL-17) từ tiểu quần thể các tế bào T được gọi là các tế bào Th₁₇ (Ivanov, Cell 2006, 126, 1121-1133). Lý do cơ bản cho việc sử dụng liệu pháp hướng đích ROR γ để điều trị các bệnh viêm mạn tính là dựa trên dấu hiệu nổi bật là các tế bào Th₁₇ và cytokin IL-17 góp phần vào sự khởi đầu và tiến triển sinh bệnh học của một số bệnh tự miễn bao gồm bệnh vẩy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng và bệnh Crohn (được xem xét trong bài báo của Miossec, Nature Drug Discovery 2012, 11, 763-776; cũng xem trong bài báo của Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536). Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng gần đây với các kháng thể trung hòa đối với IL-17 và thụ thể IL-17RA của nó (Leonardi 2012, New England Journal of Medicine, 366, 1190-1199; Papp 2012, New England Journal of Medicine 366, 1181-1189) trong bệnh vẩy nến đã nêu bật vai trò của IL-17 đối với sinh bệnh học của bệnh này. Do đó, việc làm giảm tiết IL-17 từ các tế bào T Th₁₇ bằng cách ức chế ROR γ có thể cung cấp lợi ích điều trị bệnh tương tự.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất nhóm các hợp chất dị vòng thơm mới và các phương pháp điều chế các hợp chất này, các hợp chất này có cấu trúc công thức chung (I), trong đó các nhóm thế là như được xác định trong bản mô tả này:



(I)

Các hợp chất này là hữu dụng để điều trị rối loạn tự miễn và rối loạn dị ứng qua việc chúng thể hiện tác dụng điều biến tốt đối với $ROR\gamma$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa và các quy ước được sử dụng

Các thuật ngữ mà không được định nghĩa một cách cụ thể trong bản mô tả này sẽ có nghĩa mà là rõ ràng đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, dựa trên toàn bộ văn cảnh và phần mô tả nói chung.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa dưới đây được áp dụng, trừ khi có quy định khác:

Việc sử dụng tiền tố C_{x-y} , trong đó mỗi x và y là số tự nhiên, thể hiện rằng cấu trúc chuỗi hoặc vòng hoặc kết hợp của cấu trúc chuỗi và vòng thống nhất, được quy định và được nêu trong thể liên hợp trực tiếp, có thể bao gồm tối đa y và tối thiểu x nguyên tử cacbon.

Nói chung, đối với các nhóm gồm hai hoặc nhiều phân nhóm, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, phân nhóm được đặt tên cuối cùng là điểm liên kết gốc, ví dụ, nhóm thể "aryl- C_{1-3} -alkyl" nghĩa là nhóm aryl mà được liên kết với nhóm C_{1-3} -alkyl, nhóm này được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà với nó nhóm thể được liên kết. Tuy nhiên, nếu liên kết được biểu thị ngay trước phân nhóm được đặt tên đầu tiên thì phân nhóm được đặt tên đầu tiên này là điểm liên kết với gốc, ví dụ, nhóm thể " $-S(O)_nC_{1-6}$ alkyl" có nghĩa là nhóm C_{1-6} -alkyl mà được liên kết với nhóm $S(O)_n$, nhóm $S(O)_n$ này được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà với nó nhóm thể được liên kết.

Alkyl biểu thị chuỗi hydrocarbon no hóa trị một, nhóm này có thể dưới dạng mạch thẳng (không có nhánh) và mạch nhánh. Nếu alkyl được thể, việc thể có thể diễn

ra một cách độc lập với nhau, bằng việc thế một lần hoặc việc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₅alkyl" bao gồm, ví dụ, H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- và H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Các ví dụ khác về alkyl là methyl (Me; -CH₃), ethyl (Et; -CH₂CH₃), 1-propyl (*n*-propyl; *n*-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (*i*-Pr; *iso*-propyl; -CH(CH₃)₂), 1-butyl (*n*-butyl; *n*-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-methyl-1-propyl (*iso*-butyl; *i*-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (*sec*-butyl; *sec*-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-methyl-2-propyl (*tert*-butyl; *t*-Bu; -C(CH₃)₃), 1-pentyl (*n*-pentyl; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-methyl-1-butyl (*iso*-pentyl; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-methyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-methyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-dimethyl-1-propyl (*neo*-pentyl; -CH₂C(CH₃)₃), 2-methyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexyl (*n*-hexyl; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-methyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-methyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-methyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-methyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-methyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimethyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimethyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 2,3-dimethyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃), 2,2-dimethyl-1-butyl (-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3,3-dimethyl-1-butyl (-CH₂CH₂C(CH₃)₃), 2-methyl-1-pentyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-methyl-1-pentyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heptyl (*n*-heptyl), 2-methyl-1-hexyl, 3-methyl-1-hexyl, 2,2-dimethyl-1-pentyl, 2,3-dimethyl-1-pentyl, 2,4-dimethyl-1-pentyl, 3,3-dimethyl-1-pentyl, 2,2,3-trimethyl-1-butyl, 3-ethyl-1-pentyl, 1-octyl (*n*-octyl), 1-nonyl (*n*-nonyl); 1-dexyl (*n*-dexyl) v.v.

Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dexyl v.v., mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là các nhóm hydrocarbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó gồm tất cả các dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa nêu trên đối với alkyl cũng áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm (được kết hợp) khác như, ví dụ, C_{x-y}alkylamino hoặc C_{x-y}alkoxy.

Không giống alkyl, alkenyl, khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, bao

gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon có thể chỉ là một phần của một liên kết đôi C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết đôi thì alkenyl tương ứng được tạo ra.

Alkenyl có thể tùy ý ở dạng *cis* hoặc *trans* hoặc định hướng *E* hoặc *Z* đối với (các) liên kết đôi.

Không giống alkyl, alkynyl, khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro, ở mỗi nguyên tử cacbon, trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra hai liên kết nữa thì alkynyl tương ứng được tạo ra.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl), khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, thu được từ alkyl (alkenyl, alkynyl) được định nghĩa trên đây bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chuỗi hydrocarbon độc lập với nhau bằng các nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen này có thể giống hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được thế tiếp thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Các ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHFCH₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃ v.v.

Halogen được dùng để chỉ các nguyên tử flo, clo, bromin và/hoặc iot.

Thuật ngữ "xycloalkyl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, chỉ gốc vòng cacbon đơn vòng không thơm có 3 đến 12 cạnh (nhưng tốt hơn là 3 đến 6 cạnh) hoặc gốc vòng cacbon hai vòng ngưng tụ, hai vòng liên kết cầu, kiểu chân vịt (propellane) hoặc kiểu vòng xoắn (spiro), không thơm, có 6 đến 10 cạnh. C₃₋₁₂ xycloalkyl có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa, và vòng cacbon có thể được liên kết bằng nguyên tử bất kỳ của vòng mà dẫn đến việc tạo ra cấu trúc ổn định. Các ví dụ không giới hạn về các vòng cacbon đơn vòng có 3 đến 10 cạnh bao gồm

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptanyl, xycloheptenyl, và xyclohexanon. Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon hai vòng ngưng tụ có 6 đến 10 cạnh bao gồm bixyclo[1.1.1]pentan, bixyclo[3.3.0]octan, bixyclo[4.3.0]nonan, và bixyclo[4.4.0]decanyl (decahydro-naphtalenyl). Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon hai vòng liên kết cầu có 6 đến 10 cạnh bao gồm bixyclo[2.2.2]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, và bixyclo[3.2.1]octanyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon kiểu chân vịt có 6 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, [1.1.1.]propellan, [3.3.3]propellan và [3.3.1]propellan. Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon kiểu vòng xoắn có 6 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spiro[3,3]heptanyl, spiro[3,4]octanyl và spiro[4,4]heptanyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ hệ vòng dị vòng mà chứa 2 đến 10 nguyên tử cacbon và một đến bốn nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ NH, NR', oxygen và lưu huỳnh trong đó R' là C₁₋₆ alkyl và bao gồm gốc dị vòng đơn vòng, không thơm, bền, có 4 đến 8 cạnh hoặc gốc dị vòng kiểu vòng xoắn, hai vòng ngưng tụ hoặc hai vòng liên kết cầu, không thơm, bền, có 6 đến 11 cạnh. Dị vòng có thể là hoàn toàn bão hòa hoặc một phần không bão hòa. Theo một phương án, dị vòng là dị vòng C₃₋₆, tức là, có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng đơn vòng không thơm bao gồm tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidiny, pyranly, tetrahydro-pyranly, dioxanly, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1,λ₆-thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, và azepinyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng ngưng tụ, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm octahydroindolyl, octahydrobenzofuranyl, và octahydrobenzothiophenyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng liên kết cầu, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 2-azabi-xyclo[2.2.1]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, và 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng kiểu vòng xoắn, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 7-aza-spiro[3,3]heptanyl, 7-spiro[3,4]octanyl, và 7-aza-spiro[3,4]-octanyl. Lưu huỳnh và nitơ có thể tùy ý có mặt dưới dạng tất cả các trạng thái oxy hóa khả dĩ (lưu huỳnh → sulphoxit -SO-, sulphon -SO₂-; nitơ → N-oxit).

Thuật ngữ "aryl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ vòng hydrocarbon thơm chứa từ sáu đến mười bốn nguyên tử cacbon trên vòng (ví

dụ, C₆₋₁₄ aryl, tốt hơn là C₆₋₁₀ aryl). Thuật ngữ C₆₋₁₄ aryl bao gồm các vòng đơn vòng, các vòng ngưng tụ và các vòng hai vòng trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm. Các ví dụ không giới hạn về C₆₋₁₄ aryl bao gồm phenyl, indanyl, indenyl, benzoxyclobutanyl, dihydronaphtyl, tetrahydronaphtyl, naphtyl, benzoxycloheptanyl và benzoxycloheptenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ hệ vòng dị vòng thơm mà chứa 2 đến 10 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ N, NH, NR', O và S trong đó R' là C₁₋₆ alkyl và bao gồm các heteroaryl đơn vòng, thơm, có 5 đến 6 cạnh và các vòng ngưng tụ hoặc hai vòng heteroaryl thơm có 7 đến 11 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Các ví dụ không giới hạn về các vòng heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyranlyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, và purinyl. Các ví dụ không giới hạn về các vòng ngưng tụ hoặc hai vòng heteroaryl có 7 đến 11 cạnh bao gồm benzimidazolyl, 1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on, quinolinyl, dihydro-2H-quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, thieno[2,3-d]-pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzo-pyranlyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, pyrolo[2,3-b]pyridinyl, và imidazo[4,5-b]pyridinyl. Lưu huỳnh và nitơ có thể tùy ý có mặt dưới dạng tất cả các trạng thái oxy hóa khả dĩ (lưu huỳnh → sulfoxit -SO-, sulphon -SO₂-; nitơ → N-oxit).

Các hợp chất theo sáng chế chỉ là các hợp chất mà được dự tính là ổn định về mặt hóa học như sẽ được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ. Ví dụ, hợp chất mà có "hóa trị đung đưa", hoặc carbanion không phải là các hợp chất được dựa tính bởi các phương pháp sáng tạo được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, xuyên suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, tên hoặc công thức hóa học nhất định sẽ bao gồm các chất đồng phân hỗn biến và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các raxemat của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ phần khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của bất kỳ trong số các dạng nêu trên trong đó các chất đồng phân này và các chất đồng

phân đối ảnh tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối được dụng của chúng, và các dạng không solvat cũng như các dạng solvat tương ứng của chúng với các dung môi được dụng như nước, etanol và các dung môi tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng được đánh dấu đồng vị của chúng. Dạng được đánh dấu đồng vị của hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế là giống như hoạt chất đó nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của hoạt chất đó đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc các nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của nguyên tử đã nêu mà thường được thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có bán trên thị trường và có thể được kết hợp vào hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế phù hợp với các quy trình đã có, bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, *ví dụ*, lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế, tiền dược chất của nó, hoặc muối được dụng của chúng mà chứa một hoặc nhiều đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các chất liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của quy định y tế hợp lý, là thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại quá mức, không gây kích ứng, không gây phản ứng dị ứng, hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Các muối được dụng bao gồm các muối thu được từ các axit và các bazơ hữu cơ và vô cơ được dụng. Ví dụ về các axit thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit succinic, axit toluen-p-sulfuric, axit tartaric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphtalen-2-sulfuric và axit benzensulfonic. Các axit khác, như axit oxalic, mặc dù bản thân chúng không phải là dược dụng, có thể vẫn được sử dụng để điều chế các muối hữu dụng làm các hợp chất trung gian để thu được các hợp chất và các muối cộng axit được dụng của chúng. Các muối được dụng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự (xem Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

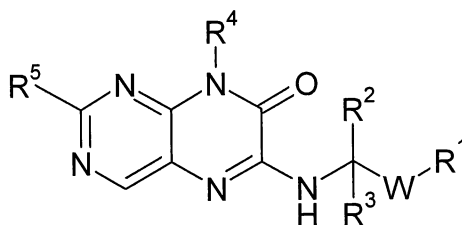
Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà

chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cụm từ "lượng hữu hiệu về mặt điều trị" nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng chất mà có khả năng xóa bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân được điều trị.

Các phương án của sáng chế

Phương án chung của sáng chế hướng đến hợp chất có công thức (I) dưới đây:



(I)

trong đó:

R^1 là:

- CN;
- S(O)_nR⁶;
- S(O)_nNR⁷R⁸;
- S(O)(NR⁹)R⁶;
- N(R⁹)C(O)R⁶;
- N(R⁹)C(O)OR⁶;
- N(R⁹)S(O)_nR⁶;
- C(O)OR⁹;
- C(O)NR⁷R⁸; hoặc
- C(O)R⁹; hoặc

R^6 , R^7 , R^8 hoặc R^9 của R^1 có thể được vòng hóa trên W để tạo ra vòng; và

mỗi R^2 và R^3 độc lập là:

- (A) $-H$;
- (B) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:
 - a) C_{3-6} xycloalkyl;
 - b) $-OR^9$;
 - c) $-CN$;
 - d) $-CF_3$;
 - e) $-halo$;
 - f) $-C(O)OR^9$;
 - g) $-C(O)N(R^9)_2$;
 - h) $-S(O)_nR^9$; và
 - i) $-S(O)_nNR^7R^8$; hoặc
- (C) C_{3-6} xycloalkyl;
- (D) C_{3-6} heteroxyclyl; hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng cacbon C_{3-6} ; hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng dị vòng C_{3-6} ; hoặc

R^2 hoặc R^3 có thể được vòng hóa trên W để tạo ra vòng;

R^4 là:

- (A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:
 - a) C_{3-6} xycloalkyl;
 - b) C_{3-6} heteroxyclyl;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CN$;
 - e) $-S(O)_nR^9$;
 - f) $-halo$; và
 - g) $-CF_3$; hoặc
- (B) C_{3-12} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:
 - a) C_{1-6} alkyl;
 - b) $-OR^9$;
 - c) $-CN$;

d) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

e) -halo; và

f) $-\text{CF}_3$; hoặc

(C) mỗi aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C_{1-6} alkyl;

b) C_{3-6} xycloalkyl;

c) $-\text{OR}^9$;

d) $-\text{CN}$;

e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

f) -halo; và

g) $-\text{CF}_3$;

R^5 là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc C_{3-12} xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

(A) C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{3-6} heteroxyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) C_{3-6} heteroxyclyl;

c) $-\text{OR}^9$;

d) $-\text{CN}$;

e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$

f) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;

g) -halo; và

h) $-\text{CF}_3$; hoặc

(B) $-\text{OR}^9$;

(C) $-\text{CN}$;

(D) $-\text{CF}_3$;

(E) -halo;

(F) $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$;

(G) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$; và

(H) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

W là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, C_{3-12} xycloalkyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{1-6} alkyl;

b) C_{3-6} xycloalkyl;

c) $-\text{OR}^9$;

- d) $-\text{CN}$;
- e) $-\text{CF}_3$;
- f) $-\text{halo}$;
- g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- h) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$; và
- i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$;

R^6 được chọn từ:

- (A) $-\text{OH}$;
- (B) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:
 - a) $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$;
 - b) $-\text{OR}^9$;
 - c) $-\text{CN}$;
 - d) $-\text{CF}_3$; và
 - e) $-\text{halo}$;
- (C) C_{3-6} xycloalkyl; và
- (D) $-\text{CF}_3$;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ:

- (A) $-\text{H}$;
- (B) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:
 - a) $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$;
 - b) $-\text{OR}^9$;
 - c) $-\text{CN}$;
 - d) $-\text{halo}$; và
- (C) $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$; hoặc

R^7 và R^8 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra vòng bão hòa có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó một nguyên tử cacbon trong vòng bão hòa này có thể tùy ý được thay thế bằng $-\text{O}-$, $-\text{NR}^9-$ hoặc $-\text{S}(\text{O})_n-$;

R^9 được chọn từ;

- (A) $-\text{H}$;
- (B) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:
 - a) $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$;
 - b) $-\text{OR}^9$;
 - c) $-\text{CN}$;
 - d) $-\text{CF}_3$; và
 - e) $-\text{halo}$; hoặc

(C) C₃₋₆xycloalkyl; và

n là 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối được dụng của nó.

Các phương án phụ bổ sung trong các định nghĩa về các nhóm thế bao gồm các phương án sau:

Các phương án về nhóm R¹

(1) R¹ là:

–CN,

–S(O)_nR⁶,

–S(O)_nNR⁷R⁸;

–N(H)S(O)_nR⁶; hoặc

–S(O)(NH)R⁶; và

trong đó:

R⁶ là:

(A) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C₃₋₆xycloalkyl;

b) –OR⁹; và

c) –CN; hoặc

(B) C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là:

(A) –H; hoặc

(B) C₁₋₃ alkyl; và

R⁹ được chọn từ;

(A) –H;

(B) C₁₋₃ alkyl; hoặc

(C) C₃₋₆xycloalkyl; và

n là 1 hoặc 2.

(2) R¹ là:

-S(O)_nR⁶,
 -S(O)_nNR⁷R⁸, hoặc
 -S(O)(NH)R⁶; và

trong đó:

R⁶ là:

(A) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C₃₋₆xycloalkyl;

b) -OR⁹; và

c) -CN; hoặc

(B) C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là:

(A) -H; hoặc

(B) C₁₋₃ alkyl; và

R⁹ được chọn từ;

(A) -H;

(B) C₁₋₃ alkyl; hoặc

(C) C₃₋₆xycloalkyl; và

n là 1 hoặc 2.

(3) R¹ is -S(O)_nR⁶, -S(O)_nNR⁷R⁸ hoặc -S(O)(NH)R⁶; và

R⁶ là C₁₋₃ alkyl; và

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là:

(A) -H; hoặc

(B) C₁₋₃ alkyl; và

n là 2.

Các phương án về nhóm R² và R³

(1) Mỗi R² và R³ độc lập được chọn từ:

(A) -H;

(B) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C₃₋₆xycloalkyl;

- b) $-OR^9$; hoặc
- c) $-halo$; và

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng cacbon C_{3-6} ; hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng dị vòng C_{3-6} ; và

R^9 được chọn từ:

- (A) $-H$; và
- (B) C_{1-3} alkyl.

(2) Mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ:

- (A) $-H$; và
- (B) C_{1-3} alkyl;

(3) R^2 và R^3 là H.

Các phương án về nhóm R^4

(1) R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{3-6} xycloalkyl;
- b) a 4, 5 hoặc 6-membered heterocycl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-halo$; và
- f) $-CF_3$; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) $-OR^9$;
- c) $-CN$;
- d) $-halo$; và
- e) $-CF_3$; và

trong đó một nguyên tử cacbon trong C_{3-6} xycloalkyl này có thể tùy ý được thay

thế bằng –O–;

(C) Phenyl; hoặc

(D) heterocyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

R^9 được chọn từ:

(A) –H; và

(B) C_{1-3} alkyl.

(2) R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} cycloalkyl;

b) heterocyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

c) $-OR^9$;

d) $-CN$;

e) –halo; và

f) $-CF_3$; hoặc

(B) C_{3-6} cycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C_{1-6} alkyl;

b) $-OR^9$;

c) $-CN$;

d) –halo; và

e) $-CF_3$; hoặc

(C) Phenyl; hoặc

(D) heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

R^9 là C_{1-3} alkyl.

(3) R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{3-6} cycloalkyl, halo, $-CF_3$, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

(B) C_{3-6} cycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, $-CF_3$, và halo; hoặc

(C) heterocyclyl có 5 cạnh.

Các phương án về nhóm R⁵

(1) R⁵ là aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆xycloalkyl;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃;
- f) -halo; và
- g) -NR⁷R⁸; và

mỗi R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- (A) -H; và
- (B) C₁₋₃ alkyl.

(2) R⁵ là:

(A) phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆xycloalkyl;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃; và
- f) -halo; hoặc

(B) heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆ xycloalkyl;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃;
- f) -halo; và
- g) -NR⁷R⁸; và

mỗi R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- (A) -H; và
- (B) C₁₋₃ alkyl.

(3) R^5 là pyridinyl hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CF_3$; và
- e) $-NR^7R^8$; và

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ:

- (A) $-H$;
 - (B) C_{1-3} alkyl; và
- R^9 là C_{1-3} alkyl.

(4) R^5 là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-3} alkyl;
- b) C_{3-5} xycloalkyl;
- c) C_{1-3} alkoxy; và
- d) $-CF_3$.

Các phương án về nhóm W

(1) W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperizinyl, pyrazinyl hoặc C_{3-12} xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$;
- f) $-halo$;
- g) $-NR^7R^8$
- h) $-C(O)OR^9$; và
- i) $-C(O)N(R^9)_2$;

mỗi R^7 , R^8 và R^9 được chọn từ:

(A) $-H$; và

(B) C_{1-3} alkyl.

(2) W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc piperidinyl.

Các phương án bổ sung bao gồm các kết hợp khả dĩ bất kỳ của các phương án phụ nêu trên đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và W.

Các phương án phụ chung bổ sung đối với hợp chất có công thức (I)

Các phương án phụ chung bổ sung đối với các hợp chất có công thức (I) nêu trên bao gồm:

(1) Hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là:

$-S(O)_nR^6$,

$-S(O)_nNR^7R^8$, hoặc

$-S(O)(NH)R^6$,

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ:

(A) $-H$; và

(B) C_{1-3} alkyl;

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) heteroxyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

c) $-OR^9$;

d) $-CN$;

e) $-halo$; và

f) $-CF_3$;

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) –OR⁹;
- c) –CN;
- d) –halo; và
- e) –CF₃;

(C) Phenyl; hoặc

(D) heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh;

R⁵ là:

(A) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆ xycloalkyl;
- c) –OR⁹;
- d) –CN;
- e) –CF₃; và
- f) –halo; hoặc

(B) Pyridinyl hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆xycloalkyl;
- c) –OR⁹;
- d) –CN;
- e) –CF₃;
- f) –halo; và
- g) –NR⁷R⁸; và

W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl hoặc C₃₋₁₂ xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆ xycloalkyl;
- c) –OR⁹;
- d) –CN;
- e) –CF₃;
- f) –halo;
- g) –NR⁷R⁸
- h) –C(O)OR⁹; và
- i) –C(O)N(R⁹)₂;

R^6 là:

(A) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) $-OR^9$ và

b) $-CN$; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl;

Mỗi R^7 , R^8 và R^9 độc lập là:

(A) $-H$; hoặc

(B) C_{1-3} alkyl; và

n là 2.

(2) Hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là $-S(O)_nR^6$ hoặc $-S(O)_nNR^7R^8$; và

R^2 và R^3 là H ;

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, $-CF_3$, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, $-CN$, và halo; hoặc

(C) heteroxyclyl có 5 cạnh;

R^5 là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C_{1-6} alkyl;

b) C_{3-6} xycloalkyl;

c) $-OR^9$;

d) $-\text{CF}_3$; vàe) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc piperidinyl;

 R^6 là C_{1-3} alkyl;Mỗi R^7 , R^8 , R^9 độc lập là:(A) $-\text{H}$; hoặc(B) C_{1-3} alkyl; và

n là 2.

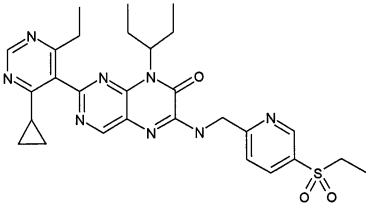
(3) Hợp chất có công thức (I) như nêu ngay trên đây trong mục (2), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

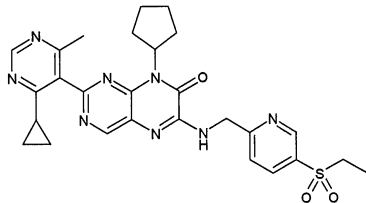
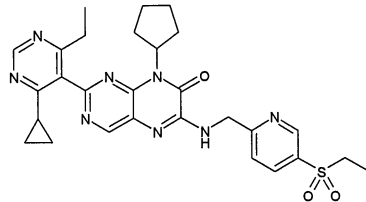
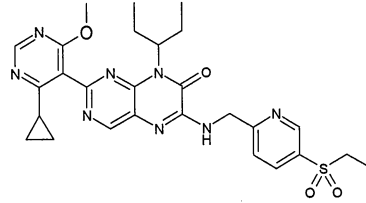
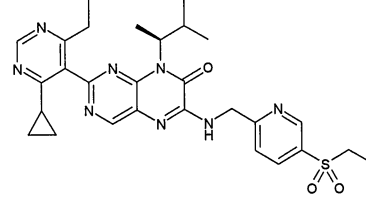
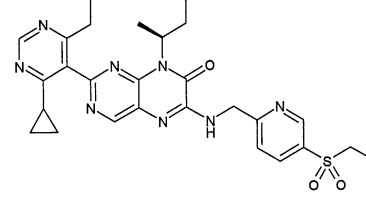
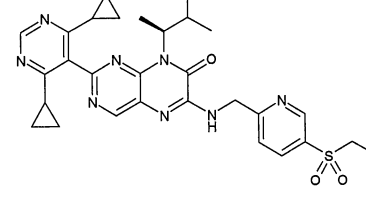
 R^5 là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:a) C_{1-3} alkyl;b) C_{3-5} xycloalkyl; vàc) C_{1-3} alkoxy; và

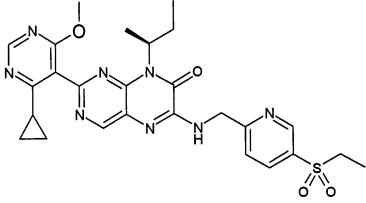
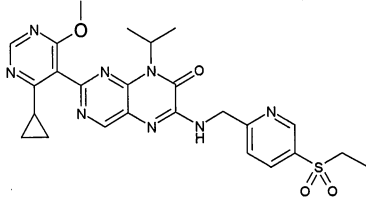
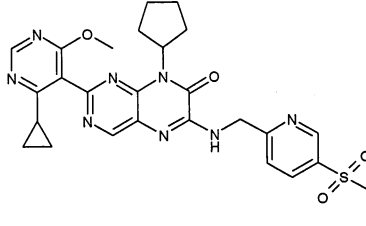
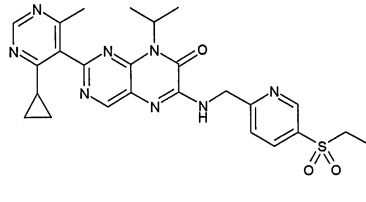
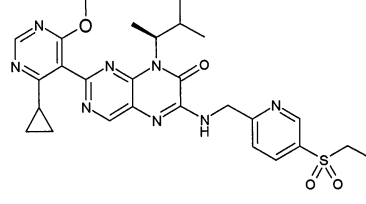
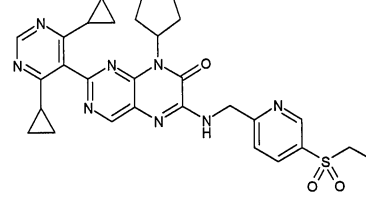
W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc piperidinyl.

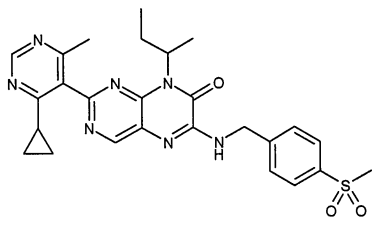
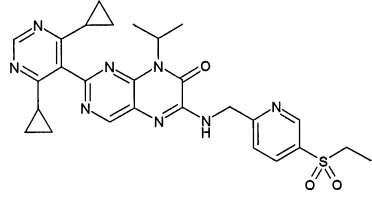
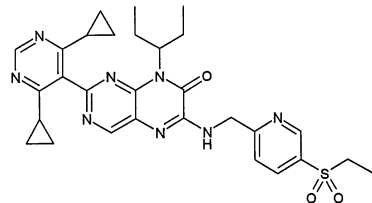
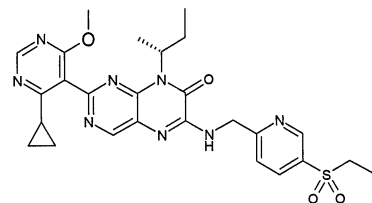
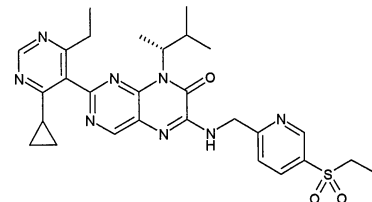
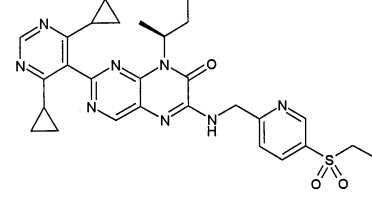
Các hợp chất cụ thể nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm các hợp chất trong bảng I dưới đây, hoặc các muối được dụng của chúng:

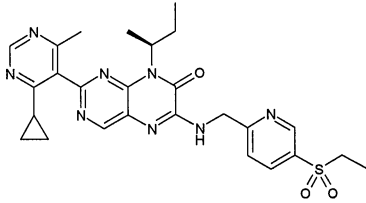
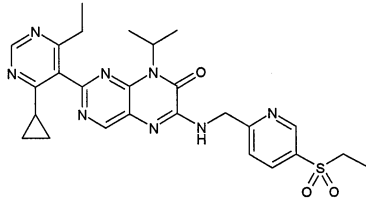
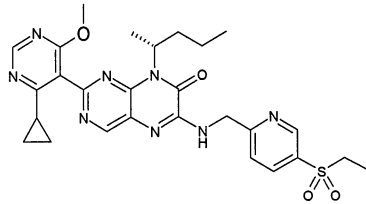
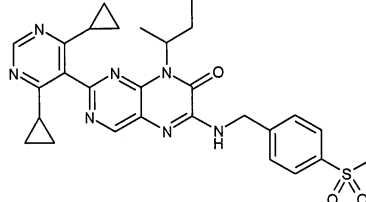
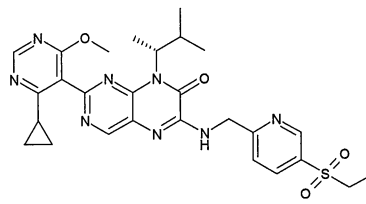
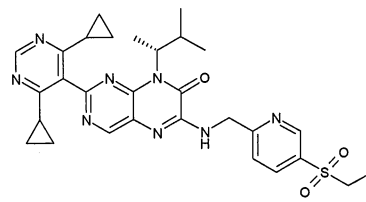
Bảng 1

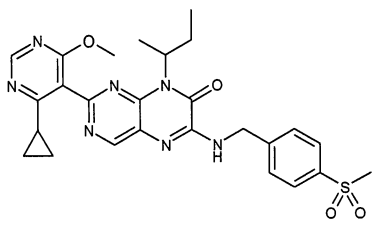
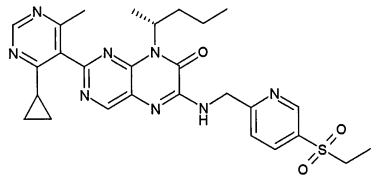
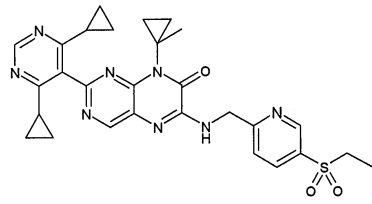
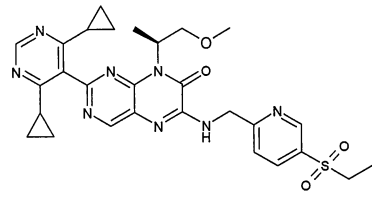
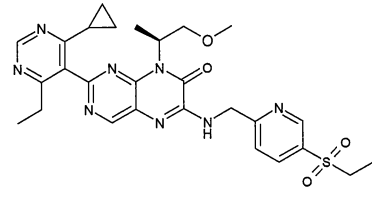
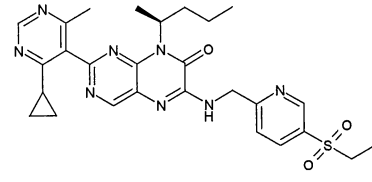
Ví dụ	Công thức cấu trúc	RT (phút)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	Phương pháp HPLC:
1		1,09	563,7		A

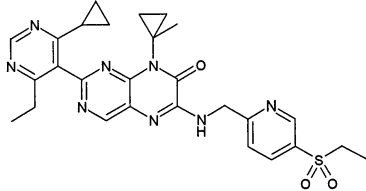
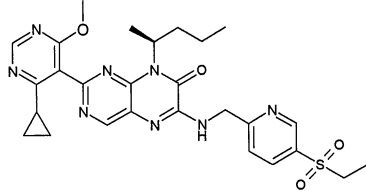
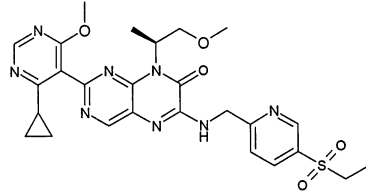
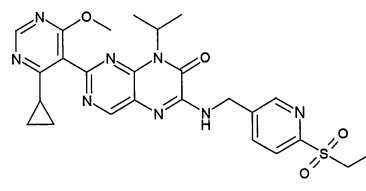
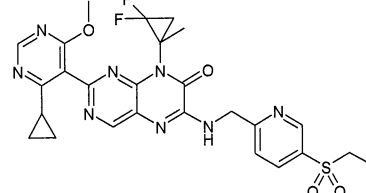
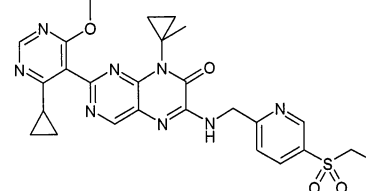
2		0,98	547,4		A
3		1,05	561,4		A
4		1,08	565,5		A
5		1,08	563,4		A
6		1,05	549,3		A
7		1,14	575,4		A

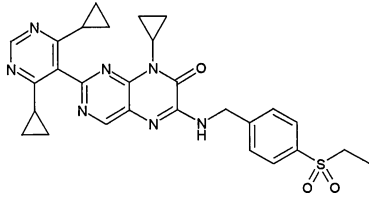
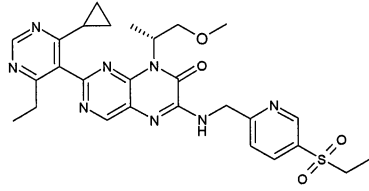
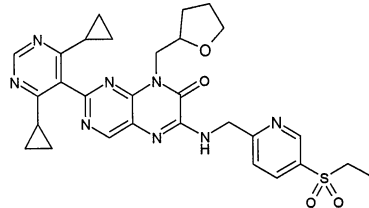
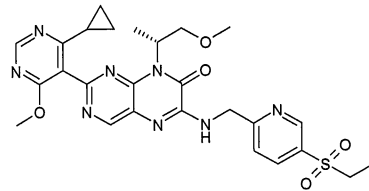
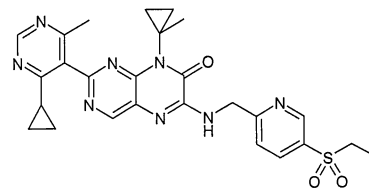
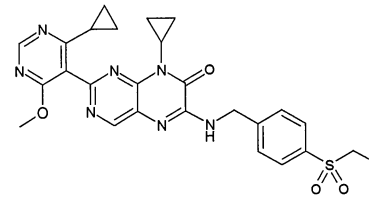
8		1,01	551,4		A
9		1,03	537,2		A
10		1,04	563,4		A
11		0,91	521,4		A
12		1,07	565,4		A
13		1,11	573,4		A

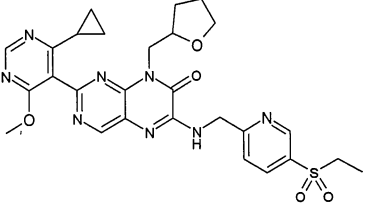
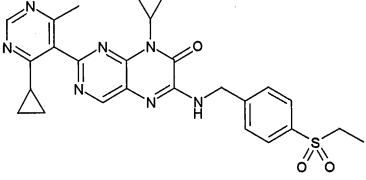
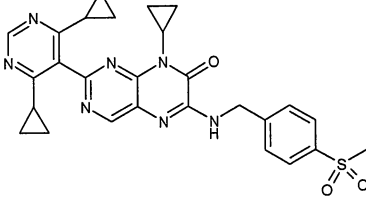
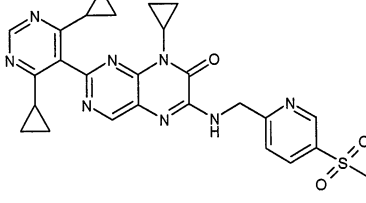
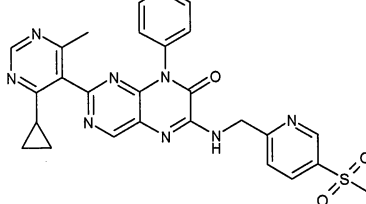
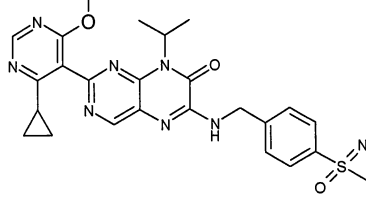
14		1,01	520,3		A
15		1,02	547,4		A
16		1,15	575,4		A
17		1,01	551,4		A
18		1,07	563,4		A
19		1,12	561,3		A

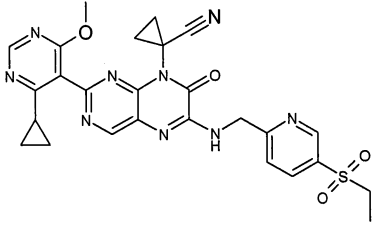
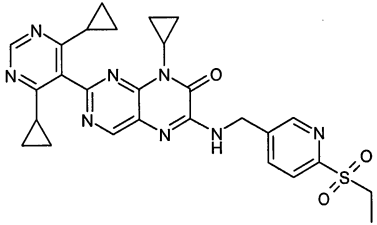
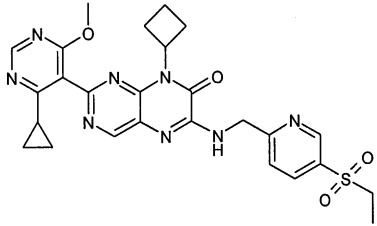
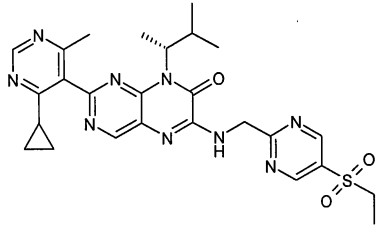
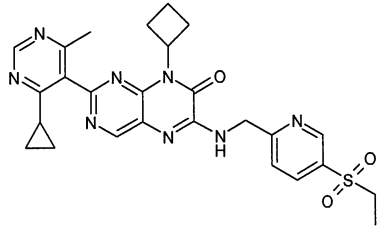
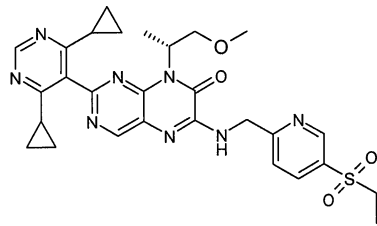
20		0,99	535,2		A
21		0,97	535,4		A
22		1,09	565,3	563,3	A
23		1,14	547,4		A
24		1,07	565,4		A
25		1,14	575,4		A

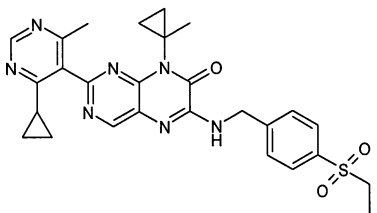
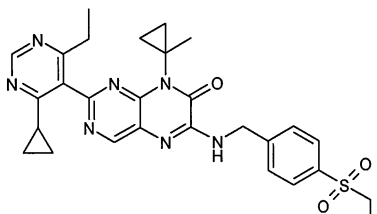
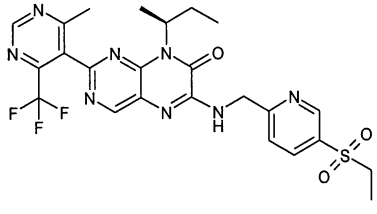
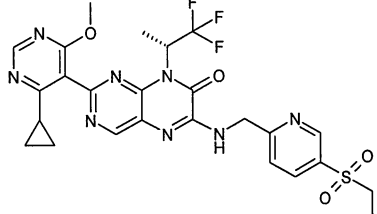
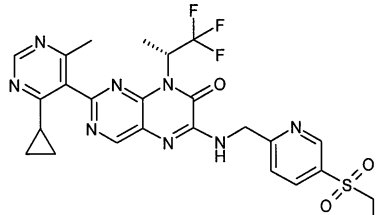
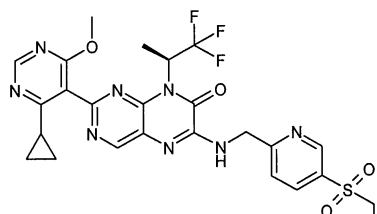
26		1,03	536,2		A
27		1,03	549,2	547,1	A
28		2,06	559,4	557,4	B
29		0,97	577,4		A
30		0,91	565,4		A
31		1,03	549,2	547,0	A

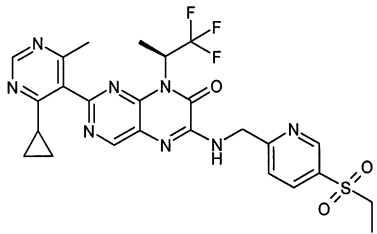
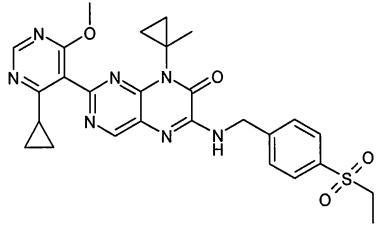
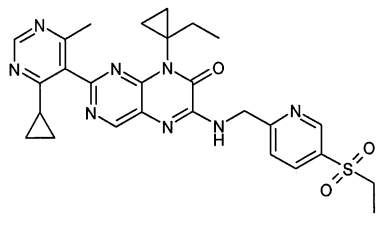
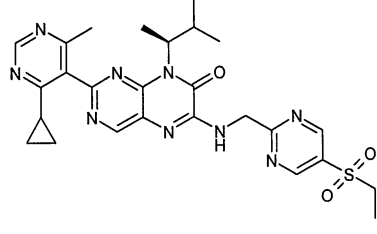
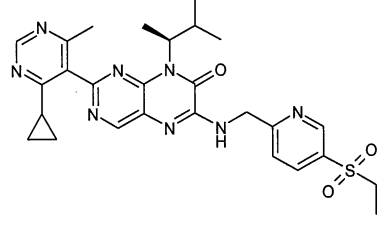
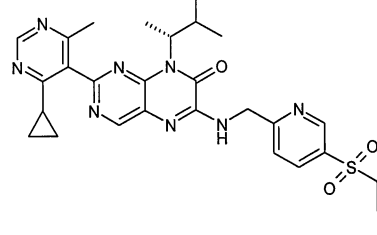
32		1,89	547,4	545,4	B
33		1,09	565,3	563,3	A
34		0,90	567,4		A
35		1,05	537,2		A
36		0,93	585,3	583,3	A
37		1,85	549,4	547,4	B

38		2,06	544,4	542,4	B
39		0,91	565,4		A
40		0,94	589,4		A
41		0,90	567,4		A
42		2,08	559,4	557,4	B
43		1,81	534,4	532,4	B

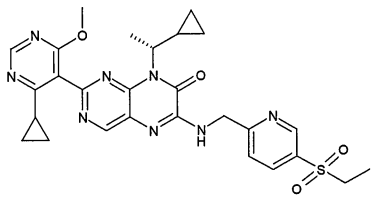
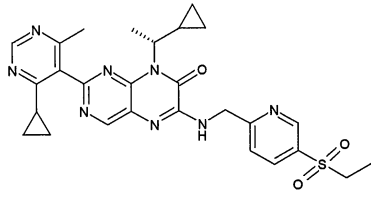
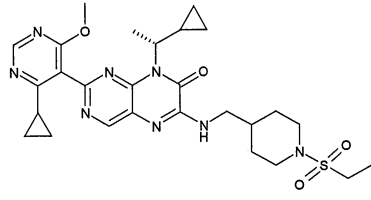
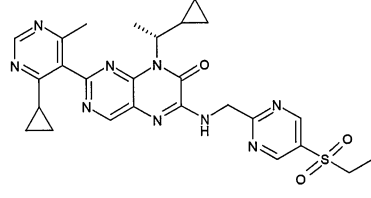
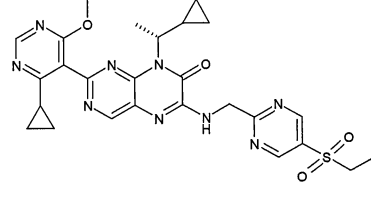
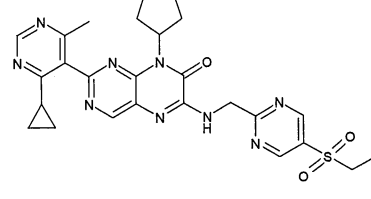
44		0,86	579,4		A
45		1,67	518,4	516,4	B
46		1,89	530,4	528,4	B
47		0,85	545,1	543,2	A
48		0,99	555,3		A
49		0,94	521,1		A

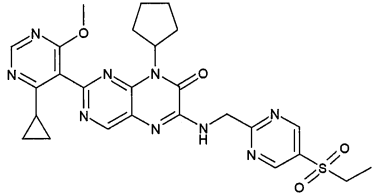
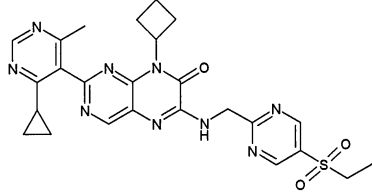
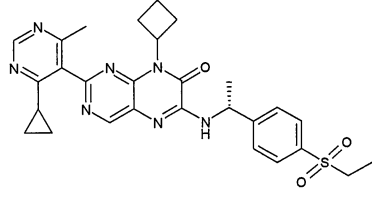
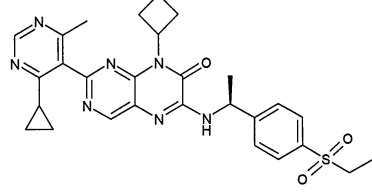
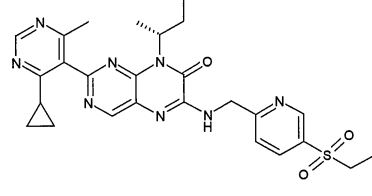
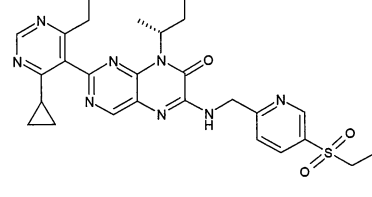
50		0,82	560,3	558,4	A
51		0,85	544,7	543,1	A
52		1,01	548,8		A
53		1,01	549,9		A
54		0,94	532,8		A
55		0,97	577,4		A

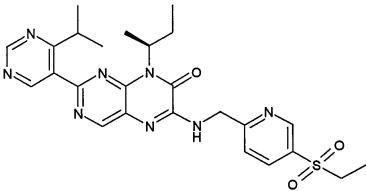
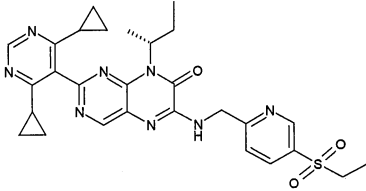
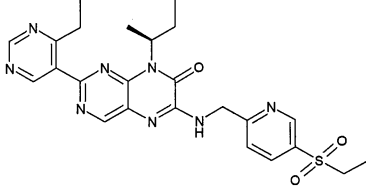
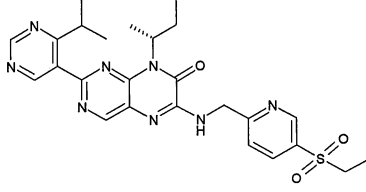
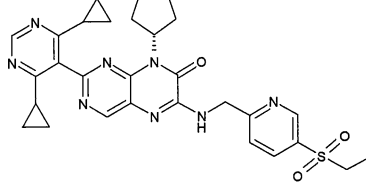
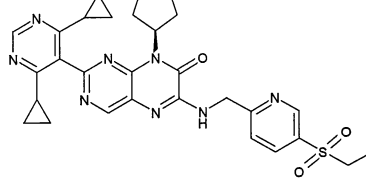
56		1,96	532,1	530,1	B
57		2,17	546,1	544,1	B
58		1,03	563,1		A
59		1,01	591,1	589	A
60		0,95	575,2	573	A
61		1,02	591,2	589	A

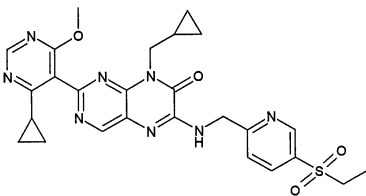
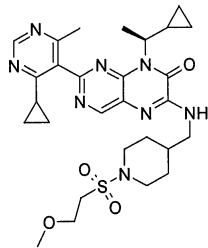
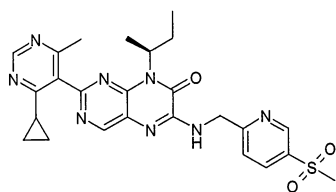
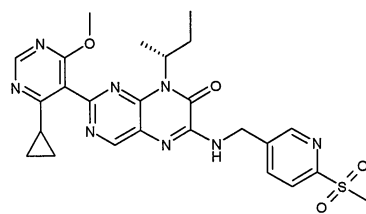
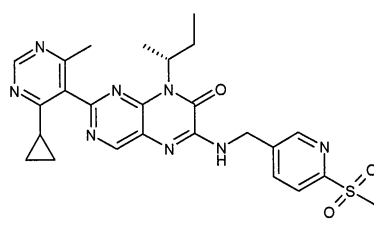
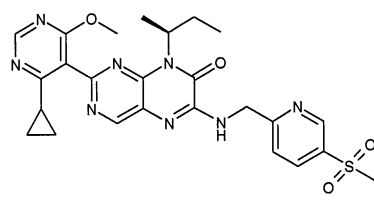
62		0,96	575,1	573	A
63		2,13	548,0	546,0	B
64		1,97	546,8	545,1	B
65		1,01	550,0		A
66		1,02	548,9		A
67		1,02	548,9		A

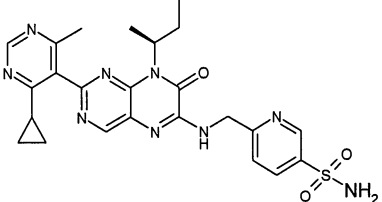
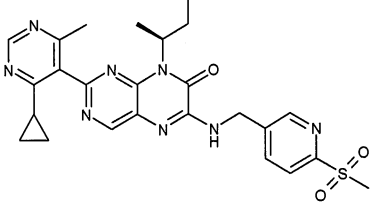
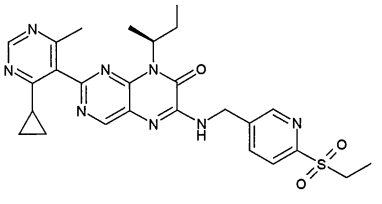
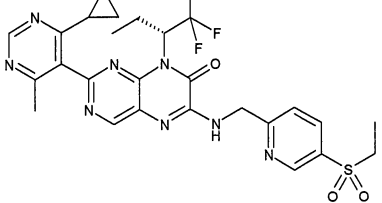
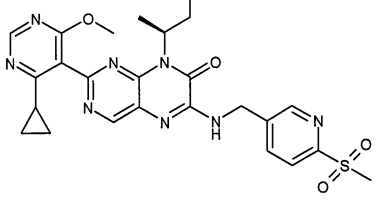
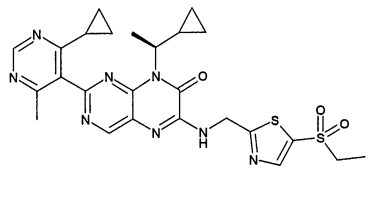
68		1,04	563,0		A
69		0,98	547,3		A
70		0,98	548,0		A
71		1,04	564,0		A
72		1,05	560,8		A
73		1,05	573,0		A

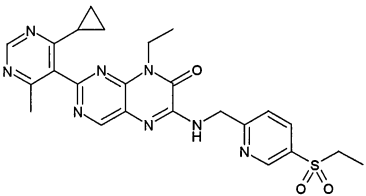
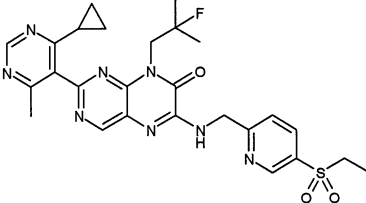
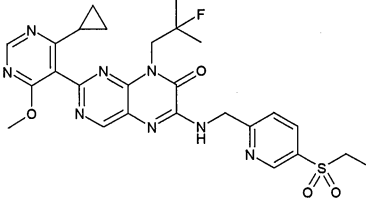
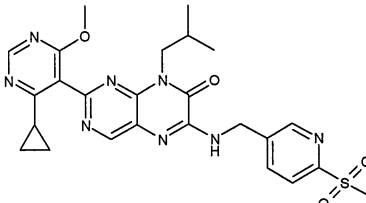
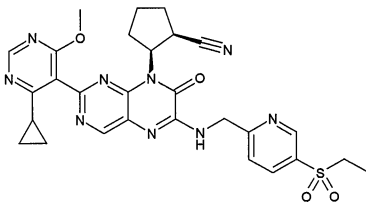
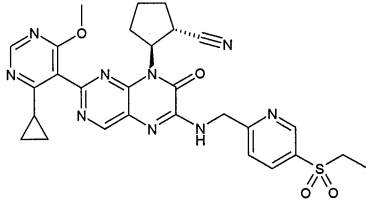
74		1,05	563,0		A
75		0,98	546,7		A
76		1,11	568,8		A
77		0,97	547,7		A
78		1,04	563,8		A
79		0,99	547,7		A

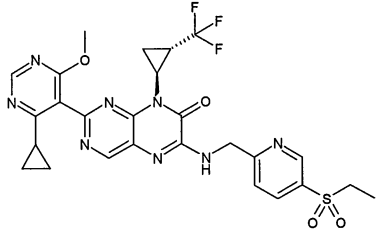
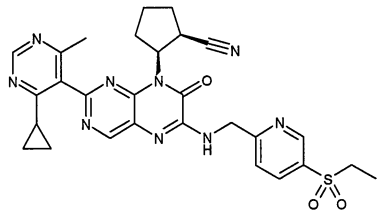
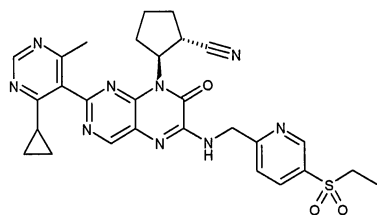
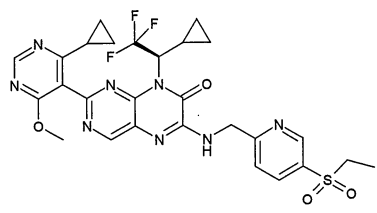
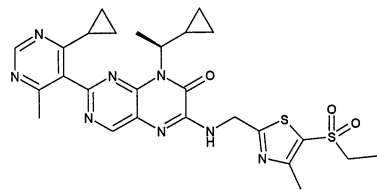
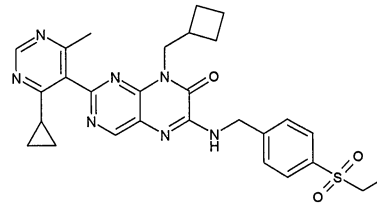
80		1,05	563,7		A
81		0,94	533,8		A
82		1,07	545,8		A
83		1,07	545,9		A
84		0,97	535,2		A
85		1,04	549,2		A

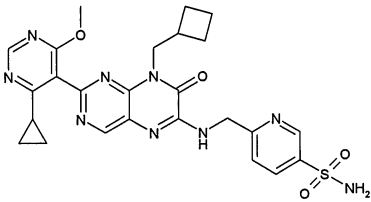
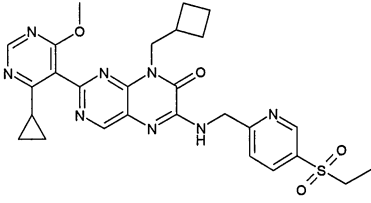
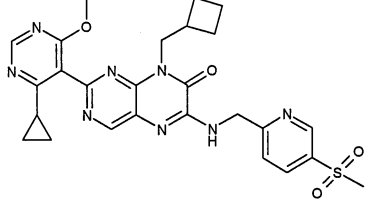
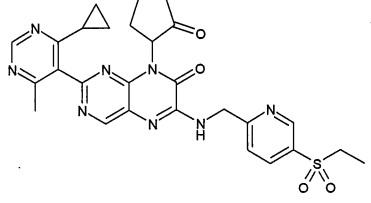
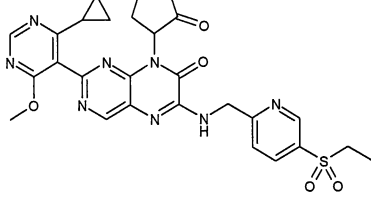
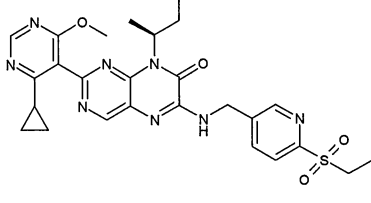
86		1,05	523,2		A
87		1,11	561,2		A
88		0,94	509,2		A
89		1,04	523,2		A
90		0,89	575,2		A
91		0,89	575,2		A

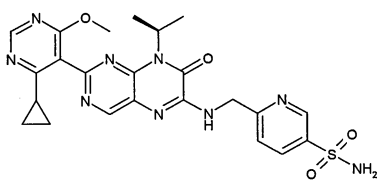
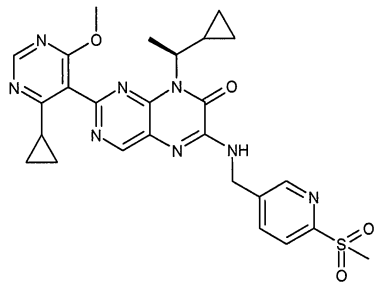
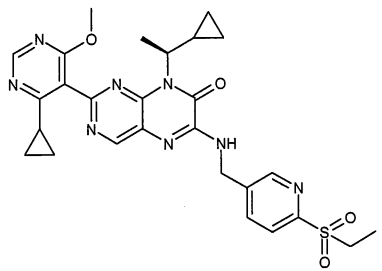
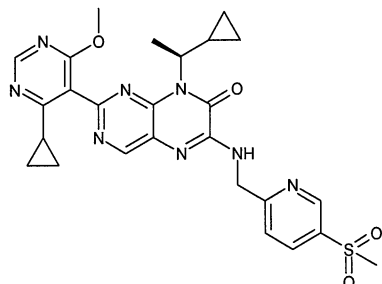
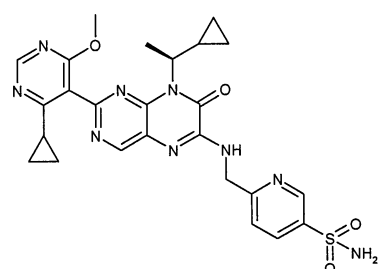
92		0,98	549,0		A
93		1,03	584,0		A
94		0,89	521,5		A
95		0,95	537,3		A
96		0,89	521,5		A
97		0,95	537,5		A

98		0,83	522,5		A
99		0,89	521,5		A
100		0,93	535,5		A
101		0,98	589,4		A
102		0,95	537,5		A
103		2,18	553,3		B

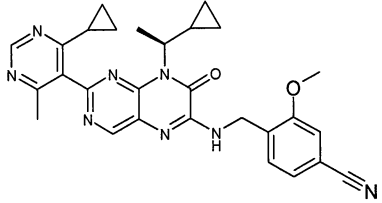
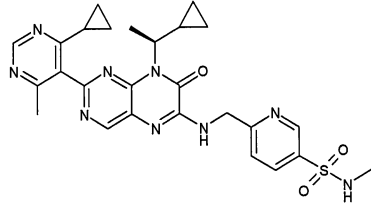
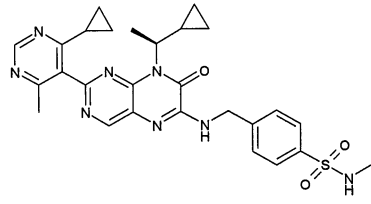
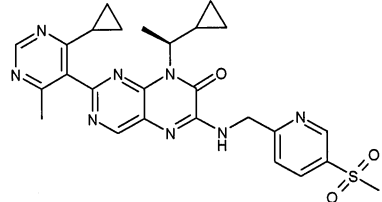
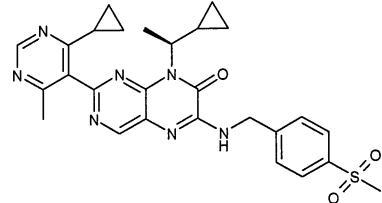
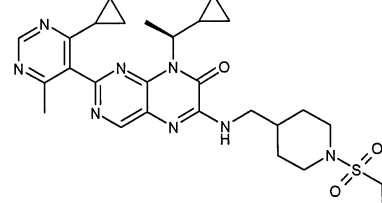
104		1,67	507,0		B
105		1,80	553,5		B
106		1,99	569,5		B
107		0,94	537,5		A
108		0,87	588,1		A
109		0,91	588,0		A

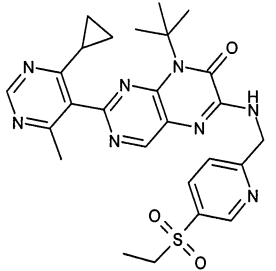
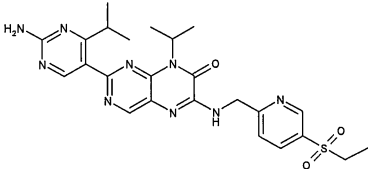
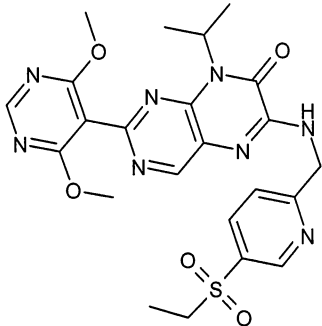
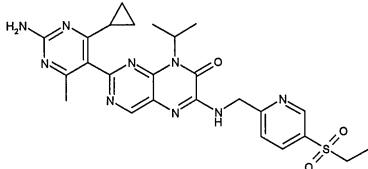
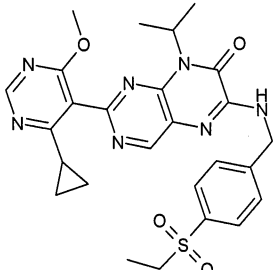
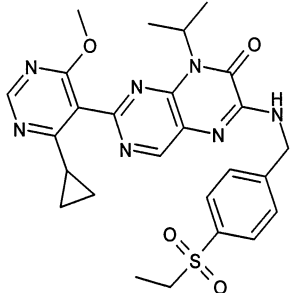
110		0,88	603,1		A
111		0,81	572,5		A
112		0,81	572,5		A
113		1,05	617,5		A
114		2,28	567,5		B
115		1,02	546,5		A

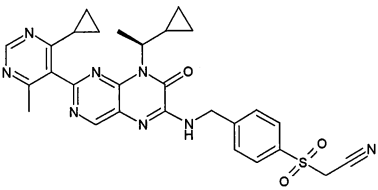
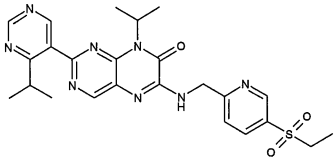
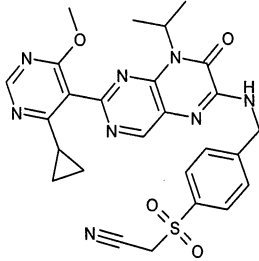
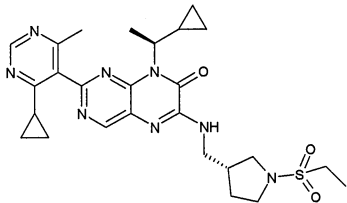
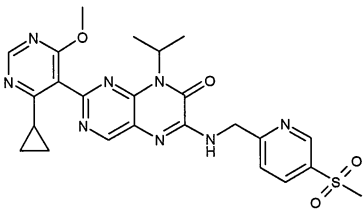
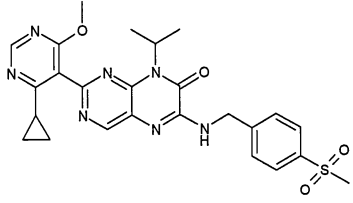
116		0,92	550,5		A
117		1,12	563,4		A
118		0,98	549,5		A
119		0,78	561,3		A
120		0,83	577,3		A
121		2,27	551,5		B

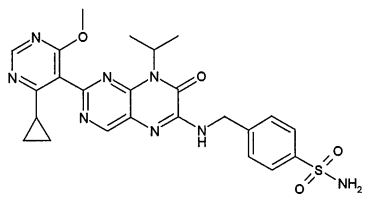
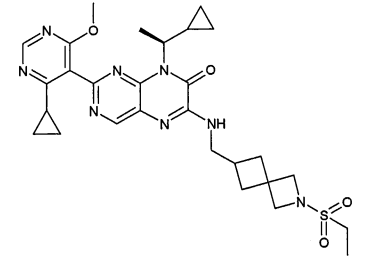
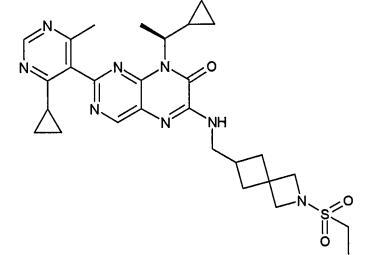
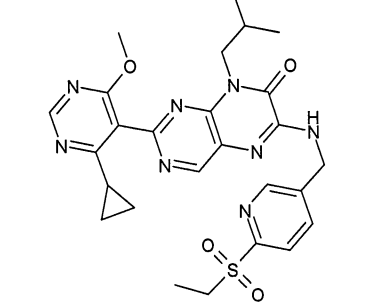
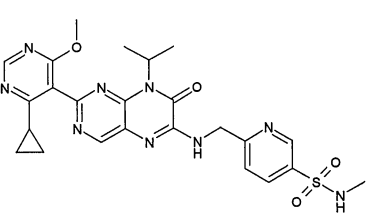
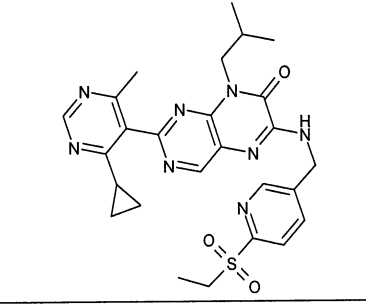
122		0,89	538,4		A
123		0,99	549,0		A
124		1,03	563,2		A
125		0,99	549,2		A
126		0,93	550,2		A
127		0,96	547,5		A

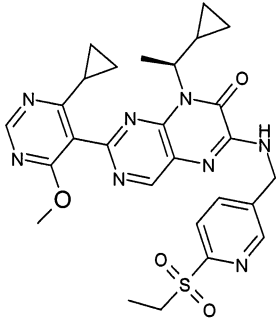
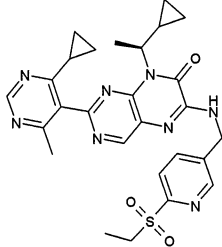
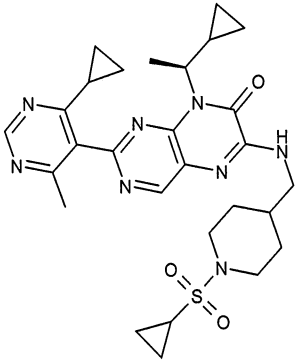
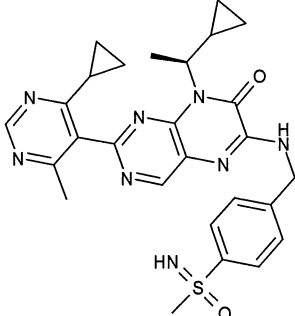
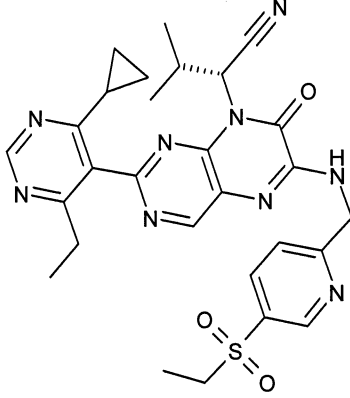
128		0,91	533,4		A
129		0,56	537,1		A
130		0,96	526,8		A
131		1,01	542,7		A
132		0,90	532,9		A

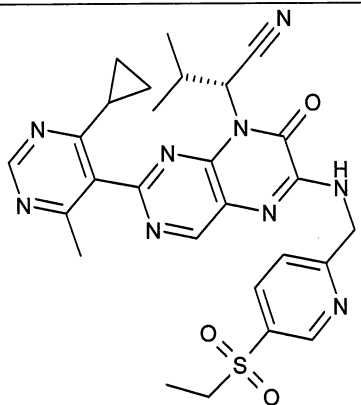
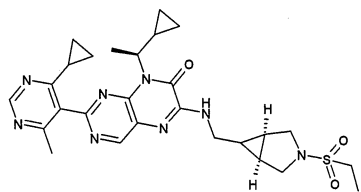
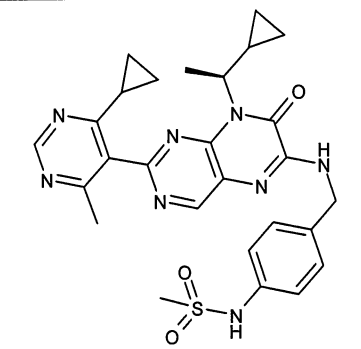
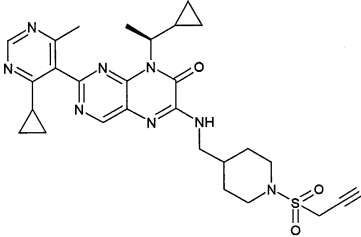
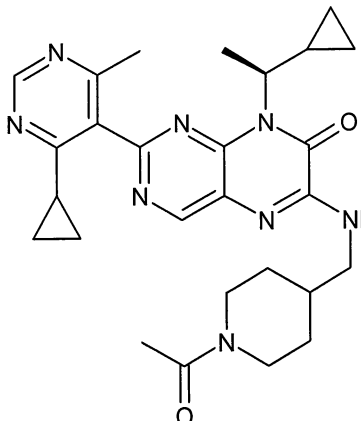
133		1,16	509,1		A
134		0,94	547,9		A
135		0,99	546,9		A
136		0,92	533,0		A
137		0,98	531,9		A
138		1,04	552,9		A

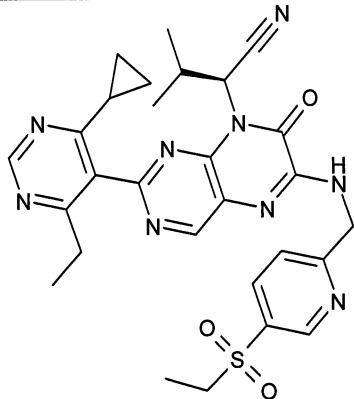
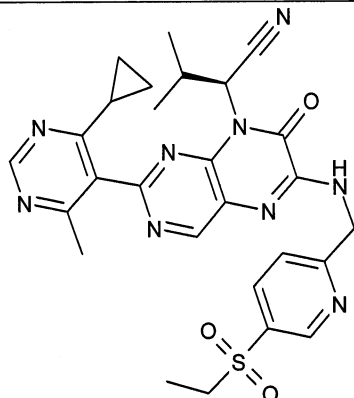
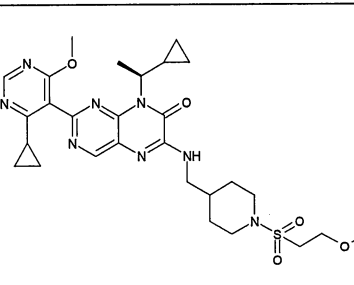
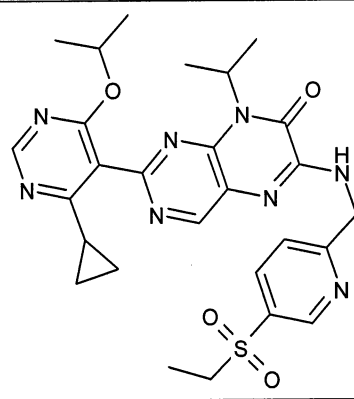
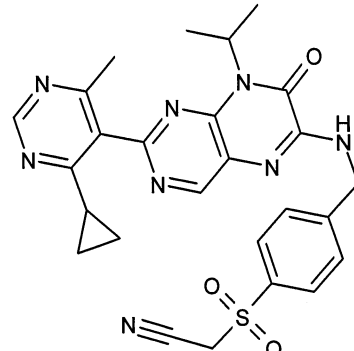
139		0,96	534,7		A
140		1,77	524,0		B
141		0,89	527,1		A
142		1,26	536,1		B
143		1,01	535,9		A
144		0,97	520,0		A

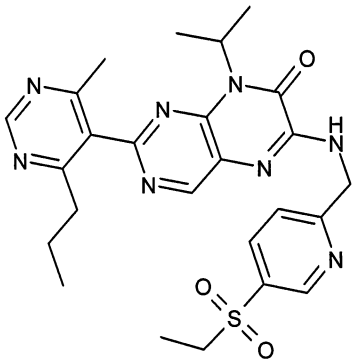
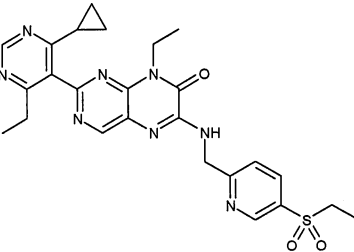
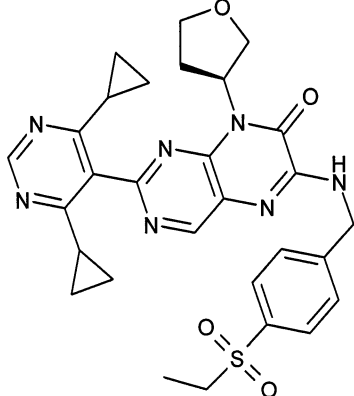
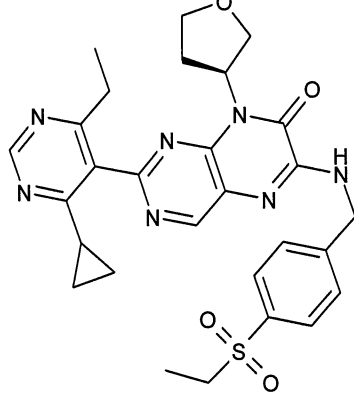
145		1,04	557,1		A
146		2,18	509,0		B
147		1,02	546,9		A
148		0,99	540,5		A
149		0,90	522,9		A
150		0,96	522,0		A

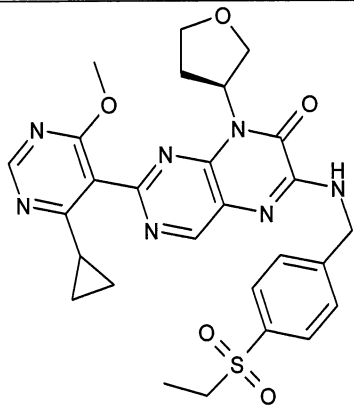
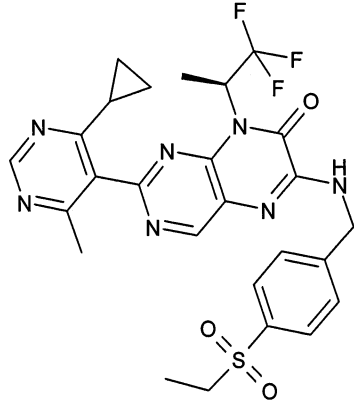
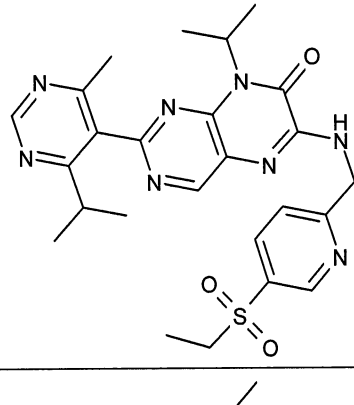
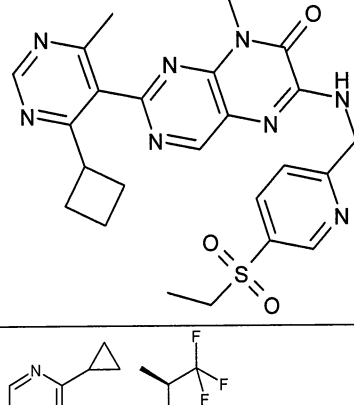
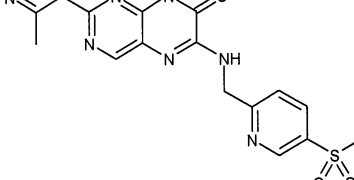
151		0,90	522,9		A
152		2,57	580,9		B
153		1,07	564,9		A
154		0,98	550,9		A
155		0,90	537,9		A
156		1,00	536,1		A

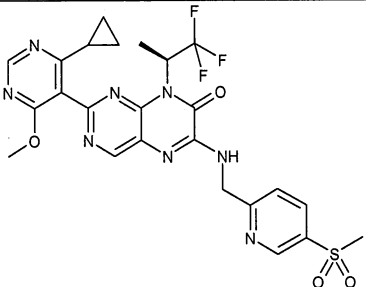
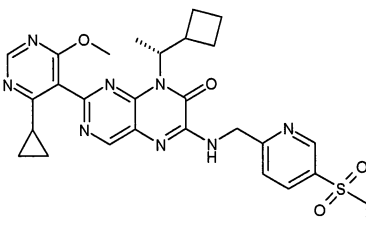
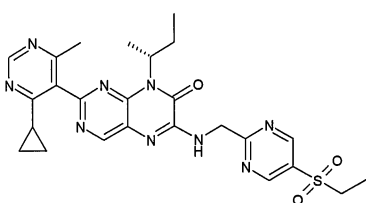
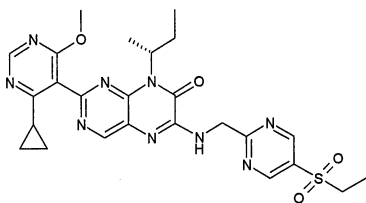
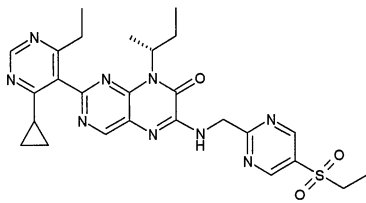
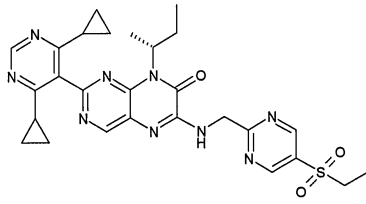
157		0,95	546,9		A
158		0,98	539,3		A
159		1,05	564,8		A
160		0,84	531,0		A
161		0,96	575,3		A

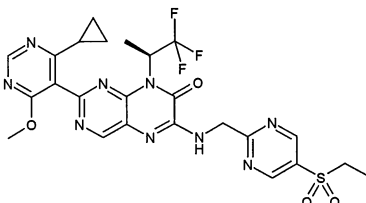
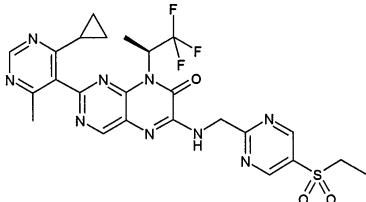
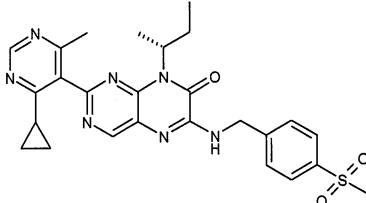
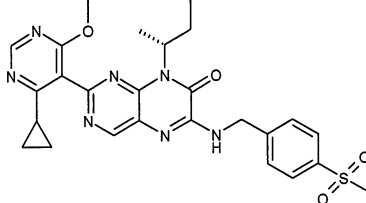
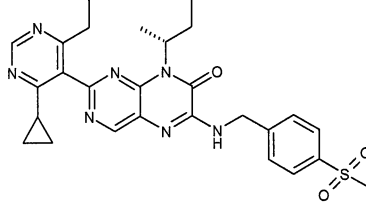
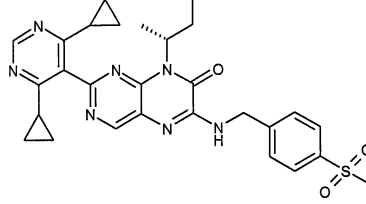
162		0,89	561,2		A
163		1,01	550,7		A
164		0,97	547,0		A
165		1,03	563,8		A
166		0,93	504,0		A

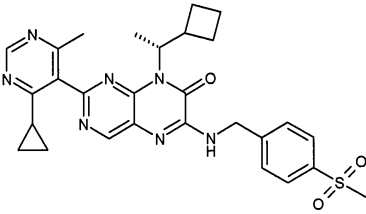
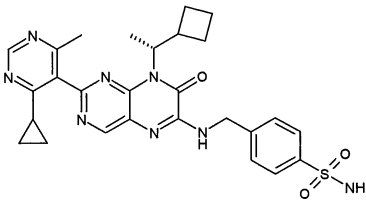
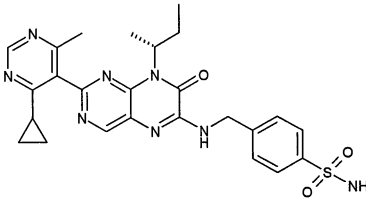
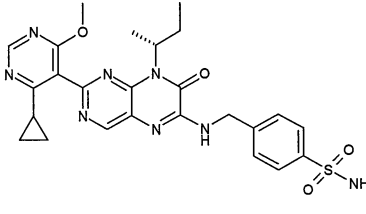
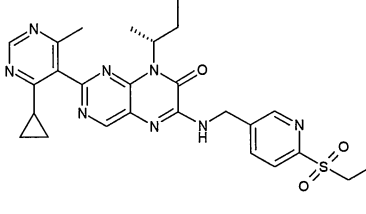
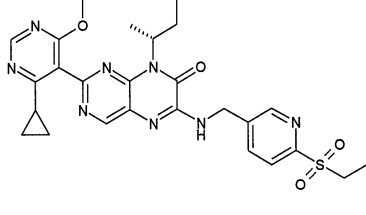
167		0,93	574,0		A
168		0,87	559,7		A
169		1,09	599,8		A
170		1,10	565,1		A
171		0,97	531,1		A

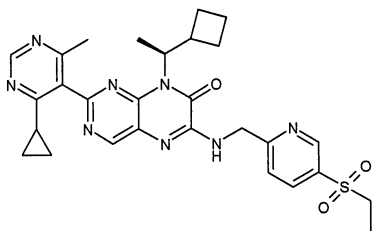
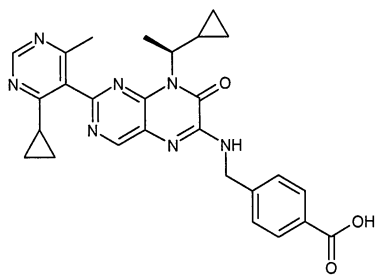
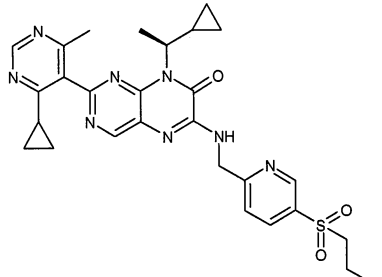
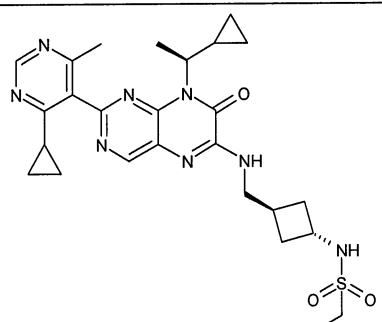
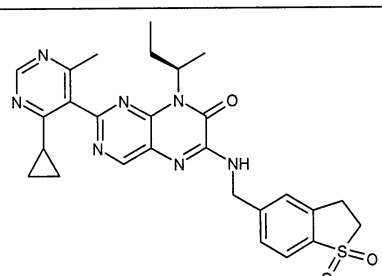
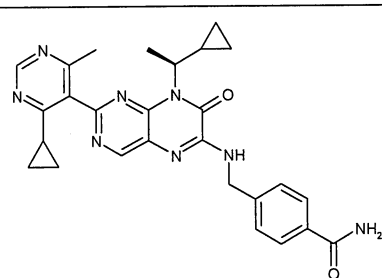
172		0,91	524		A
173		1,90	520,9		B
174		0,96	574		A
175		0,87	561,9		A

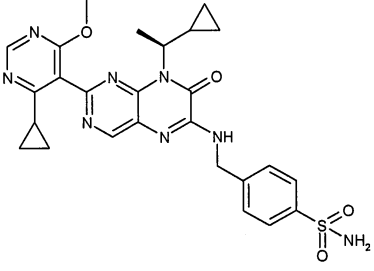
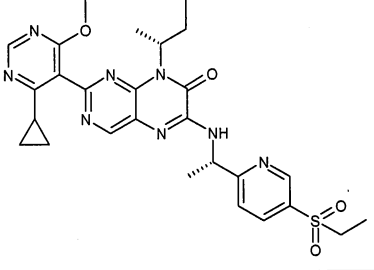
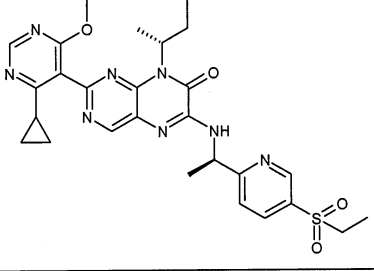
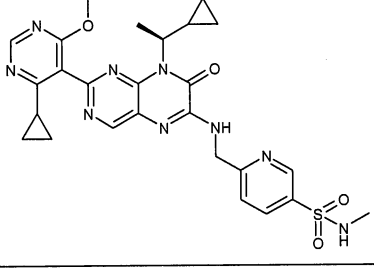
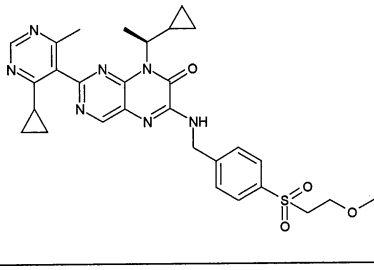
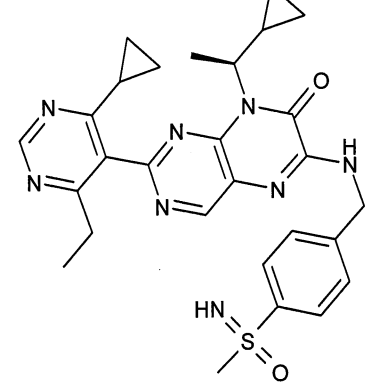
176		0,86	563,9		A
177		1,00	573,0		A
178		0,91	523,0		A
179		0,96	535,1		A
180		1,90	560,8		B

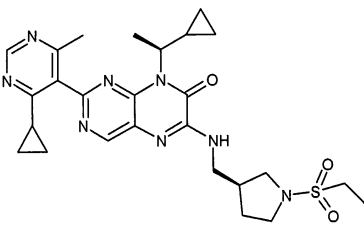
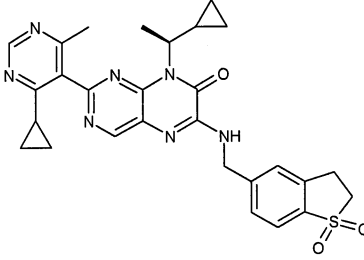
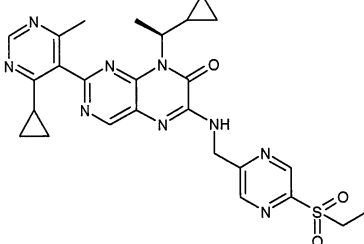
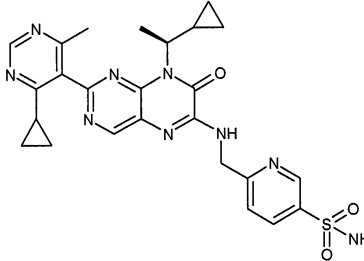
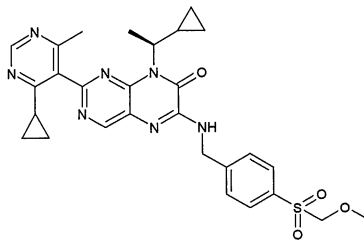
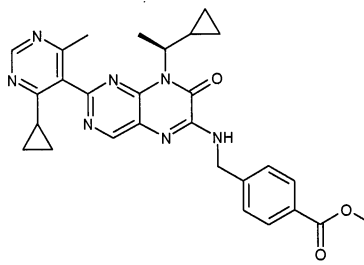
181		2,16	577,1		B
182		1,11	577,2		A
183		0,95	536,0		A
184		1,01	552,2		A
185		1,08	550,1		A
186		1,08	561,9		A

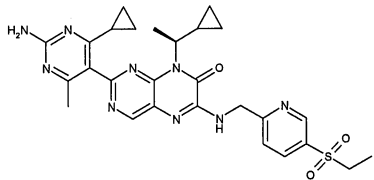
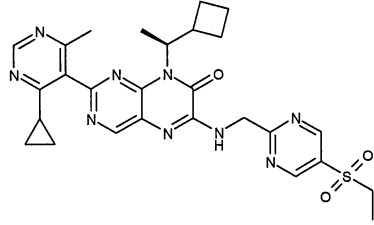
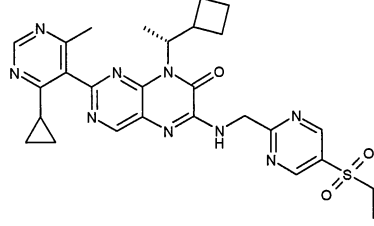
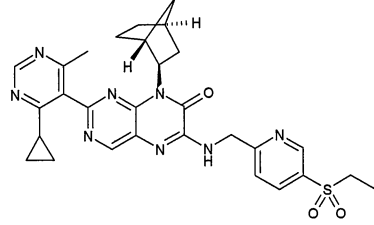
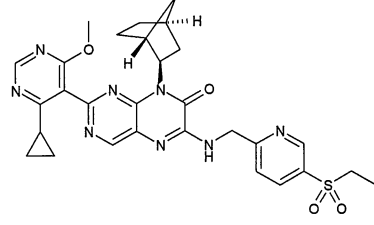
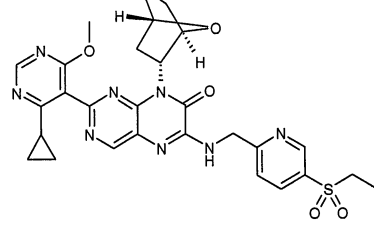
187		2,28	592,1		B
188		2,08	576,0		B
189		0,95	519,9		A
190		1,02	536,0		A
191		1,00	533,2		A
192		1,09	545,2		A

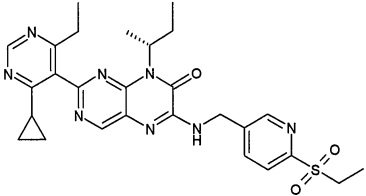
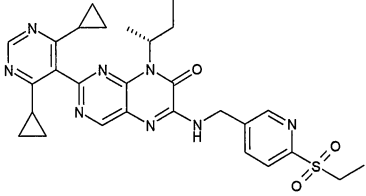
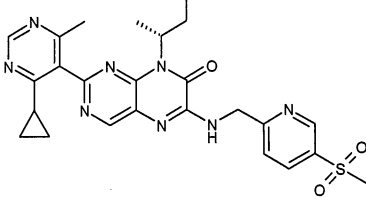
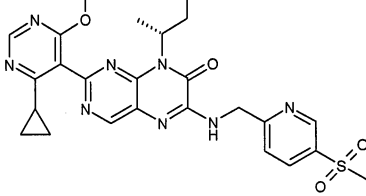
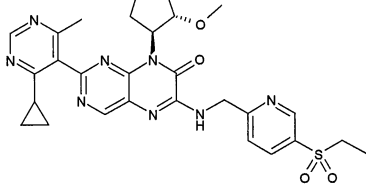
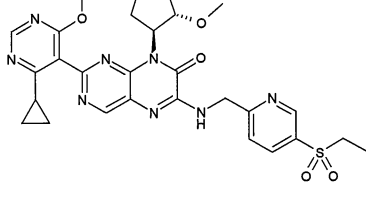
193		1,06	546,4		A
194		0,99	547,4		A
195		0,89	521,0		A
196		0,95	537,0		A
197		0,95	535,4		A
198		1,00	551,4		A

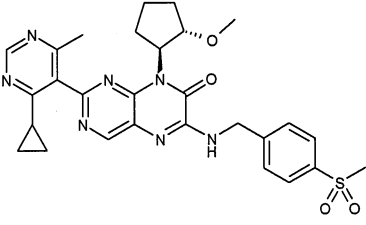
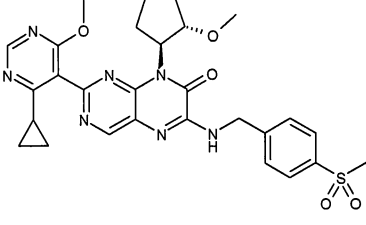
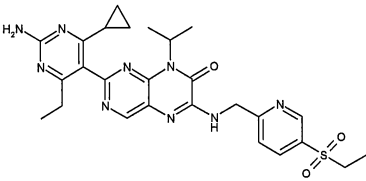
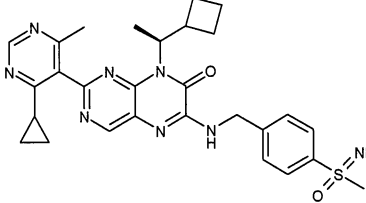
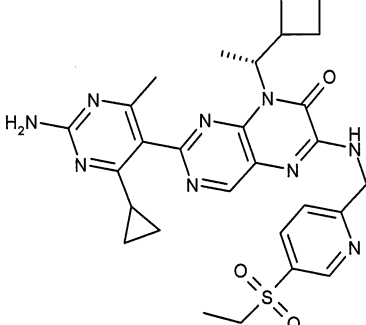
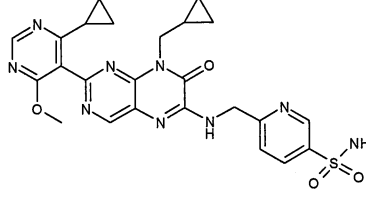
199		1,04	561,4		A
200		1,09	498,3		A
201		1,05	561,1		A
202		1,01	539,3		A
203		0,95	532,4		A
204		0,89	497,4		A

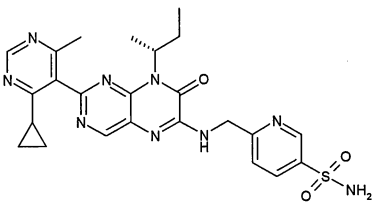
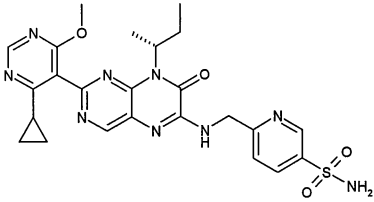
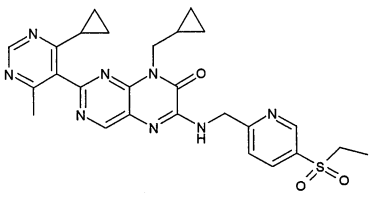
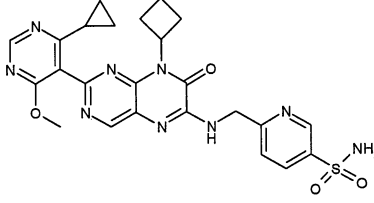
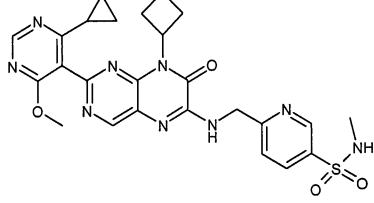
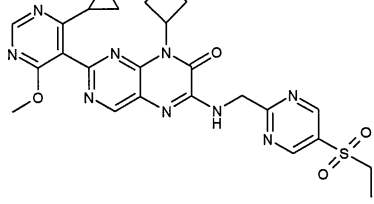
205		1,01	549,0		A
206		1,01	565,3		A
207		1,20	565,3		A
208		1,07	564		A
209		1,07	575,8		A
210		0,91	545,0		A

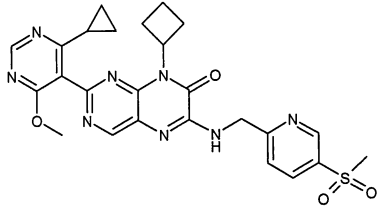
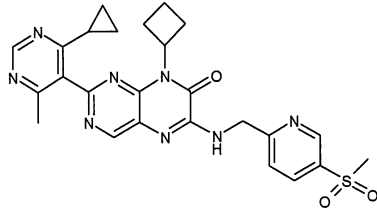
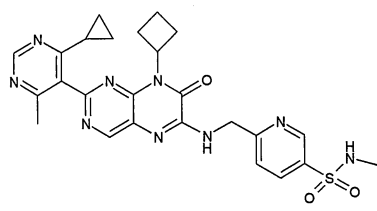
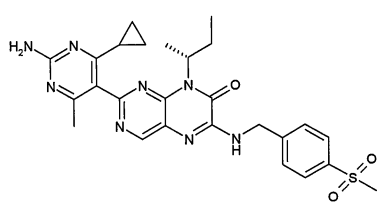
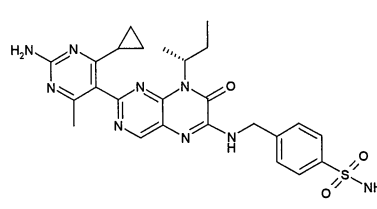
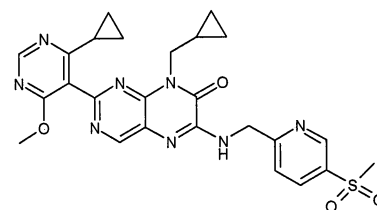
211		0,98	539,0		A
212		1,05	543,8		A
213		1,03	547,9		A
214		0,91	533,9		A
215		1,10	561,8		A
216		1,22	511,9		A

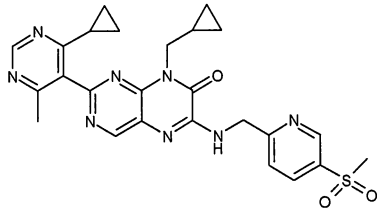
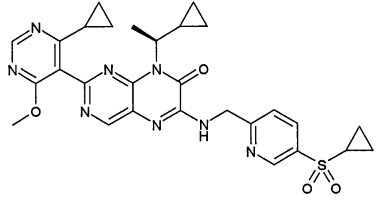
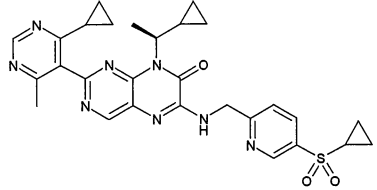
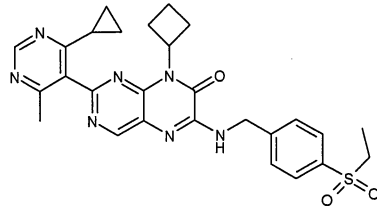
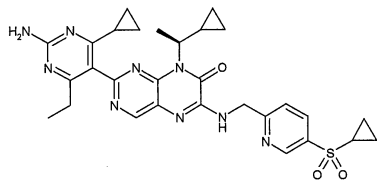
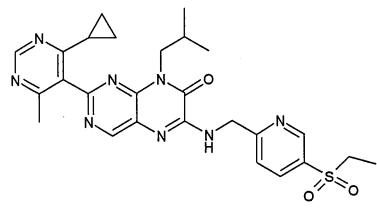
217		1,49	562,4		B
218		2,40	562,4		B
219		1,04	563,4		A
220		1,97	573,5		B
221		1,13	589,5		A
222		0,88	591,4		A

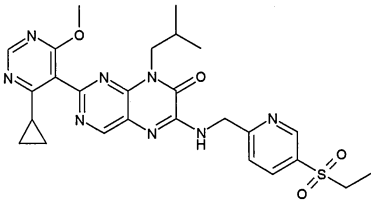
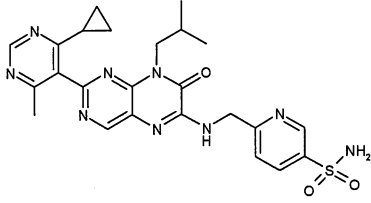
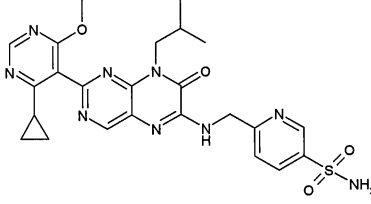
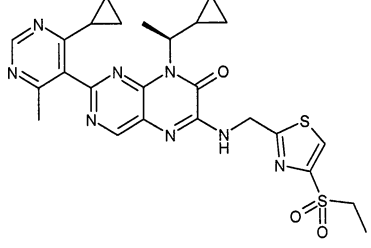
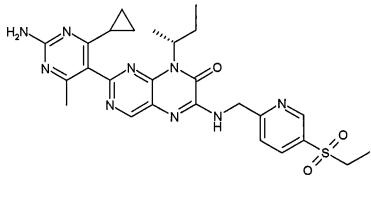
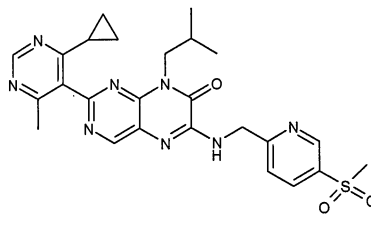
223		1,01	549,4		A
224		1,08	561,4		A
225		0,90	521,1		A
226		0,96	537,2		A
227		0,88	577,3		A
228		0,95	593,4		A

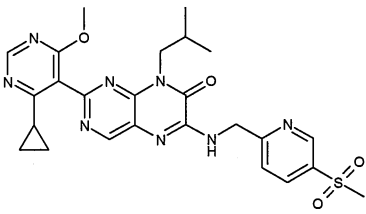
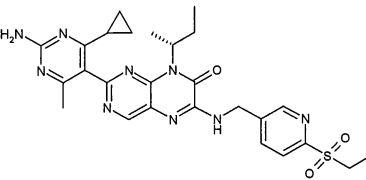
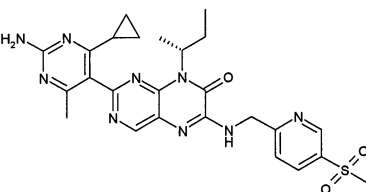
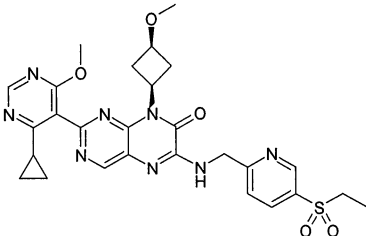
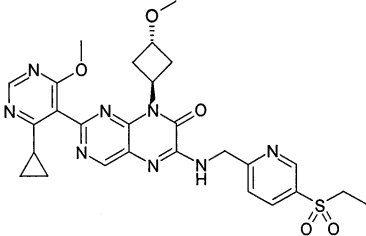
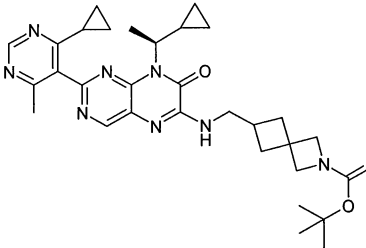
229		0,91	562,2		A
230		0,96	578,1		A
231		1,41	550,2		B
232		2,14	545		B
233		1,76	576		B
234		0,85	536,4		A

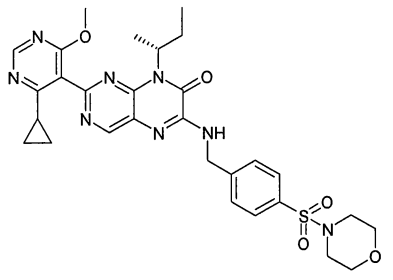
235		0,80	522,2		A
236		0,88	538,3		A
237		0,90	533,4		A
238		0,88	536,4		A
239		0,96	550,4		A
240		0,98	550,5		A

241		0,94	535,4		A
242		0,88	519,4		A
243		0,89	534,5		A
244		0,70	535,3		A
245		0,65	536,3		A
246		0,91	535,5		A

247		0,84	519,4		A
248		2,44	575,5		B
249		2,25	559,5		B
250		0,99	532,5		A
251		1,74	588,5		B
252		0,93	535,5		A

253		0,99	551,5		A
254		0,90	522,3		A
255		0,97	538,3		A
256		2,13	553,4		B
257		1,42	550,5		B
258		1,92	521,5		B

259		0,95	537,5		A
260		0,69	550,3		A
261		0,64	536,2		A
262		0,86	579,3		A
263		0,86	579,3		A
264		0,89	607,3		A

265		0,89	521,5	A
-----	---	------	-------	---

Bảng I cũng cung cấp số liệu hóa lý (tức là, thời gian lưu HPLC và số liệu phổ khối) cho tất cả các hợp chất được điều chế. Các phương pháp HPLC được xác định dưới đây trong phần ví dụ tổng hợp.

Sáng chế còn đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) với các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) – hoặc các muối dược dụng của chúng – làm thuốc chữa bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) – hoặc các muối dược dụng của chúng – để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) – hoặc các muối dược dụng của chúng – để sử dụng trong việc điều trị các bệnh tự miễn và các rối loạn dị ứng.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) – hoặc các muối dược dụng của chúng – để bào chế dược phẩm để điều trị các bệnh tự miễn và các rối loạn dị ứng.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả bộc lộ phương pháp điều trị các bệnh tự miễn và các rối loạn dị ứng bao gồm việc cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất có công thức (I) – hoặc một trong số các muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) – hoặc các muối dược dụng của chúng – tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc các chất mang thông thường.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp chung được mô tả dưới đây, các phương pháp này cũng tạo thành một phần của sáng chế.

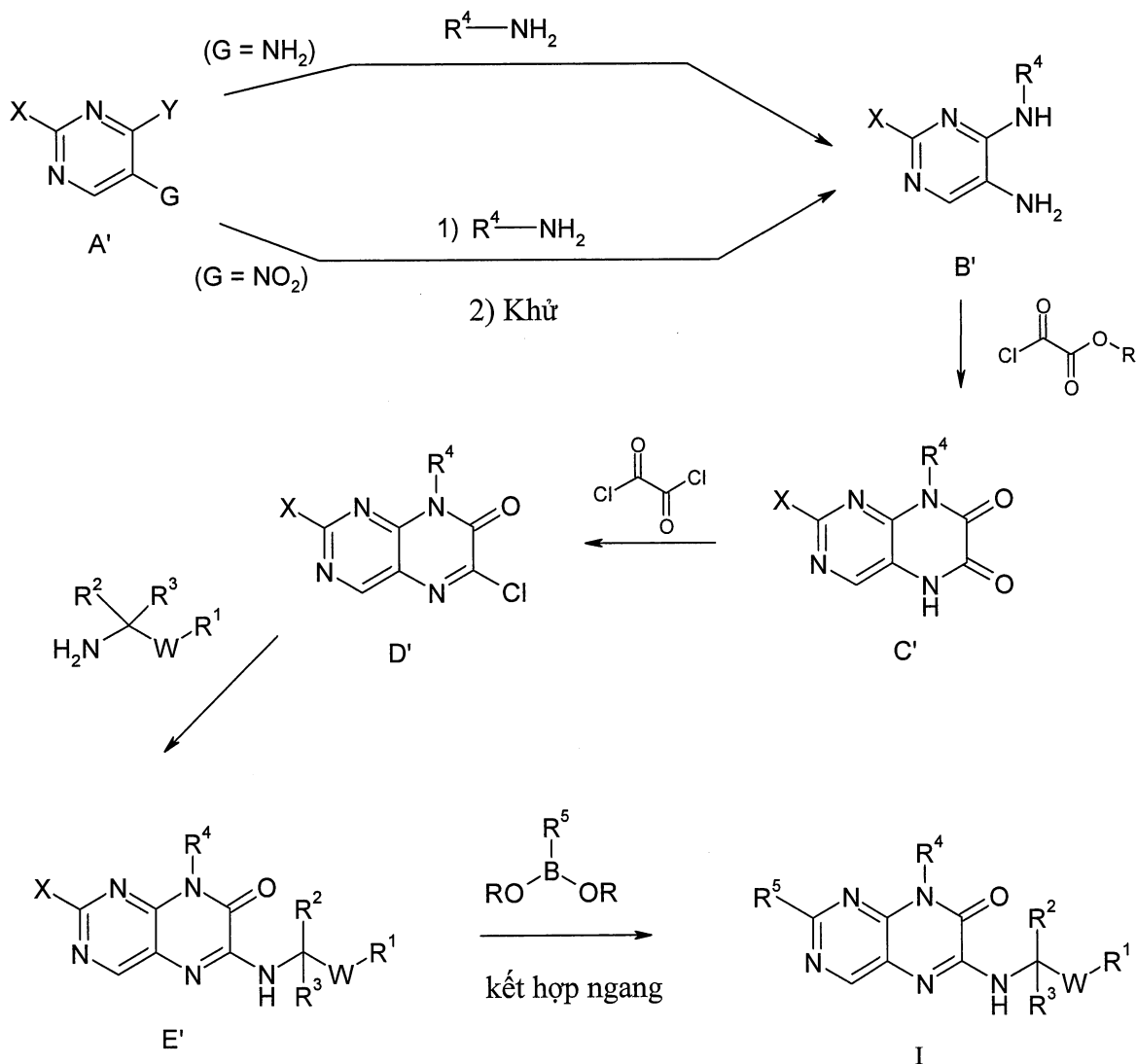
Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp, các ví dụ tổng hợp, các phương pháp đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến và các phương pháp được báo cáo trong tài liệu hóa học chuyên ngành. Trong các phương pháp tổng hợp và các ví dụ được mô tả trong bản mô tả này, các nhóm thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và W sẽ có nghĩa như được xác định trên đây trong phần mô tả chi tiết về các hợp chất có công thức I. Các phương pháp này, mà được mô tả trong bản mô tả này, được dự tính là phương án minh họa và nhằm cho phép thực hiện sáng chế mà không giới hạn phạm vi của đối tượng, các hợp chất được yêu cầu bảo hộ, và các ví dụ của sáng chế. Nếu việc điều chế các hợp chất ban đầu không được mô tả thì chúng có thể mua được trên thị trường, có thể được điều chế bằng cách tương tự như các hợp chất hoặc các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, hoặc được mô tả trong tài liệu hóa học chuyên ngành. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất trung gian amin có công thức $R^1-W-C(R^2)(R^3)-NH_2$ là có bán trên thị trường, có thể điều chế được theo các phương pháp chung hoặc theo các viện dẫn được mô tả trong patent Mỹ số US 7,879,873 và công bố đơn quốc tế số WO 2011/049917, hoặc có thể điều chế được bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hóa học chuyên ngành.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất trung gian A' theo Sơ đồ I.

Sơ đồ I



Như được minh họa trên Sơ đồ I, pyrimidin thích hợp có công thức A', trong đó G là NH₂, X là nhóm thích hợp cho các phản ứng kết hợp ngang qua trung gian paladi (ví dụ, I, Br, Cl, hoặc OSO₂CF₃), và Y là nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, Cl), có thể được phản ứng với amin hoặc muối amin thích hợp (ví dụ, muối hydroclorua) có công thức R⁴NH₂ như isopropyl amin với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, *i*-Pr₂EtN, hoặc Et₃N) trong dung môi thích hợp (ví dụ, *n*-butanol) và trong các điều kiện phản ứng thích hợp như nhiệt độ phù hợp (ví dụ, khoảng 120°C) để tạo ra hợp chất có công thức B'. Cách khác, pyrimidin có công thức A' nêu trên trong đó G là tiền chất tổng hợp thích hợp cho NH₂ (ví dụ, nhóm nitro) có thể được phản ứng với amin hoặc muối amin thích hợp (ví dụ, muối hydroclorua) có công thức R⁴NH₂ như 1-metyl xyclopropylamin với sự có mặt của chất phản ứng và dung môi thích hợp (ví dụ, lần lượt, *i*-Pr₂EtN và THF), và trong các điều kiện phản ứng thích hợp như nhiệt độ phù hợp (ví dụ, khoảng -78°C đến khoảng 25°C) để tạo ra hợp chất trung gian, chất này có thể được chuyển hóa thành

hợp chất có công thức B' dựa vào phản ứng tiếp với các chất phản ứng thích hợp (ví dụ, nhóm NO_2 có thể được khử bằng chất phản ứng thích hợp như SnCl_2). Việc chọn amin có công thức R^4NH_2 và pyrimidin có công thức A' thích hợp cho phản ứng nêu trên bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể được dựa trên các tiêu chuẩn như bản chất không gian và điện tử của amin và pyrimidin. Diaminopyrimidin có công thức B' có thể được phản ứng với chất phản ứng thích hợp như este etyl clo-oxo-axetat trong dung môi thích hợp (ví dụ, axeton) và với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, K_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức C'. Hợp chất dicarbonyl có công thức C' có thể được cho phản ứng với chất phản ứng dehydroclo hóa thích hợp như oxalyl clorua với sự có mặt của chất phụ gia thích hợp (ví dụ, lượng có tính xúc tác của DMF) trong dung môi thích hợp (ví dụ, CH_2Cl_2), và trong các điều kiện phản ứng thích hợp như nhiệt độ phù hợp (ví dụ, khoảng nhiệt độ môi trường) để tạo ra hợp chất có công thức D'. Clo-pteridinon có công thức D' có thể được phản ứng với amin hoặc muối amin thích hợp có công thức $\text{R}^1\text{-W-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-NH}_2$ như 4-etansulfonyl benzyl amin với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, Et_3N) trong dung môi thích hợp (ví dụ, THF) và trong các điều kiện thích hợp như nhiệt độ phù hợp (ví dụ, khoảng nhiệt độ môi trường) để tạo ra hợp chất có công thức E'. Pyrimidin có công thức E' có thể được gia nhiệt với đối tác kết hợp ngang thích hợp (ví dụ, axit boronic) và bazơ thích hợp (ví dụ, K_3PO_4), trong dung môi thích hợp (ví dụ, 1,4-dioxan), với sự có mặt của chất xúc tác kết hợp ngang thích hợp (ví dụ, Pd(dppf)Cl_2), trong các điều kiện phản ứng thích hợp như khí quyển thích hợp (ví dụ, argon) và ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, khoảng 100°C) để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không giới hạn minh họa việc điều chế các hợp chất theo sáng chế được cung cấp dưới đây. Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đưa ra trong mục Các ví dụ tổng hợp. Các hợp chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, tái kết tinh và/hoặc HPLC pha đảo (RHPLC). Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể thu được bằng cách phân giải các sản phẩm raxemic bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng. Các phương pháp tinh chế RHPLC sử dụng bất kỳ từ 0 đến 100% axetonitril trong nước chứa axit formic 0,1% hoặc TFA 0,1% và sử dụng một trong số các cột dưới đây:

- a) Cột Waters Sunfire OBD C18 5 μ M 30x150mm
- b) Cột Waters XBridge OBD C18 5 μ M 30x150mm
- c) Cột Waters ODB C8 5 μ M 19x150mm
- d) Cột Waters Atlantis ODB C18 5 μ M 19x50mm
- e) Cột Waters Atlantis T3 OBD 5 μ M 30x100 mm
- f) Cột Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ M 30x100mm

Các phương pháp HPLC:

Phương pháp phân tích LC/MS A:

Cột: Cột Waters BEH 2,1x50mm C18 1,7 μ m

Gradient:

Thời gian (phút)	Axit Formic 0,05% trong nước	Axit Formic 0,05% trong ACN	Tốc độ dòng (mL/phút)
0	90	10	0,8
1,19	0	100	0,8
1,77	0	100	0,8

Phương pháp phân tích LC/MS B:

Cột: Cột Waters BEH 2,1x50mm C18 1,7 μ m

Gradient:

Thời gian (phút)	Axit Formic 0,05% trong nước	Axit Formic 0,05% trong ACN	Tốc độ dòng (mL/phút)
0	90	10	0,8
4,45	0	100	0,8
4,58	0	100	0,8

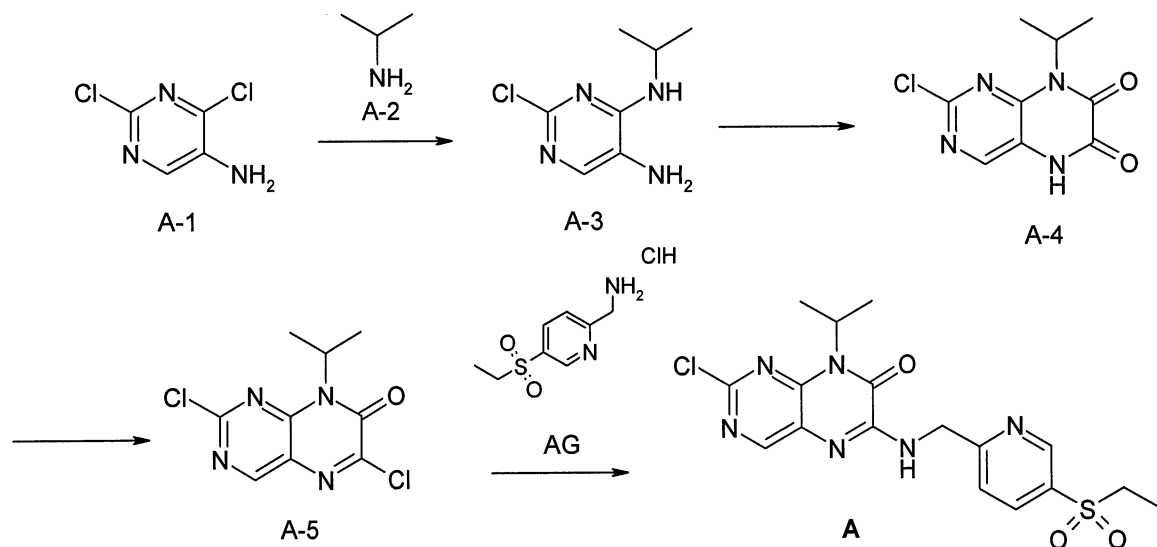
Danh sách các chữ viết tắt được sử dụng trong các ví dụ tổng hợp:

Ac	Axetyl
ACN	Axetonitril
AcOH	Axit axetic
AIBN	Azobisisobutyronitril
aq	chứa nước
Bu	Butyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyl dicarbonat
dba	Dibenzylidenaxeton
DCM	Diclometan
DMA	<i>N,N</i> -dimetylaxetamit
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DME	1,2-Dimetoxyetan
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetylformamit
dppe	(Diphenylphosphin)etan

dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
ee	Lượng dư chất đồng phân đối ảnh
ES+	Ion hóa phun điện tử chế độ dương (Electron spray positive ionization)
Et	etyl
EtOAc	etyl axetat
EtOH	Etanol
Josiphos	(S)-1-[(R _p)- 2- (Dixyclohexylphosphino)feroxeyl]etyl-di-t-butylphosphin
giờ	(nhiều) giờ
HPLC	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
<i>i</i>	Iso
LC	Sắc ký lỏng
Me	Metyl
MeOH	Metanol
min	Phút
MPLC	Sắc ký lỏng áp suất trung bình (Medium Pressure Liquid Chromatography)
MS	Phổ khối (Mass spectrometry)
NBS	<i>N</i> -Bromo-succinimit
NCS	<i>N</i> -Clo-succinimit
NMP	<i>N</i> -Metylpyrolidinon
Oxone	Kali peroxymonosulfat
Pd/C	Paladi trên cacbon
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylphosphin
Pr	Propyl
RaNi	Niken Raney
RT	Thời gian lưu (trong HPLC)
rt	Nhiệt độ môi trường
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography)
t	bậc ba
<i>tert</i>	bậc ba
Tf	Triflat
TBAF	Tetrabutylamoni florua
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
Xanphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten

Phương pháp 1:

Tổng hợp hợp chất trung gian A



Bổ sung hợp chất A-2 (10,80g, 18,18mmol), sau đó là DIEA (6,46mL, 36,58mmol) vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất A-1 (3,00g, 18,18mmol) trong *n*-butanol (10mL). Khuấy hỗn hợp này trong 17 giờ ở 120°C. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước, sau đó rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ này được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất A-3.

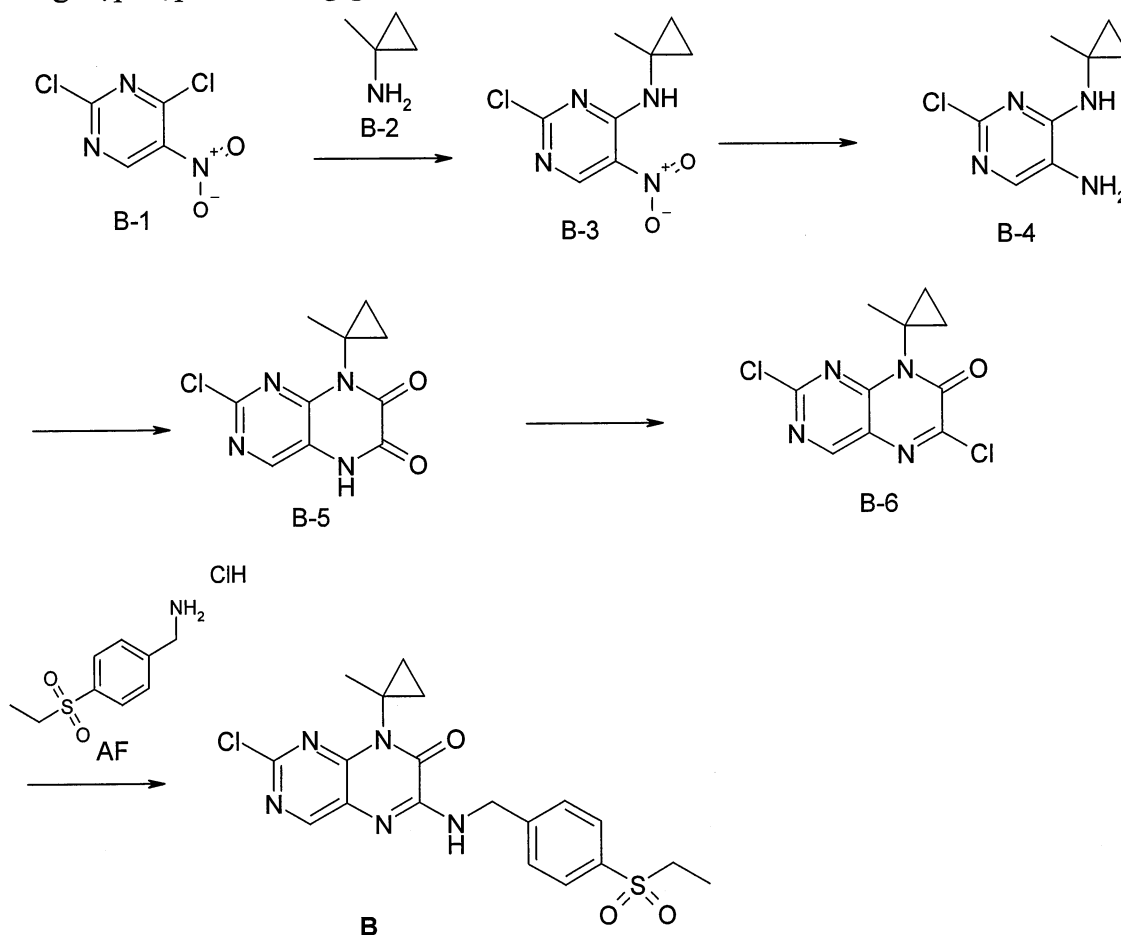
Bổ sung ethyl clooxoacetat (0,88g, 6,43mmol) sau đó là K_2CO_3 (1,85g, 13,39mmol) vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất A-3 (1,00g, 5,00mmol) trong axeton (100mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và tách kết tủa rắn để thu được hợp chất A-4.

Bổ sung oxalyl clorua (1mL) sau đó là 5 giọt DMF vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất A-4 (1,14g, 5,00mmol) trong CH₂Cl₂ (250mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó cô hỗn hợp này ở áp suất giảm để thu được hợp chất A-5.

Bổ sung TEA (0,16mL, 1,16mmol) (hoặc DIEA), sau đó là hợp chất AG (91mg, 0,38mmol) vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất A-5 (0,1g, 0,39mmol) trong THF (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Chấm dứt phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết các chất hữu cơ bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian A. MS (ES⁺): *m/z* 423,0 [M+H]⁺.

Phương pháp 2:

Tổng hợp hợp chất trung gian B



Bổ sung DIEA (3,29mL, 18,59mmol) vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất B-1 (1,80g, 9,30mmol) và hợp chất B-2 (1,00g, 9,30mmol) trong THF (10mL) ở -78°C và

để ẩm từ từ hỗn hợp phản ứng đến 25°C. Loại các chất dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tái hòa tan sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O. Lớp hữu cơ được tách ra và rửa thêm hai lần nữa bằng H₂O. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất B-3.

Bổ sung SnCl₂ (1,48g, 7,79mmol) vào dung dịch chứa hợp chất B-3 (1,78g, 7,79mmol) trong EtOH (50mL) và gia nhiệt hỗn hợp này để hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được rót trên đá. Dung dịch này được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 1N để điều chỉnh độ pH đến khoảng 9 sau đó lọc qua đệm lọc diatomit. Pha hữu cơ được tách ra và rửa bằng H₂O sau đó rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất B-4.

Là quy trình khác để khử nitropyrimidin thành amino pyrimidin tương ứng, quy trình chung dưới đây đã sử dụng các hợp chất trung gian tương tự: Bổ sung RaNi xúc tác vào dung dịch chứa nitropyrimidin trong EtOH. Bình phản ứng được tạo chân không và làm sạch bằng N₂(khí), sau đó được tạo chân không và nạp khí H₂(khí). Duy trì phản ứng trong khí quyển H₂(khí) trong 15 giờ. Bình được tạo chân không và làm sạch bằng N₂(khí). Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm lọc diatomit để loại bỏ chất xúc tác Ni và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được aminopyrimidin tương ứng.

Bổ sung K₂CO₃ (0,70g, 5,06mmol), sau đó là etyl clooxoacetat (0,27mL, 2,43mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất B-4 (0,40g, 2,01mmol) trong axeton (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng, tái hòa tan trong H₂O và chiết bằng EtOAc. Pha nước được tách và chiết thêm hai lần nữa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô để thu được hợp chất B-5.

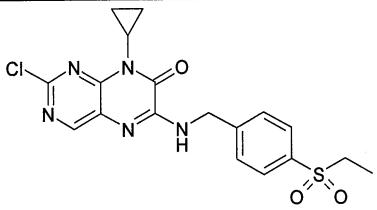
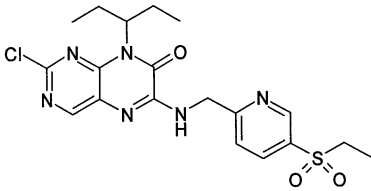
Bổ sung oxalyl clorua (0,47mL, 5,54mmol), sau đó là 5 giọt DMF vào dung dịch chứa hợp chất B-5 (0,70g, 2,77mmol) trong CH₂Cl₂ (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở

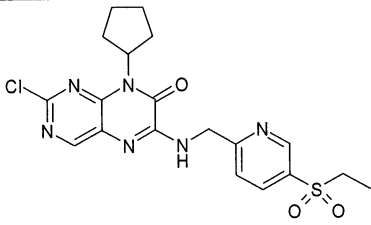
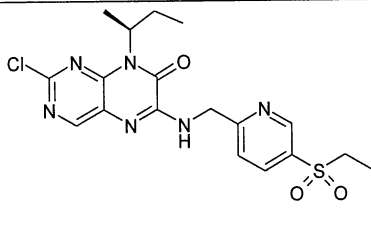
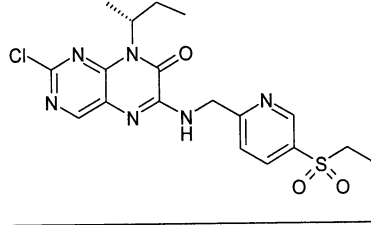
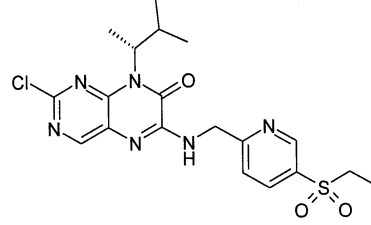
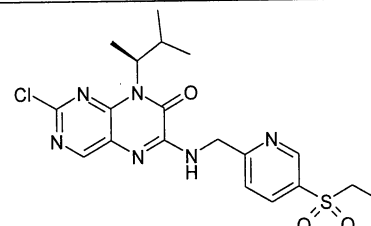
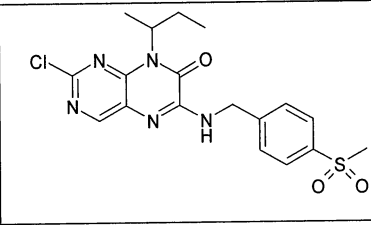
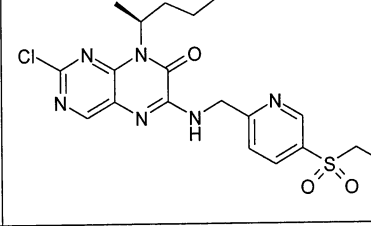
nhệt độ môi trường trong 18 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tái hòa tan trong DCM và rót vào H₂O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất B-6.

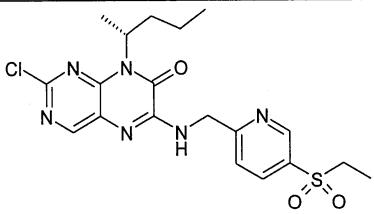
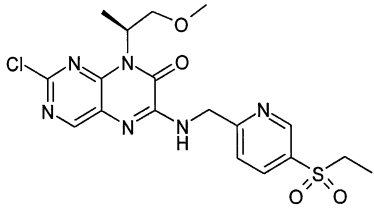
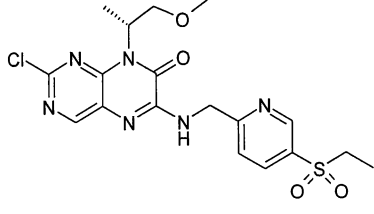
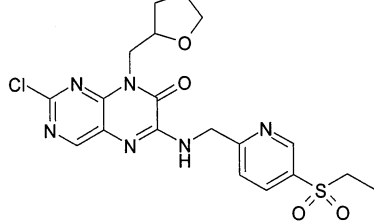
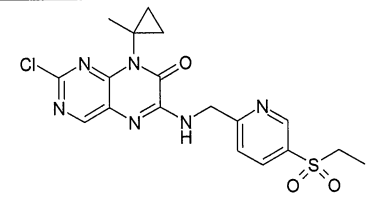
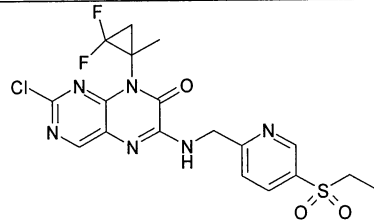
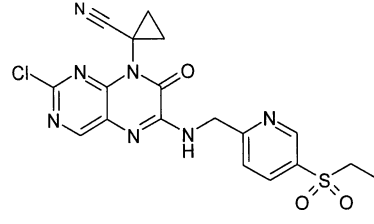
Bổ sung DIEA (1,07mL, 6,12mmol), sau đó là hợp chất AF (0,72g, 3,06mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất B-6 (0,83g, 3,06mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, cần thô được tái tạo huyền phù trong DCM và rót vào H₂O. Pha nước được tách và chiết thêm hai lần nữa bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian B. MS (ES⁺): *m/z* 434,1 [M+H]⁺.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự:

Lưu ý: Như được mô tả trong phương pháp 34, các hợp chất trung gian este etyl oxalamat được tạo ra từ các phản ứng của hợp chất A-3 (Phương pháp 1) và hợp chất B-4 (Phương pháp 2) với etyl clooxoaxetat có thể được tách và gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, 130°C) với bazơ thích hợp, như TEA, trong dung môi thích hợp, như EtOH, để lần lượt tạo ra các hợp chất trung gian A-3 và B-5 tương ứng.)

Hợp chất trung gian	Công thức cấu trúc	Phương pháp tổng hợp	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
C		1	420,1
D		1	451,2

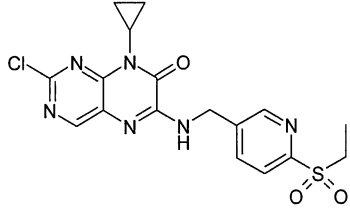
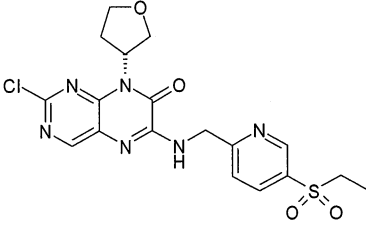
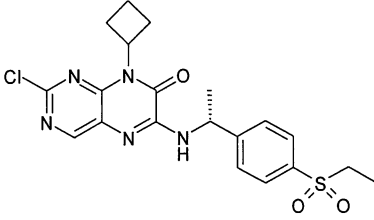
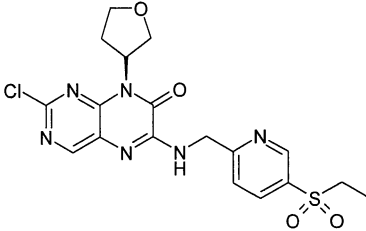
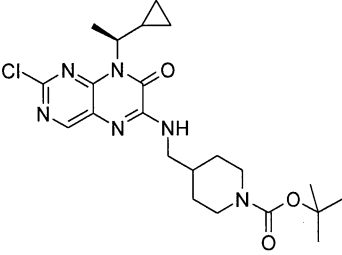
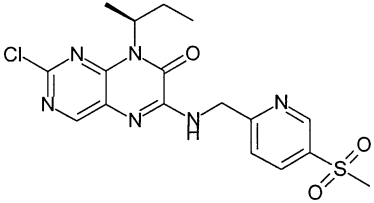
E		2	449,3
F		1	437,2
G		1	437,2
H		1	451,2
I		1	451,2
J		1	422,5
K		2	451,1

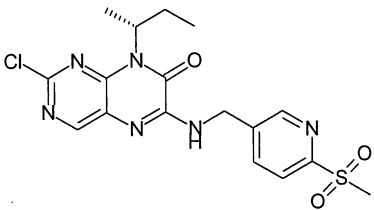
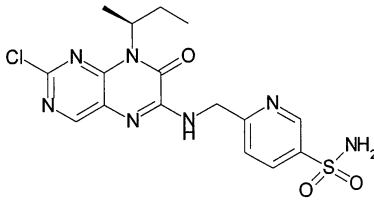
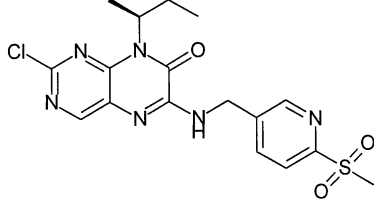
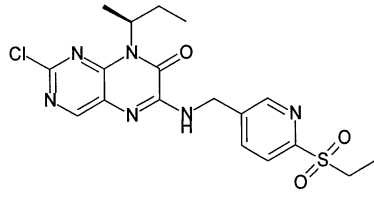
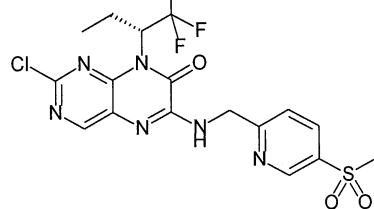
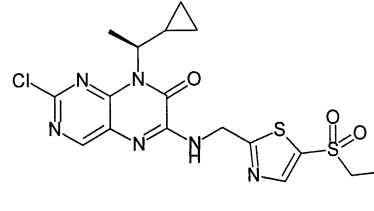
L		2	451,1
M		1	453,2
N		1	453,2
O		1	465,2
P		2	435,2
Q		2	471,1
R		2	466,2

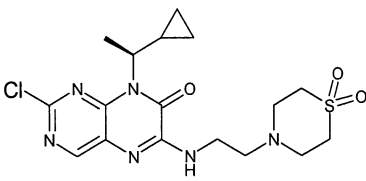
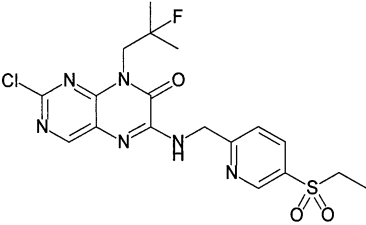
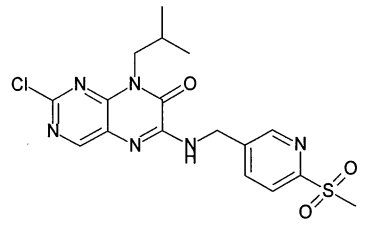
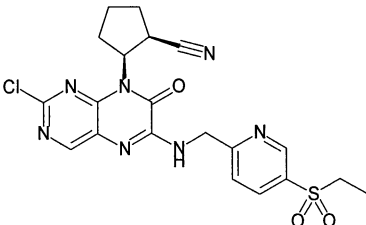
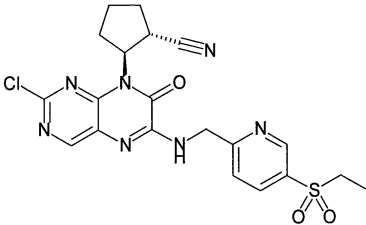
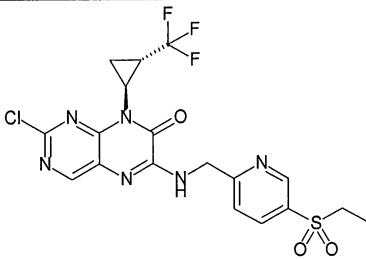
S		1	409,1
T		1	434,9
U		2	477,0
V		2	476,9
W		2	449,1
X		1	451,9
Y		1	449,9

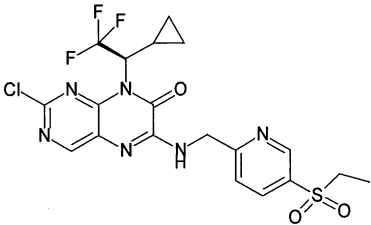
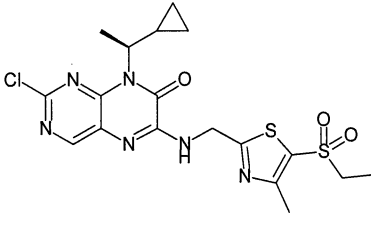
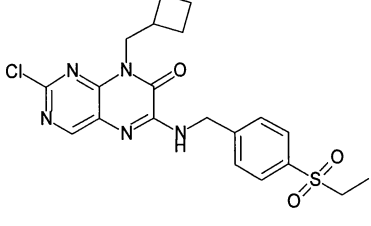
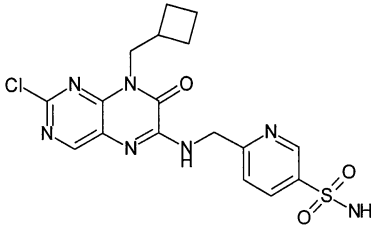
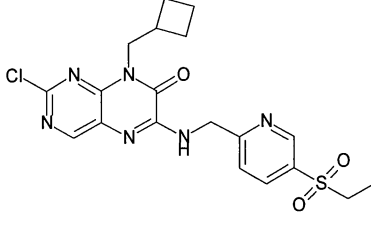
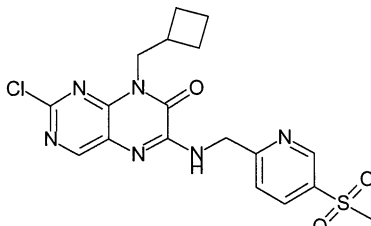
Z		1	448,9
AA		1	449,0
BB		1	449,9
CC		1	455,0
DD		1	449,9
EE		1	435,9
FF		1	447,9

GG		1	457,1
HH		1	434,9
II		1	406,0
JJ		1	421,0
KK		1	451,2
LL		1	423,1

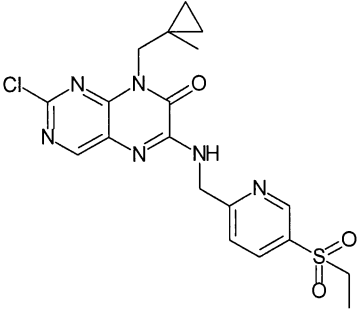
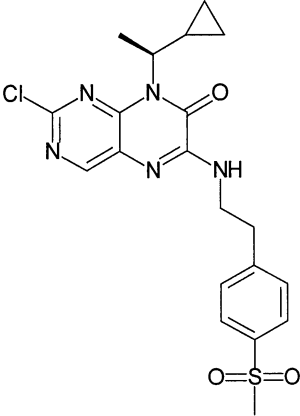
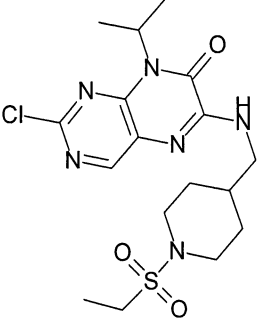
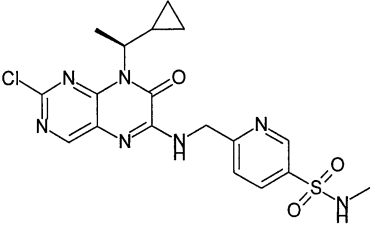
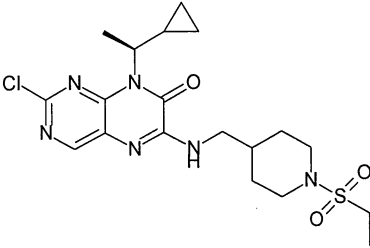
MM		1	421,0
NN		1	451,0
OO		1	447,9
PP		1	451,0
QQ		1	463,0
RR		1	423,3

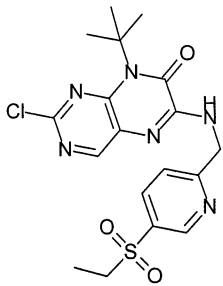
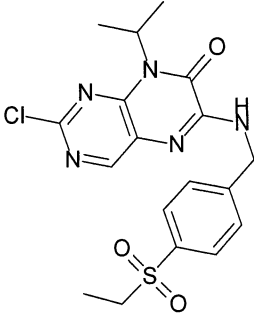
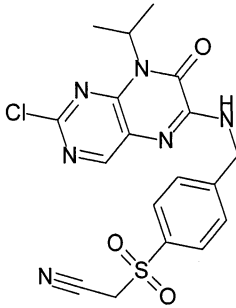
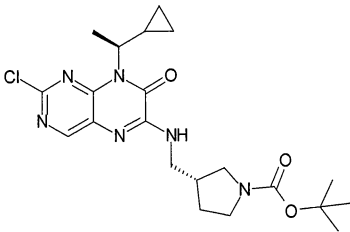
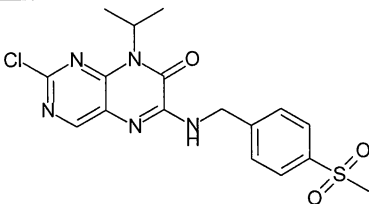
SS		1	423,3
TT		1	424,3
UU		1	423,3
VV		1	437,3
WW		2	491,3
XX		1	455,3

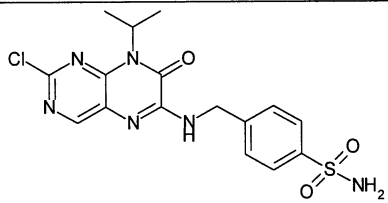
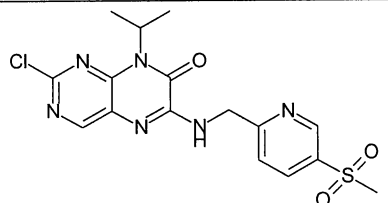
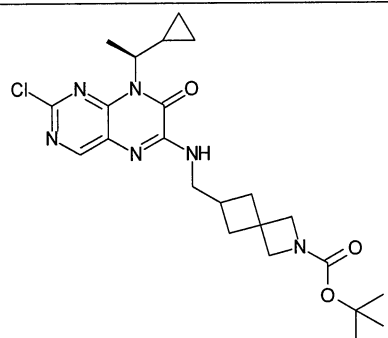
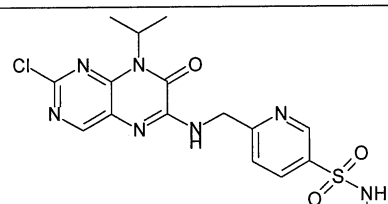
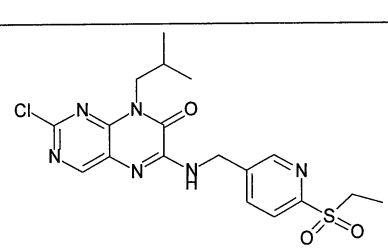
YY		2	427,3
ZZ		1	455,4
AAA		1	423,3
BBB		1	474,1
CCC		1	474,1
DDD		2	489,1

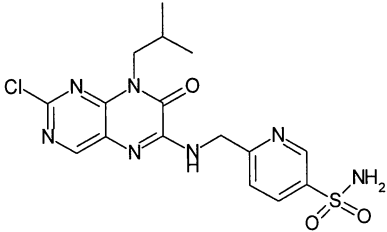
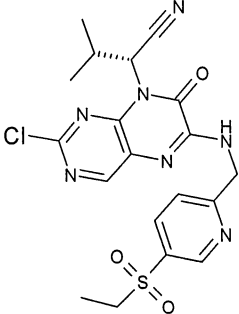
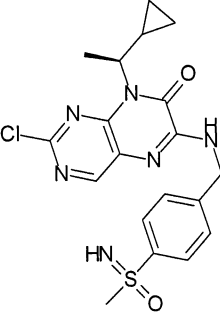
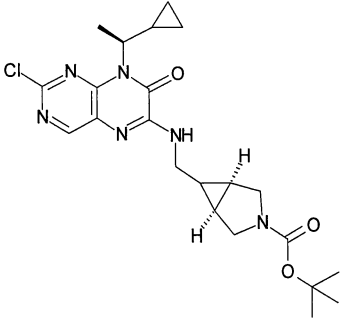
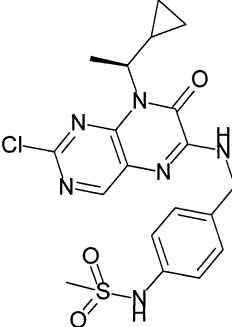
EEE		2	503,3
FFF		1	469,3
GGG		1	448,1
HHH		1	436,3
III		1	449,3
JJJ		1	435,3

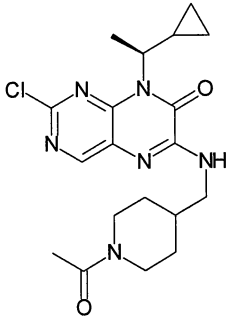
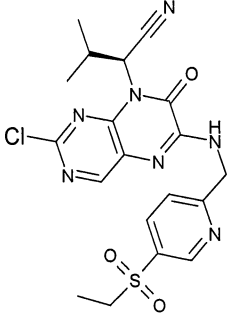
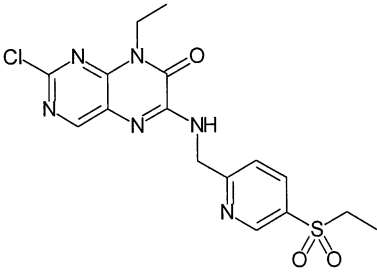
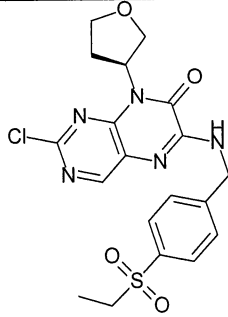
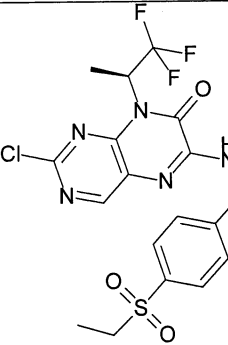
KKK		1	463,1
LLL		1	435,2
MMM		1	448,9
NNN		1	435,2
OOO		1	434,9

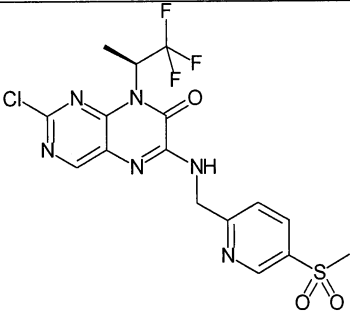
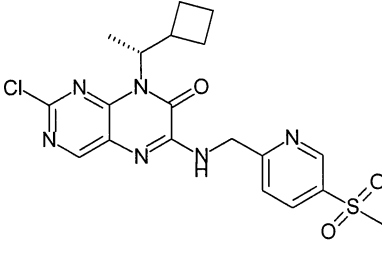
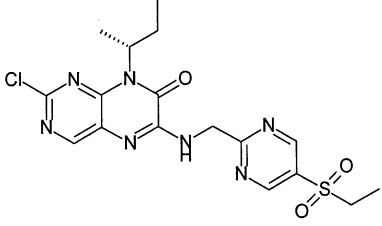
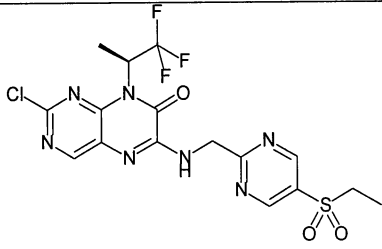
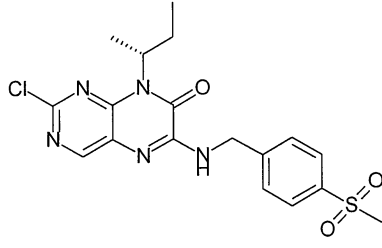
PPP		1	449,2
QQQ		1	448,2
RRR		1	429,0
SSS		1	450,0
TTT		1	441,2

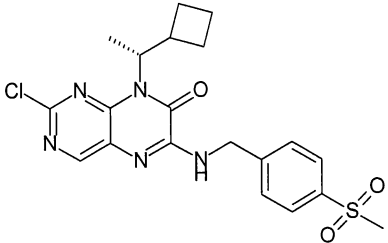
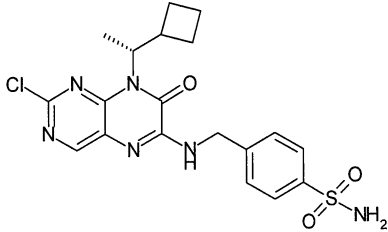
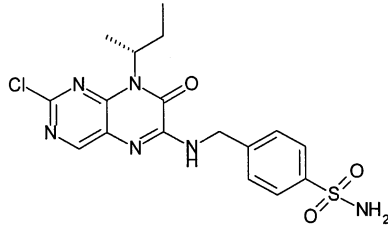
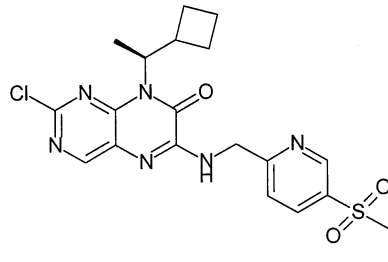
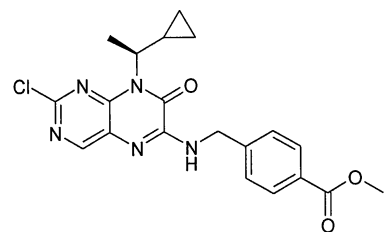
UUU		1	436,9
VVV		1	422,0
WWW		1	432,9
XXX		1	449,0
YYY		1	407,8

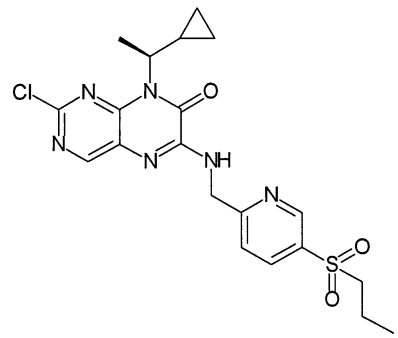
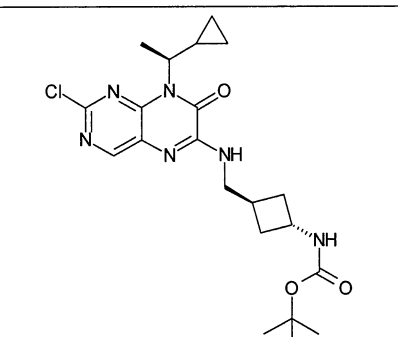
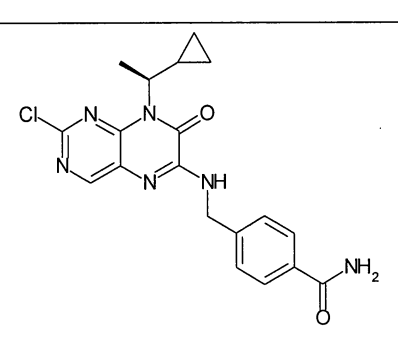
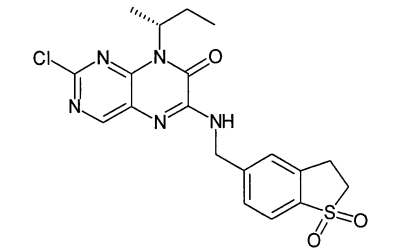
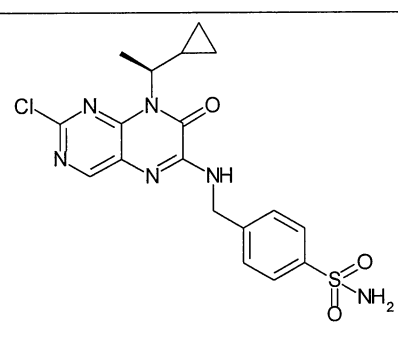
ZZZ	 <chem>CC1=C(Cl)N=CN=C2C(=O)N(C)C(=N2)NCc3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem>	1	408,8
AAAA	 <chem>CC1=C(Cl)N=CN=C2C(=O)N(C)C(=N2)NCc3cc(S(=O)(=O)N)ncn3</chem>	1	408,9
BBBB	 <chem>CC1=C(Cl)N=CN=C2C(=O)N(C)C(=N2)NCc3c4c(ccc3N(C)C(=O)O4)C5CC5</chem>	1	475,0
CCCC	 <chem>CC1=C(Cl)N=CN=C2C(=O)N(C)C(=N2)NCc3cc(S(=O)(=O)N)ncn3</chem>	1	423,9
DDDD	 <chem>CC1=C(Cl)N=CN=C2C(=O)N(C)C(=N2)NCc3cc(S(=O)(=O)N)ncn3</chem>	1	436,9

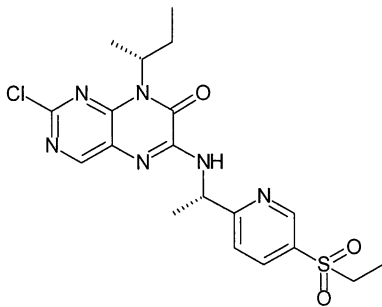
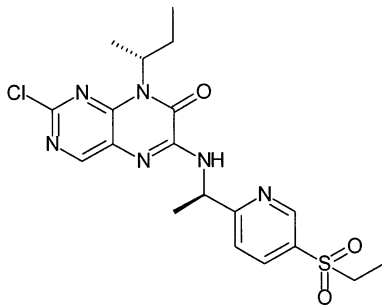
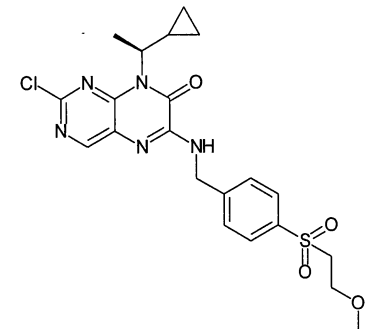
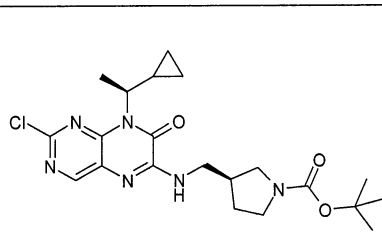
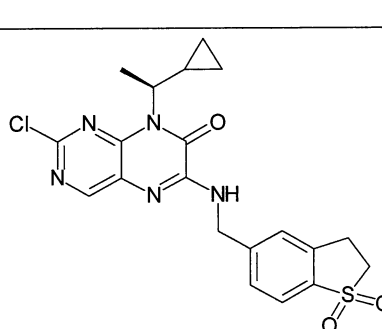
EEEE		1	424,3
FFFF		2	461,9
GGGG		1	433,0
HHHH		1	461,0
IIII		1	448,9

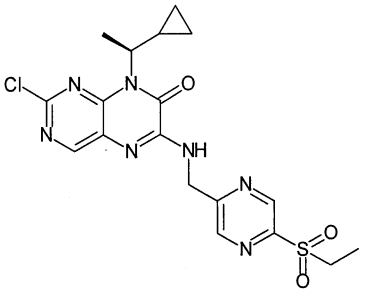
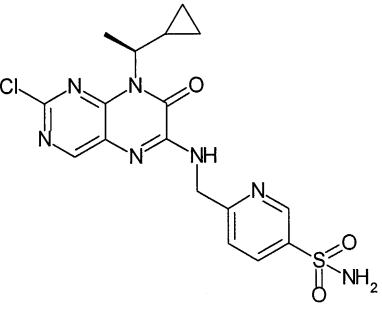
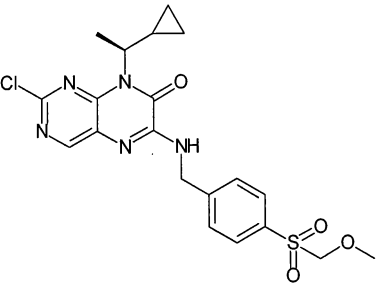
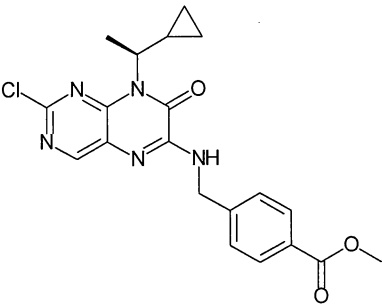
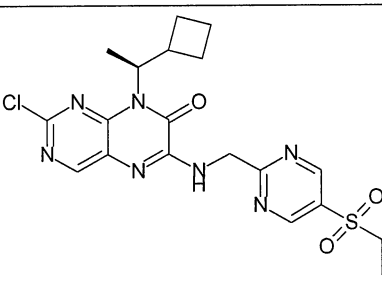
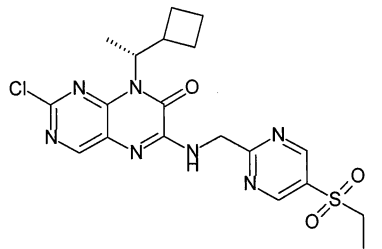
JJJJ		1	405,0
KKKK		2	461,9
LLLL		1	409,2
MMMM		1	449,9
NNNN		2	475,9

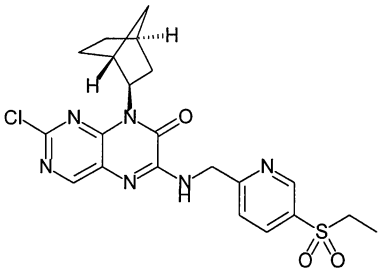
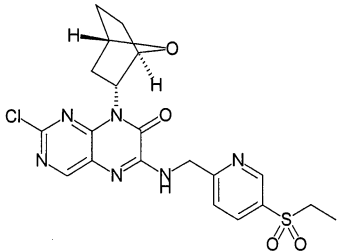
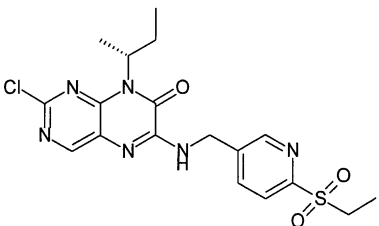
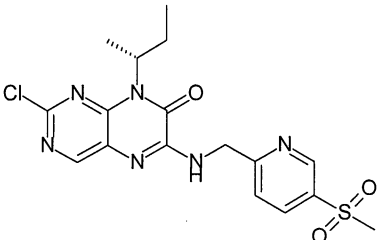
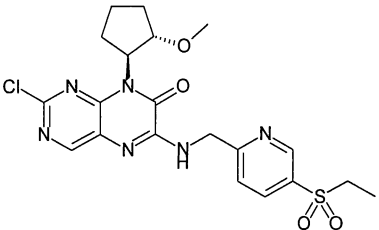
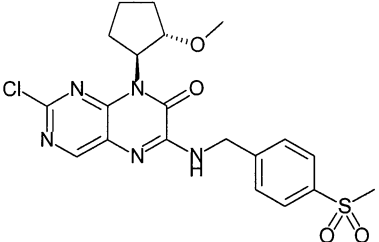
OOOO		2	463,2
PPPP		1	463,2
QQQQ		1	438,1
RRRR		2	477,9
SSSS		1	422,1

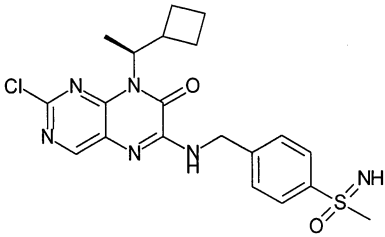
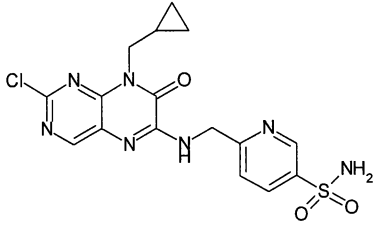
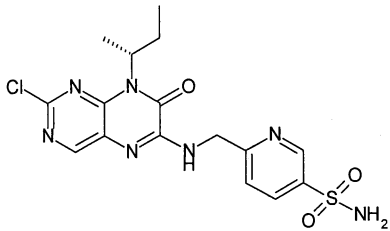
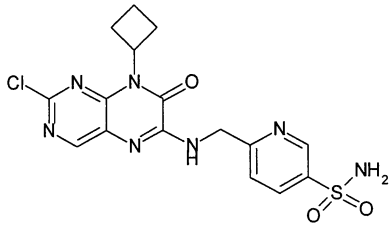
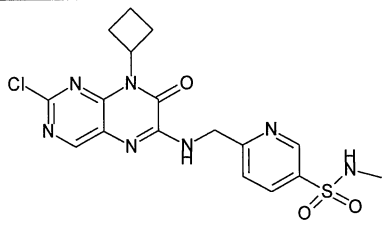
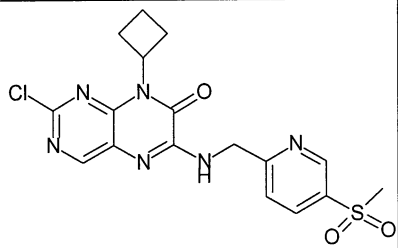
TTTT		1	448,2
UUUU		1	449,2
VVVV		1	423,1
WWWW		1	463,2
XXXX		1	414,0

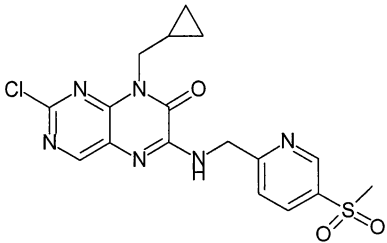
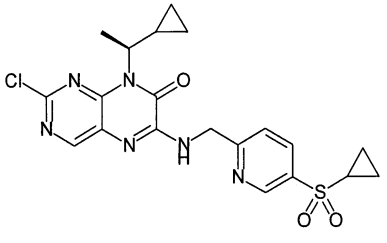
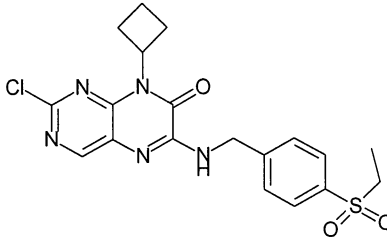
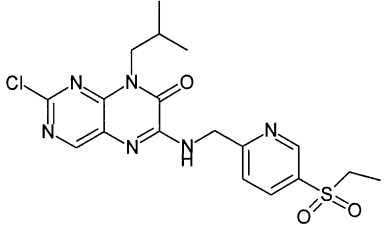
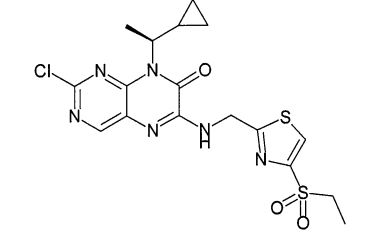
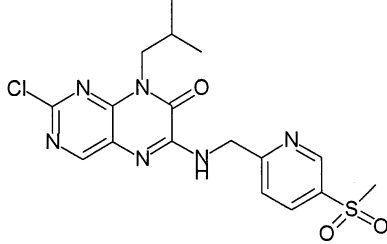
YYYYY		1	463,2
ZZZZZ		1	449,3
AAAAA		1	399,3
BBBBB		1	433,9
CCCCC		1	435,9

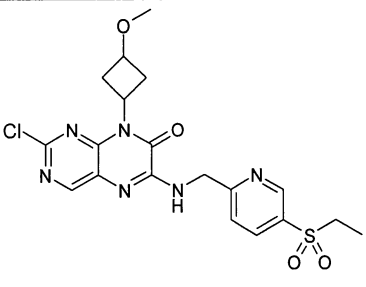
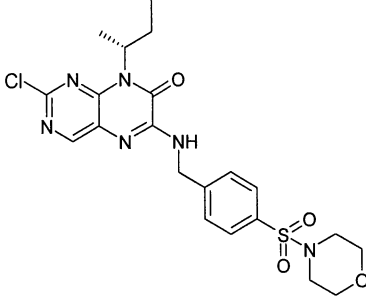
DDDDD		1	451,0
EEEEEE		1	451,0
FFFFFF		1	477,9
GGGGG		1	449,0
HHHHH		1	446,0

IIII		1	450,0
JJJJ		1	435,9
KKKK		1	464,0
LLLL		1	414,0
MMMM		1	464,3
NNNN		1	464,3

OOOOO		1	475,2
PPPPP		1	477,3
QQQQQ		1	437,2
RRRRR		1	423,2
SSSSS		1	479,3
TTTTT		1	464,1

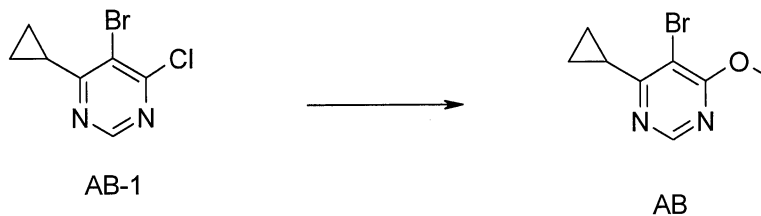
UUUUU		1	447,3
VVVVV		1	422,2
WWWWW		1	424,1
XXXXX		1	422,2
YYYYY		1	436,3
ZZZZZ		1	421,2

AAAAAA		1	421,2
BBBBBB		1	461,3
CCCCCC		1	434,3
DDDDDD		1	437,3
EEEEEE		1	455,3
FFFFFF		1	423,3

GGGGGG		1	465,1
HHHHHH		1	493,2

Phương pháp 3:

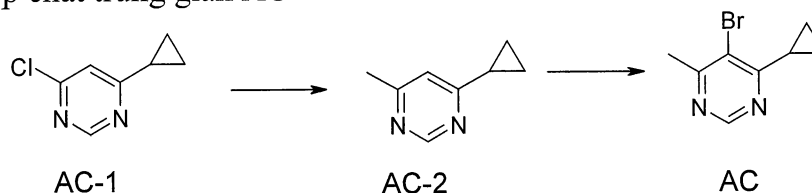
Tổng hợp hợp chất trung gian AB



Bổ sung NaOMe (208mg, 3,86mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AB-1 (300mg, 1,29mmol) trong MeOH khan (15mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Lọc và cô dung dịch này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian AB. MS (ES⁺): m/z 230,8 [M+H]⁺.

Phương pháp 4:

Tổng hợp hợp chất trung gian AC

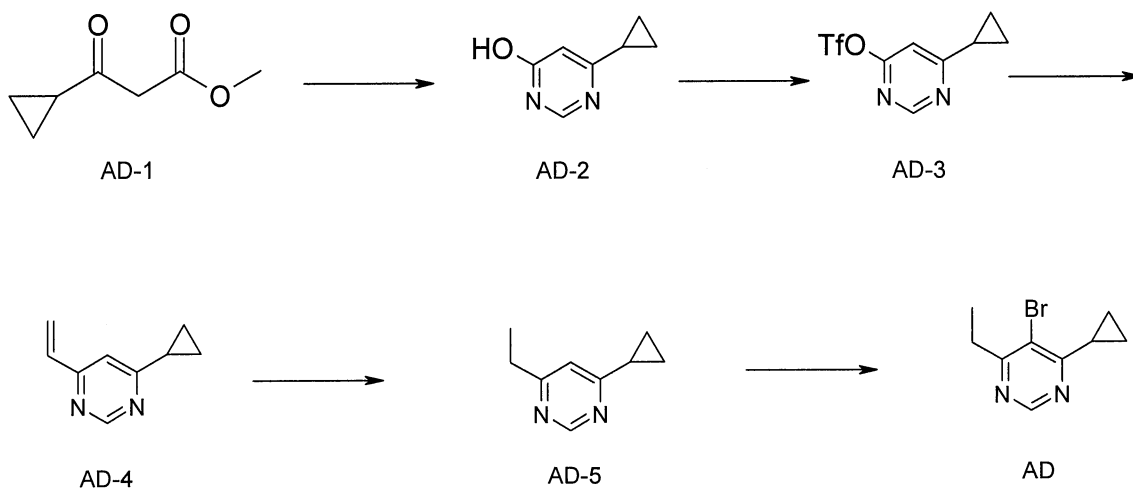


Bổ sung diclopaladi 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin (73mg, 0,10mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AC-1 (320mg, 2,07mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (520mg, 4,14mmol), và nước Na₂CO₃ (2M, 3,1mL, 6,21mmol) trong dioxan (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 130°C trong 40 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (5mL), lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AC-2.

Bổ sung Br₂ (432mg, 2,71mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AC-2 (363mg, 2,71mmol) trong EtOH (10mL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Cô dung dịch thu được và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để tạo ra hợp chất trung gian AC. MS (ES⁺): *m/z* 214,3 [M+H]⁺.

Phương pháp 5:

Tổng hợp hợp chất trung gian AD



Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AD-1 (100,0g, 0,70mol), formamidin axetat (146g, 1,4mol) và NaOMe (266,0g, 4,9mol) trong MeOH (2L) ở 16°C trong 2 ngày. Trung hòa hỗn hợp phản ứng đến độ pH bằng 7 bằng axit axetic và lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để tạo ra hợp chất AD-2.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa TiF_4 (164,2g, 0,58mol) trong DCM (500mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AD-2 (66,0g, 0,48mol) và TEA (145,1g, 1,44mol) trong DCM (1,5 L) ở 0°C , và khuấy trong 3 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung H_2O (200mL) và chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3 x 500mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước NaHCO_3 bão hòa, làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AD-3.

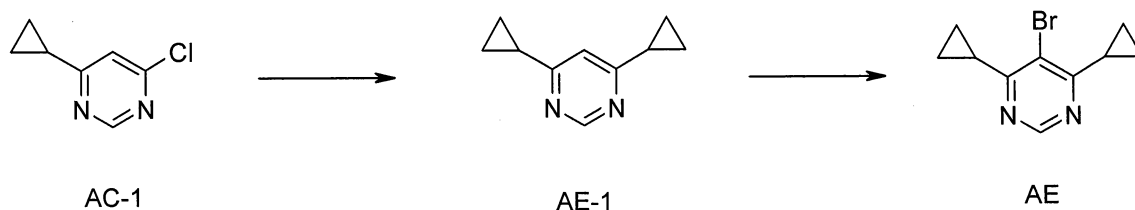
Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AD-3 (17,0g, 0,06mol), pinacoleste của axit vinylboronic (29,3g, 0,09mol), K_2CO_3 (26,3g, 0,19mol), Ag_2O (1,7g, 10% trọng lượng) và Pd(dppf)Cl_2 (1,7g, 10% trọng lượng) trong THF khan (400mL) trong điều kiện hồi lưu trong khí quyển N_2 trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để tạo ra hợp chất AD-4.

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AD-4 (27,3g, 0,28mol) và RaNi (30,0g, 10% trọng lượng) trong EtOH (500mL) trong khí quyển H_2 trong 16 giờ. Làm sạch bình phản ứng bằng N_2 và lọc hỗn hợp thu được. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất AD-5 thu được (19,6 g) được sử dụng trực tiếp.

Bổ sung Br_2 (52,9g, 0,33mol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AD-5 (19,6g, 0,13mol) trong EtOH (300mL) ở -10°C . Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% và kiểm tra hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 10% để điều chỉnh độ pH đến khoảng 8. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 200mL). Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất trung gian AD. MS (ES⁺): m/z 228,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 6:

Tổng hợp hợp chất trung gian AE

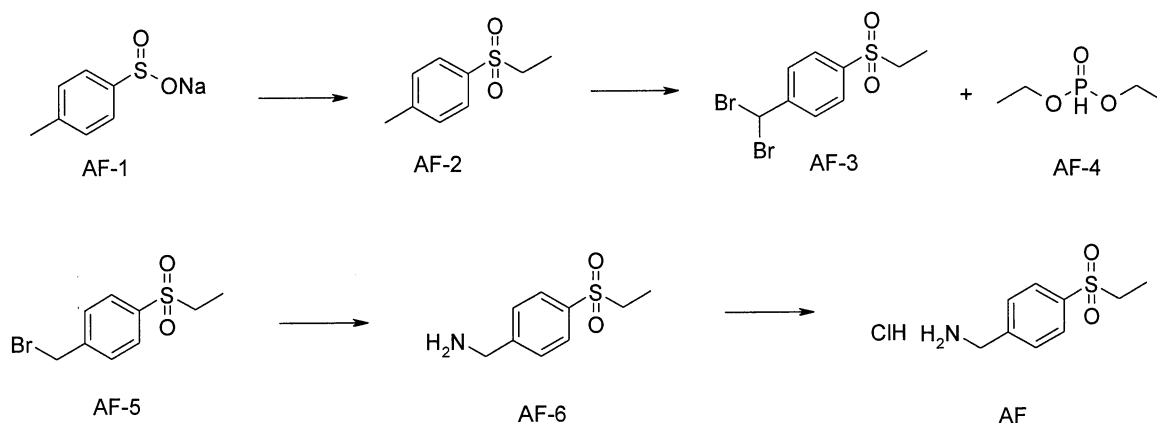


Bổ sung bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (572,5mg, 0,81mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AC-1 (2,50g, 16,17mmol), axit xyclopropylboronic (4,17g, 48,51mmol) và dung dịch nước Na₂CO₃ (2M, 24,26mL, 48,51mmol) trong dioxan (30mL). Đậy bình phản ứng và gia nhiệt đến 130°C trong 2 giờ. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng MeOH và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AE-1.

Bổ sung Br₂ (658mg, 4,12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AE-1 (660mg, 4,12mmol) trong EtOH (15mL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Bổ sung NH₃ trong dung dịch MeOH (2N, 1mL) vào đó để trung hòa. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian AE. MS (ES⁺): m/z 240,9 [M+H]⁺.

Phương pháp 7:

Tổng hợp hợp chất trung gian AF



Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AF-1 (100g, 561mmol), EtI (131g, 842mmol) và TBAB

(18g, 56mmol) trong H₂O (200mL), axeton (150mL) và toluen (150mL) trong bình kín ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân đoạn giữa H₂O và EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AF-2.

Hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất AF-2 (200g, 1,09mol), NBS (425,02g, 2,39mol) và AIBN (17,82g, 108,54mmol) trong CCl₄ (1,40 L) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân đoạn giữa H₂O và DCM. Lớp hữu cơ được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô để thu được hợp chất AF-3.

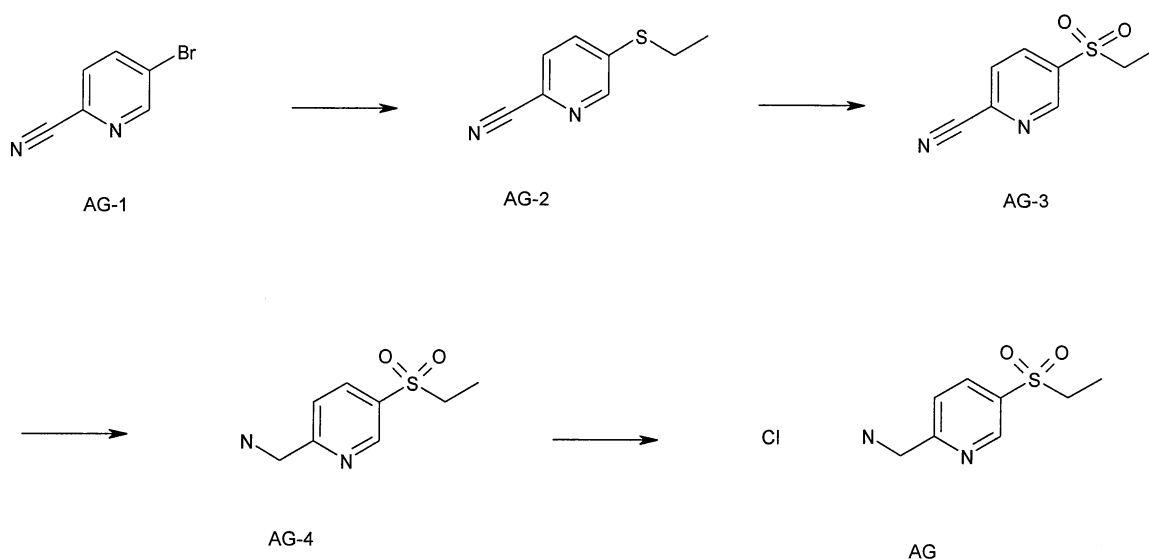
Bổ sung từng giọt hợp chất AF-4 (138g, 1mol) trong ACN (150mL) vào dung dịch chứa hợp chất AF-3 (333g, 974mmol) và DIEA (129g, 1mol) trong ACN (500mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ sau đó cô. Kết tinh cặn thu được ra khỏi MeOH để tạo ra hợp chất AF-5.

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất AF-5 (50g, 190mmol) trong MeOH (200mL) vào dung dịch chứa NH₃ trong MeOH (2N, 800mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ sau đó cô hỗn hợp này. Kết tinh cặn thu được ra khỏi EtOAc để tạo ra hợp chất AF-6.

Khuấy dung dịch hợp chất AF-6 (50g, 250mmol) trong HCl trong MeOH (1N, 250mL) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ sau đó cô để thu được hợp chất trung gian AF dưới dạng muối với HCl. MS (ES⁺): *m/z* 200,4 [M+H]⁺.

Phương pháp 8:

Tổng hợp hợp chất trung gian AG



Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AG-1 (8,0g, 43,96mmol), K_2CO_3 (7,88g, 57,1mmol) và natri etanthiolat (4,06g, 48,3mmol) trong NMP (60,0mL) trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào H_2O và lọc. Rửa các chất rắn bằng H_2O và làm khô trong chân không để thu được hợp chất AG-2.

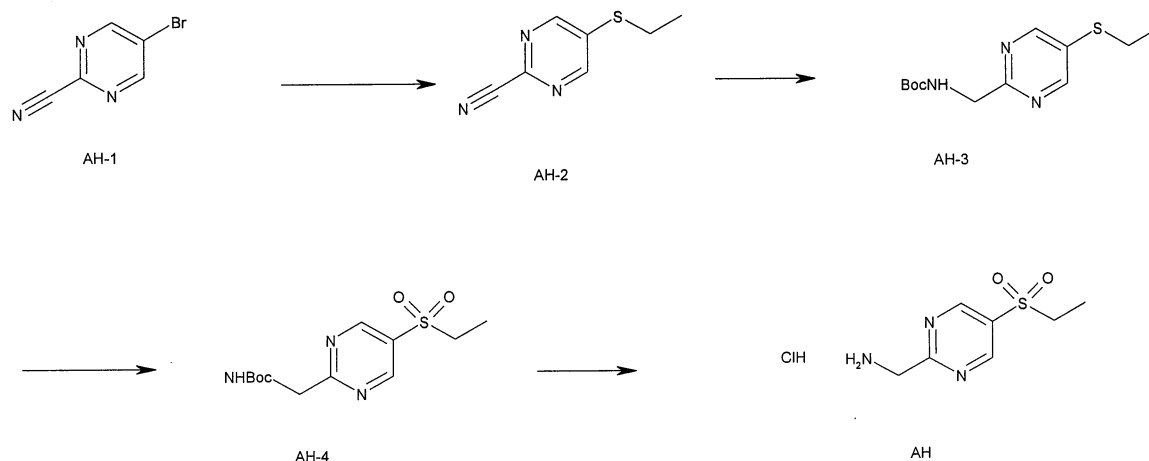
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa $KMnO_4$ (5,78g, 36,6mmol) trong H_2O (20,0mL) vào huyền phù chứa hợp chất AG-2 (6,0g, 36,6mmol) trong AcOH (2,63g, 43,8mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AG-3.

Khuấy dung dịch chứa hợp chất AG-3 (3,3g, 16,8mmol) và Pd/C (500mg, chất xúc tác 10% trên cacbon) trong MeOH (30mL) ở nhiệt độ môi trường trong H_2 (50psi) (344,74kPa) trong 8 giờ. Làm sạch bình phản ứng bằng N_2 , lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc để thu được hợp chất AG-4.

Bổ sung HCl trong EtOAc (2N, 20,0mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AG-4 (2,5g, 12,5mmol) trong EtOAc (30mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ và sau đó lọc để thu được hợp chất trung gian AG. MS (ES⁺): m/z 201,2 $[M+H]^+$.

Phương pháp 9:

Tổng hợp hợp chất trung gian AH



Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AH-1 (113g, 0,62mol), K_2CO_3 (171g, 1,24mol) và natri etanthiolat (67g, 0,80mol) trong DMF (2 L) ở nhiệt độ môi trường trong N_2 trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AH-2.

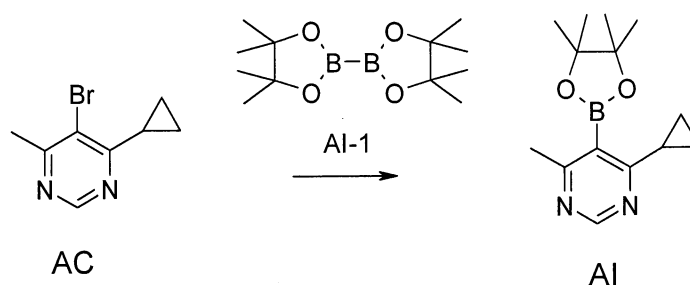
Khuấy dung dịch chứa hợp chất AH-2 (20,0g, 0,12mol), $RaNi$ (40 g), Boc_2O (31,7g, 0,14mol) và TEA (24,5g, 0,24mol) trong THF (600mL) ở nhiệt độ môi trường trong H_2 (50psi) (344,74kPa) trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AH-3.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa $KMnO_4$ (45,8g, 0,29mol) trong nước (500mL) vào huyền phù chứa hợp chất AH-3 (65g, 0,24mol) trong AcOH (200mL) ở $-10^\circ C$. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và kiềm hóa bằng cách bổ sung nước Na_2CO_3 đến độ pH khoảng 8 và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng cách kết tinh để thu được hợp chất AH-4.

Bổ sung dung dịch HCl 4M trong MeOH (300mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AH-4 (46,5g, 0,15mol) trong MeOH (300mL) ở nhiệt độ môi trường và khuấy trong 15 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách kết tinh để thu được hợp chất trung gian AH. MS (ES⁺): m/z 202,1 [M+H]⁺.

Phương pháp 10:

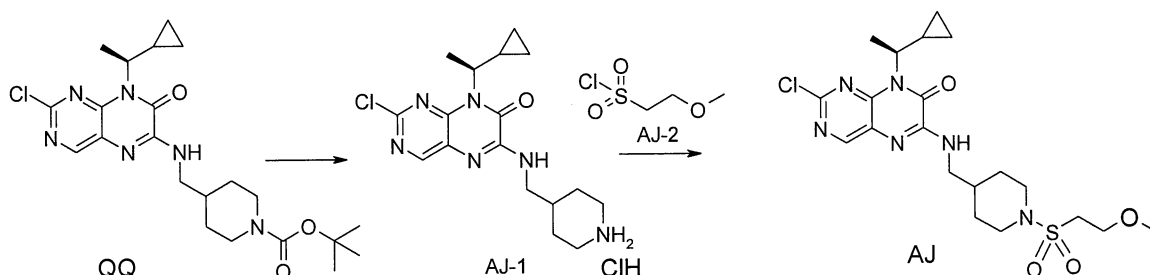
Tổng hợp hợp chất trung gian AI



Khuấy huyền phù chứa hợp chất AC (2g, 9,4mmol), hợp chất AI-1 (4,8g, 18,8mmol), KOAc (2,8g, 28,2mmol), và Pd(dppf)Cl₂ (1,15g, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10mL) và chiết bằng EtOAc (2x50mL). Pha hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AI. MS (ES⁺): m/z 262,2 [M+H]⁺.

Phương pháp 11:

Tổng hợp hợp chất trung gian AJ

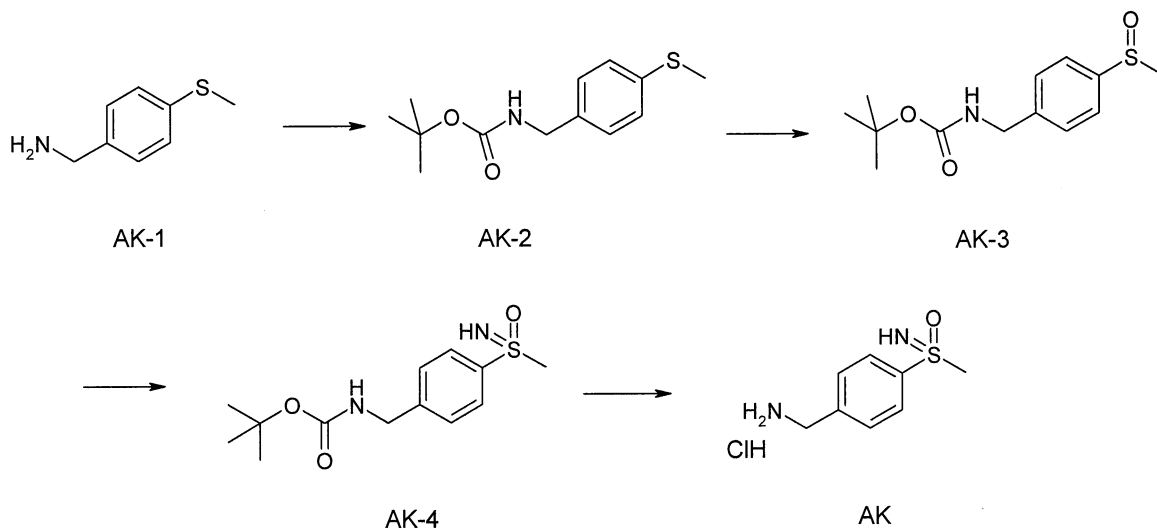


Bổ sung HCl trong dioxan (4N, 1,1mL, 4,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất QQ (509mg, 1,1mmol) trong MeOH (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền phần cặn thu được bằng diethyl ete và lọc để thu được hợp chất trung gian AJ-1.

Bổ sung TEA (0,77mL, 5,51mmol), sau đó là hợp chất AJ-2 (175mg, 1,10mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AJ-1 (200mg, 0,55mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng nước (5mL) và chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất trung gian AJ. MS (ES⁺): m/z 485,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 12:

Tổng hợp hợp chất trung gian AK



Bổ sung Boc_2O (3,45mL, 15,0mmol) và TEA (3,64mL, 26,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AK-1 (2,00g, 13,1mmol) trong THF (25mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được cô để thu được hợp chất AK-2.

Bổ sung từ từ H_2O_2 (1,37mL, 13,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AK-2 (3,3g, 13,1mmol) trong AcOH (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong

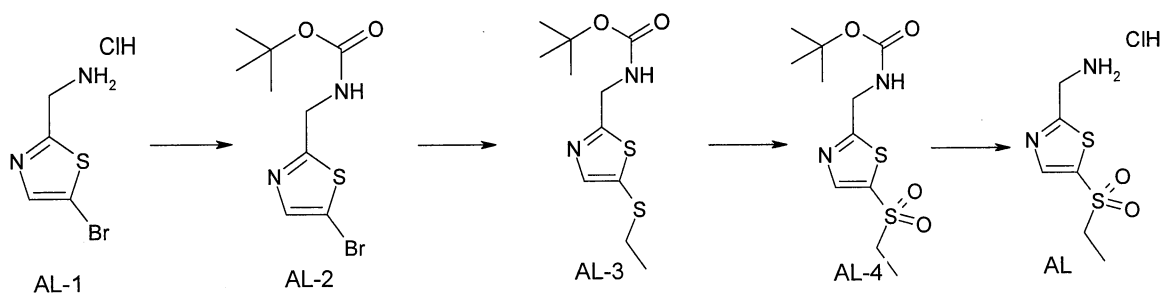
3 giờ và sau đó chấm dứt phản ứng bằng dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa và trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NaOH 1N. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và cô để thu được hợp chất AK-3.

Bổ sung (diacetoxiodo)benzen (1,79g, 5,6mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất AK-3 (1,0g, 3,7mmol), MgO (600mg, 14,9mmol), trifloaxetamid (839mg, 7,4mmol), và dime Rh(II) axetat (115mg, 0,26mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong MeOH, lọc qua đệm lọc diatomit và bổ sung K_2CO_3 (2,55g, 18,6mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AK-4.

Bổ sung HCl trong dioxan (4N, 2mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AK-4 (585mg, 2,1mmol) trong DCM (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian AK. MS (ES⁺): m/z 185,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 13:

Tổng hợp hợp chất trung gian AL



Bổ sung DIEA (0,46mL, 2,61mmol), Boc_2O (1,02g, 4,68mmol), sau đó là DMAP (13,3mg, 0,11mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AL-1 (500mg, 2,18mmol) trong ACN (12mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc và rửa bằng H_2O sau đó

bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AL-2.

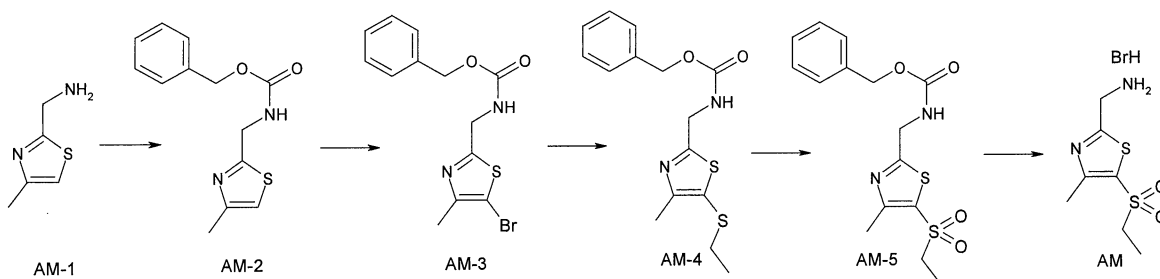
Khử khí hỗn hợp chứa hợp chất AL-2 (250mg, 0,85mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39mg, 0,043mmol) Xanphos (41mg, 0,071mmol), Josiphos (13mg, 0,024mmol) và TEA (0,83mL, 0,97mmol) trong toluen (17mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 115°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và bổ sung etanthiol (0,076mL, 1,02mmol) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 115°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AL-3.

Bổ sung dung dịch chứa oxon (961mg, 1,56mmol) trong nước (7mL) vào dung dịch chứa hợp chất AL-3 (200mg, 0,71mmol) trong axeton (14mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Cô hỗn hợp này, sau đó pha loãng bằng H_2O và chiết hai lần bằng DCM. Các chất hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để thu được hợp chất AL-4.

Bổ sung HCl trong dioxan (4N, 1,68mL, 6,73mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AL-4 (206mg, 0,67mmol) trong DCM (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất AL dưới dạng muối với HCl. MS (ES⁺): m/z 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 14:

Tổng hợp hợp chất trung gian AM



Bổ sung DIEA (4,08mL, 23,40mmol) sau đó bổ sung từng giọt benzylcloformat (1,52mL, 10,14mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AM-1 (1g, 7,80mmol) trong THF

(40mL) ở 0°C. Làm ẩm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước và sau đó chiết bằng EtOAc. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 lần), H₂O (2 lần), và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AM-2.

Bổ sung từng giọt Br₂ (0,30mL, 5,91mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AM-2 (1g, 3,81mmol) trong THF (20mL) ở 0°C. Làm ẩm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước sau đó chiết bằng EtOAc. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 lần), nước (2 lần), và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AM-3.

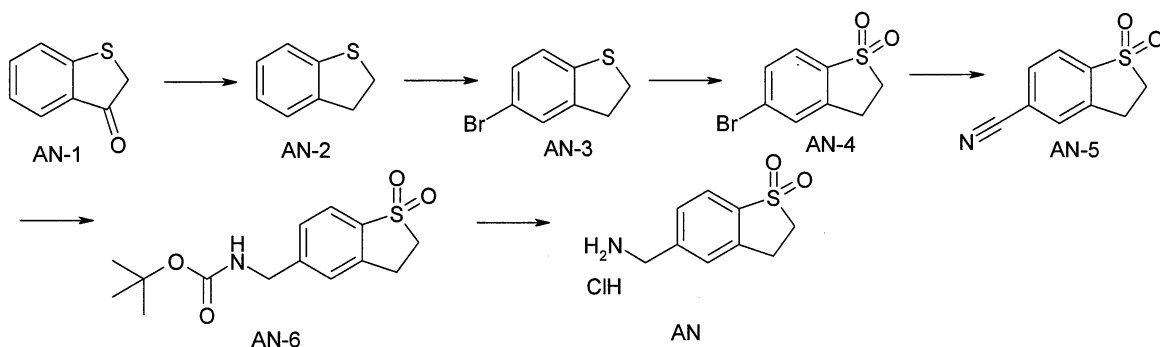
Hợp chất AM-4 được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AL-3.

Hợp chất AM-5 được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AL-4.

Bổ sung 10% Pd/C (150 mg) vào dung dịch chứa hợp chất AM-5 (146mg, 0,41mmol) trong EtOH (10mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển H₂ trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm lọc xelit và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc thu được, sau đó bổ sung HBr trong axit axetic (1,5mL, 33% trọng lượng) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ sau đó lọc để thu được hợp chất AM dưới dạng muối với HCl. MS (ES⁺): m/z 221,1 [M+H]⁺.

Phương pháp 15:

Tổng hợp hợp chất trung gian AN



Bổ sung N_2H_4 hydrat (31,1mL) vào dung dịch chứa hợp chất AN-1 (6g, 3,99mmol) trong EtOH (60mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng để hồi lưu trong 45 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó cô hỗn hợp này. Hòa tan phần cặn thu được trong dietylen glycol (20mL) và bổ sung KOH (6,72g, 120mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng EtOAc và điều chỉnh độ pH bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH < 4. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AN-2.

Bổ sung từng giọt Br_2 (1,53g, 9,57mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AN-2 (1,3g, 9,54mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch nước NaHSO_3 và chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AN-3.

Hợp chất AN-4 được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AH-4.

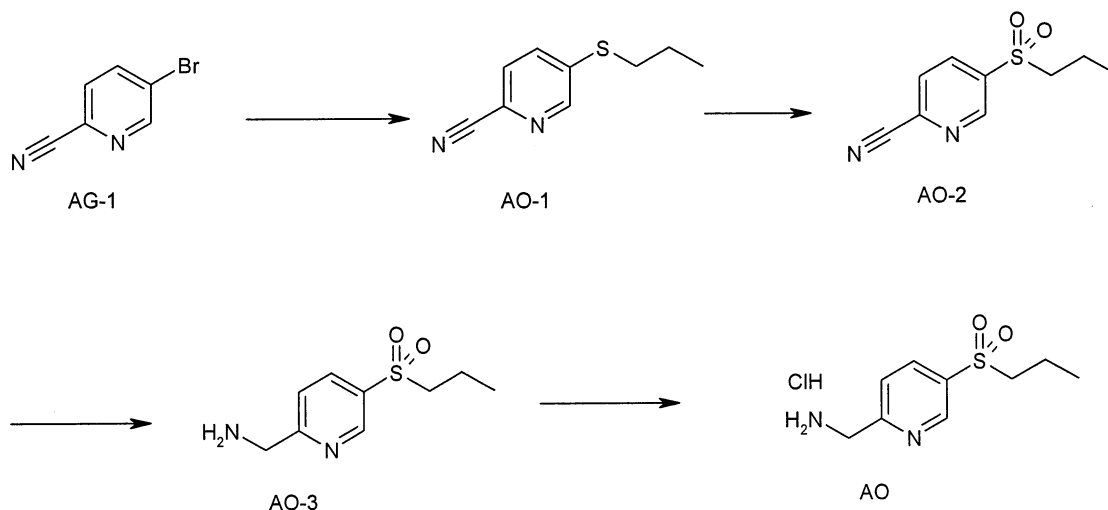
Bổ sung CuI (920mg, 4,83mmol) và CuCN (397mg, 4,43mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AN-4 (800mg, 3,24mmol) trong NMP (10mL). Gia nhiệt phản ứng vi sóng ở 200°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp vào H_2O , chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách tái kết tinh để thu được hợp chất AN-5.

Hợp chất AN-6 được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AH-3.

Hợp chất AN được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AH. MS (ES⁺): m/z 198,0 [M+H]⁺.

Phương pháp 16:

Tổng hợp hợp chất trung gian AO



Bổ sung từng phần hợp chất AG-1 (19,8g, 108mmol) vào dung dịch chứa natri 1-propanthiolat (12,8g, 130mmol) trong ACN (150mL) được giữ dưới 20°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, rót vào nước (300mL) và chiết bằng EtOAc (300mL). Pha hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AO-1.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa KMnO₄ (14,5g, 92,0mmol) trong H₂O (150mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AO-1 (16,5g, 83,0mmol) trong AcOH (150mL) được giữ dưới 10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, kiềm hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Cô dung dịch thu được và tinh chế phần cặn thu được bằng SFC để thu được hợp chất AO-2.

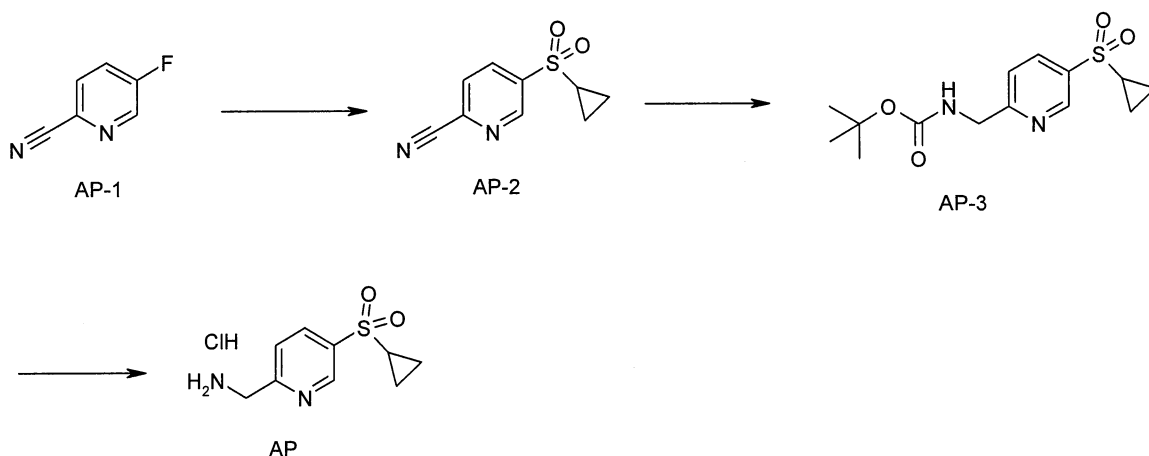
Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AO-2 (7,80g, 37,0mmol) và Ra Ni (8,00 g) trong MeOH

(100mL) ở nhiệt độ môi trường trong H_2 trong 18 giờ. Sau khi lọc và cô, tinh chế phần cặn thu được bằng MPLC để thu được hợp chất AO-3.

Bổ sung este etyl axetat (2mL) và HCl trong EtOAc (100mL) vào hợp chất AO-3 rắn (7,40g, 35,0mmol). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ và lọc các chất rắn để thu được hợp chất trung gian AO.

Phương pháp 17:

Tổng hợp hợp chất trung gian AP



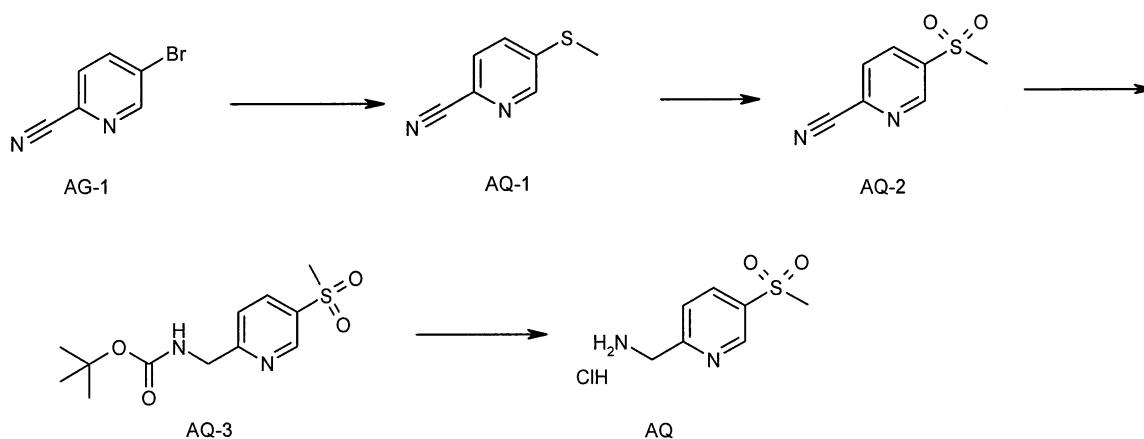
Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AP-1 (12,8g, 130mmol), natri xyclopropansulfonat (53,1g, 369mmol) và CuI (23,3g, 123mmol) trong DMSO (150mL) ở $110^{\circ}C$ trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, rót dung dịch phản ứng vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng MPLC để thu được hợp chất AP-2.

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AP-2 (10,3g, 49mmol), Ra Ni (25,0 g), Boc_2O (16,2g, 74mmol) và TEA (10,0g, 99mmol) trong MeOH (250mL) trong khí quyển H_2 ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Sau khi lọc và cô, tinh chế phần cặn thu được bằng MPLC để thu được hợp chất AP-3.

Bổ sung HCl trong EtOH (60mL) vào dung dịch chứa hợp chất AP-3 (6,90g, 22mmol) trong MeOH (60mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ và cô và tái kết tinh để thu được hợp chất trung gian AP.

Phương pháp 18:

Tổng hợp hợp chất trung gian AQ



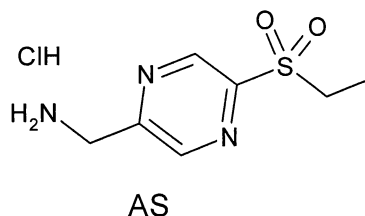
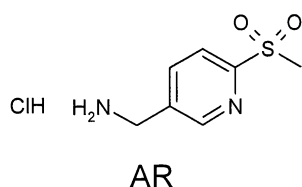
Bổ sung natri t-butoxit (64,5 g) vào dung dịch chứa hợp chất AG-1 (82,0g, 448mmol) trong ACN (1,0 L). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và bổ sung từng giọt natri metanthiolat (172,5g, 20% trong H₂O) vào đó. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Bổ sung nước (800mL) vào đó và chiết hỗn hợp này bằng DCM. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (dùng Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AQ-1.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa KMnO₄ (59,7g, 36,6mmol) trong H₂O (500,0mL) vào huyền phù chứa hợp chất AQ-1 (51,5g, 343mmol) trong AcOH (500mL) ở 5°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃, làm khô (dùng Na₂SO₄) và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách tái kết tinh để thu được hợp chất AQ-2.

Bổ sung Ra Ni (10,0 g), TEA (34,4mL) và Boc₂O (17,8 g) vào dung dịch chứa hợp chất AQ-2 (15,0g, 82mmol) trong MeOH (200mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong H₂ (50psi) (344,74kPa) trong 12 giờ. Làm sạch bình phản ứng bằng N₂, lọc và cô dịch lọc thu được. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AQ-3.

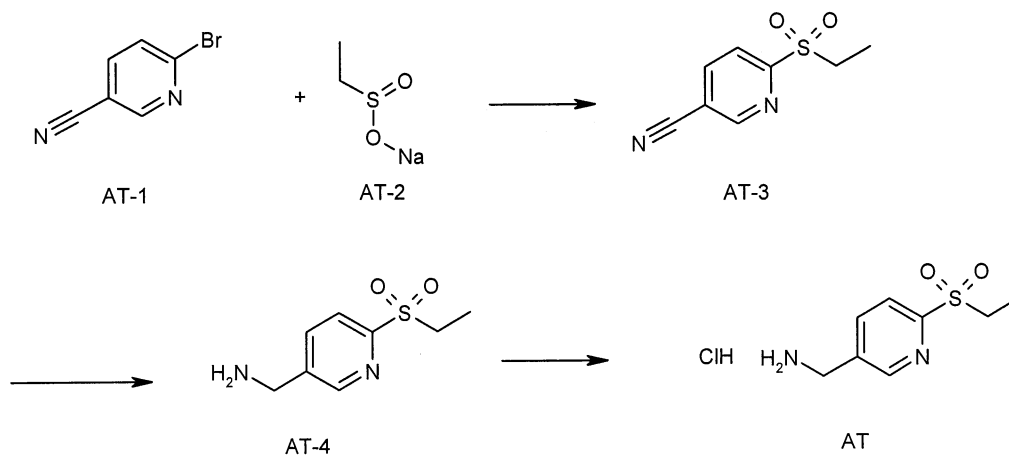
Khuấy dung dịch chứa hợp chất AQ-3 (30,0g, 105mmol) trong HCl trong MeOH (500mL) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tái kết tinh để thu được hợp chất trung gian AQ. MS (ES⁺): m/z 187 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian AR và hợp chất trung gian AS (dưới dạng muối với HCl. MS (ES⁺): m/z 202,1 [M+H]⁺) được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AQ.



Phương pháp 19:

Tổng hợp hợp chất trung gian AT



Bổ sung hợp chất AT-2 (8,27g, 98mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất AT-1 (10,0g, 55mmol), N,N-dimetyl-etan-1,2-diamin (0,96g, 11mmol) và đồng(II) triflometansulfonat (1,98, 5mmol) trong DMSO (100mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C trong 30 phút, chấm dứt phản ứng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AT-3.

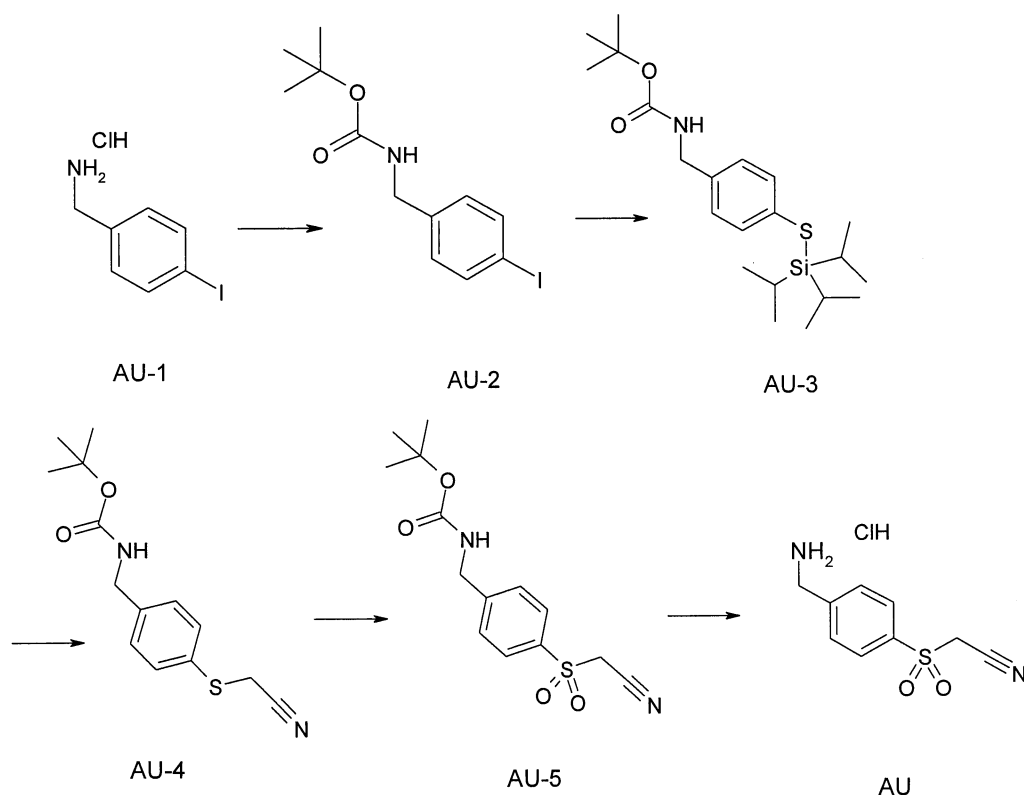
Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất AT-3 (32,3g, 165mmol) và Pd (3,50g, 33mmol) trong

NH_4OH (30mL)/EtOH (200mL) ở nhiệt độ môi trường trong H_2 (15psi) (103,42kPa) trong 15 giờ. Lọc, cô và tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất AT-4.

Bổ sung HCl trong EtOH (100mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AT-4 (17,5g, 87mmol) trong EtOH (100mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ và sau đó cô và tái kết tinh để thu được hợp chất trung gian AT. MS (ES⁺): m/z 201 [M+H]⁺.

Phương pháp 20:

Tổng hợp hợp chất trung gian AU



Bổ sung Boc_2O (6,70mL, 29,2mmol) và TEA (7,40mL, 53,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AU-1 (7,15 g, 26,5mmol) trong THF (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Cô dung dịch phản ứng để thu được hợp chất AU-2.

Bổ sung hỗn hợp chứa hợp chất AU-2 (5,25g, 15,8mmol), natri t-butoxit (1,82g,

18,9mmol), Pd(OAc)₂ (177mg, 0,79mmol), và 1,1'-Bis(diisopropylphosphino)feroxen (396mg, 0,95mmol) vào bình kín đã được làm sạch bằng argon. Bổ sung dioxan (35mL) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Bổ sung triisopropylsilanthiol (3,72mL, 17,3mmol) vào và gia nhiệt dung dịch phản ứng đến 100°C trong 1 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào EtOAc và nước. Cô lớp hữu cơ và tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AU-3.

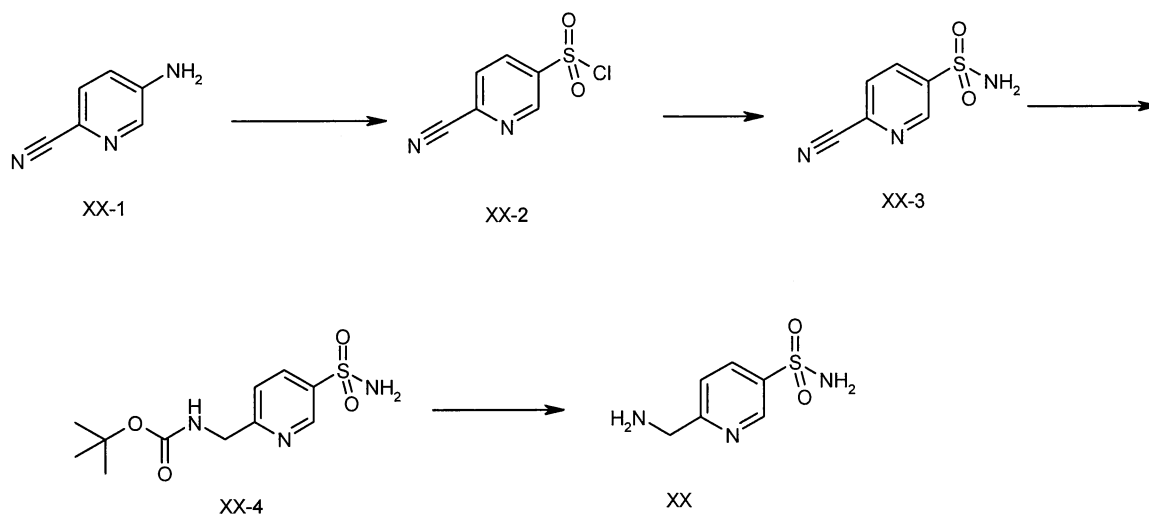
Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất AU-3 (2,50g, 6,32mmol) trong THF (25mL) đến 0°C và khử khí dung dịch này bằng argon. Sau đó bổ sung terabutylamonibromua (2,12g, 7,58mmol) vào và khuấy dung dịch này ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung bromoaxetonitril (660uL, 9,48mmol) vào và khuấy dung dịch phản ứng ở 0°C trong 5 phút. Dung dịch phản ứng được cô và phân đoạn giữa dietyl ete và nước. Cô lớp hữu cơ để thu được hợp chất AU-4, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bổ sung natri periodat (4,18g, 19,5mmol), sau đó là ruteni(III) clorua (7,87mg, 0,038mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AU-4 (1,80g, 6,47mmol) trong ACN/H₂O (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và sau đó cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AU-5.

Bổ sung HCl trong dioxan (2,00mL, 8,00mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất AU-5 (470mg, 1,51mmol) trong DCM (3mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và cô để thu được hợp chất trung gian AU. MS (ES⁺): m/z 211,1 [M+H]⁺.

Phương pháp 21:

Tổng hợp hợp chất trung gian AV



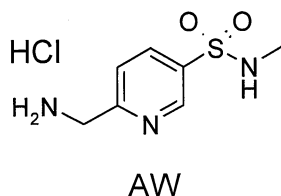
Bổ sung hợp chất AV-1 (20,0g, 168mmol) vào dung dịch HCl đặc (200mL) ở 0°C sau đó bổ sung từng giọt dung dịch nước NaNO₂ (25,5 g trong 25 mL H₂O) trong khi giữ nhiệt độ bên trong phản ứng < 5°C. Khuấy dung dịch phản ứng ở 0°C trong 15 phút và sau đó bổ sung từ từ dung dịch này vào hỗn hợp chứa SO₂ (108 g) và CuCl (84 mg) trong AcOH (200mL, > 5 đương lượng) ở 5°C. Khuấy dung dịch này trong 90 phút ở 5°C. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (2 x 500mL), làm khô hỗn hợp này (Na₂SO₄), và dung dịch hữu cơ chứa hợp chất AV-2 được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bổ sung dung dịch chứa amoniac trong MeOH (100mL) vào dung dịch chứa hợp chất AV-2 (20,0g, 99mmol) trong DCM (200mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AV-3.

Bổ sung Ra Ni (10,0 g), TEA (34,4mL) và Boc₂O (17,8 g) vào dung dịch chứa hợp chất AV-3 (15,0g, 82mmol) trong MeOH (200mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong H₂ (50psi) (344,74kPa) trong 12 giờ. Làm sạch bình phản ứng bằng N₂, lọc và cô dịch lọc thu được. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AV-4.

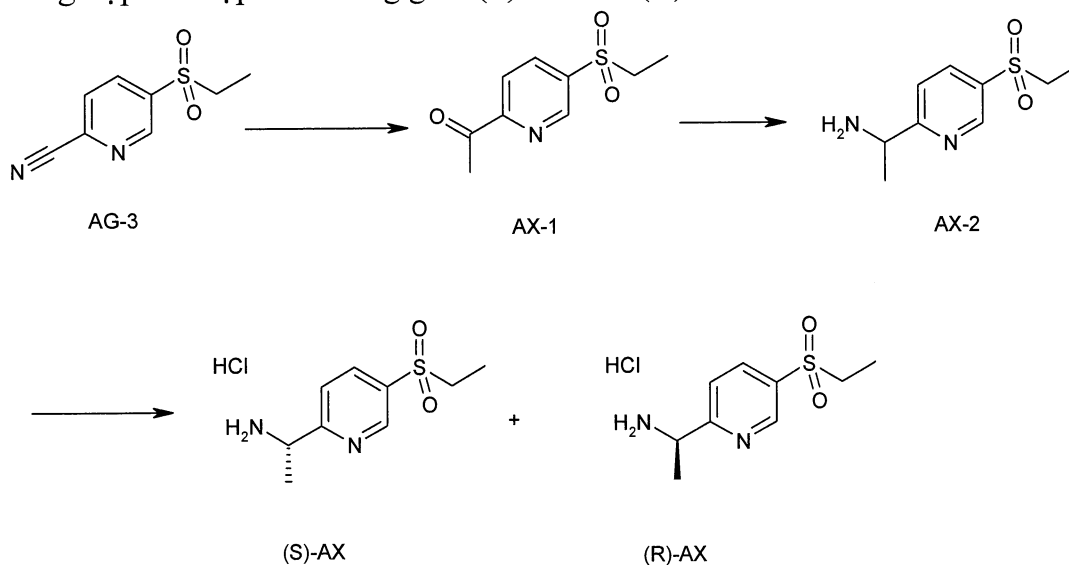
Khuấy dung dịch chứa hợp chất AV-4 (30,0g, 105mmol) trong HCl trong MeOH (500mL) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tái kết tinh để thu được hợp chất trung gian AV. MS (ES⁺): m/z 188,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian AW được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AV.



Phương pháp 22:

Tổng hợp các hợp chất trung gian (S)- AX và (R)-AX



Bổ sung từng giọt MeMgBr (30mL) vào dung dịch chứa hợp chất AG-3 (2,40g, 12mmol) trong THF (30mL) ở -30°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH₄Cl (100mL) và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3 x 100mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất AX-1.

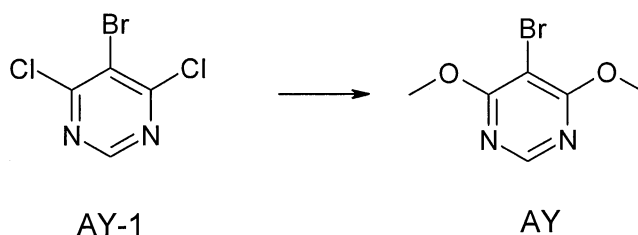
Bổ sung NH₄OAc (723 mg) và NaBH₃CN (41 mg) vào dung dịch chứa hợp chất AX-1 (200mg, 1,0mmol) trong MeOH (2mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi

trường trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước (50mL) vào và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến pH > 12 và sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (50mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng prep-TLC (sắc ký lớp mỏng điều chế) để thu được hợp chất AX-2.

Tách hợp chất AX-2 bằng SFC để thu được (S)-AX (67,9%ee) và (R)-AX (95,5%ee).

Phương pháp 23:

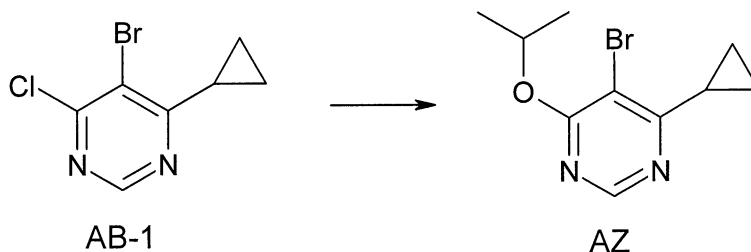
Tổng hợp hợp chất trung gian AY



Bổ sung NaOMe (2,37g, 43,89mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AY-1 (1,25g, 5,49mmol) trong MeOH khan (15mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Lọc và cô dung dịch này. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian AY. MS (ES⁺): *m/z* 218,9 [M+H]⁺.

Phương pháp 24:

Tổng hợp hợp chất trung gian AZ

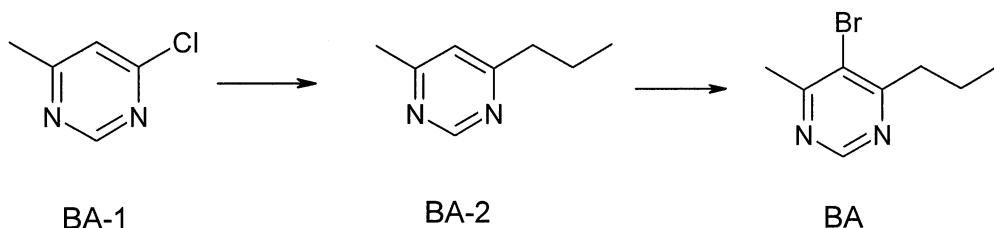


Bổ sung isopropanol khan (360uL, 4,71mmol) vào dung dịch chứa natri hydrua (342mg, (60%), 8,57mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó bổ sung hợp chất AB-1 (1,00g, 4,28mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ nữa trước khi rót hỗn hợp này lên đá. Sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng

EtOAc và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất trung gian AZ. MS (ES⁺): m/z 258,8 [M+H]⁺.

Phương pháp 25:

Tổng hợp hợp chất trung gian BA

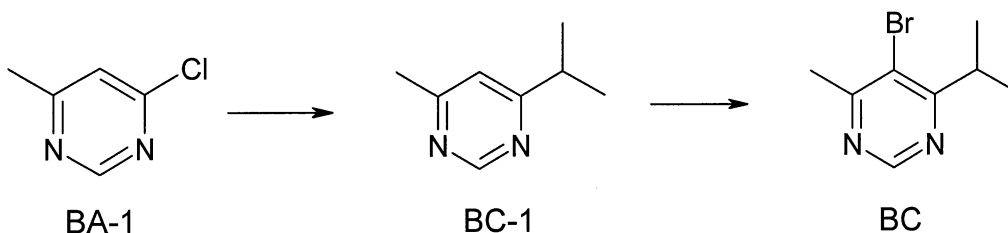


Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất BA-1 (1,00g, 7,78mmol), và Ni(dppe)Cl₂ (82mg, 0,16mmol) trong Et₂O khan (5mL) đến -10°C. Sau đó, bổ sung từng giọt n-propyl magie bromua vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở -10°C. Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM và cô. Sản phẩm thô chứa hợp chất BA-2 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bổ sung Br₂ (379uL, 7,34mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BA-2 (1,0g, 7,34mmol) trong EtOH (10mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Cô dung dịch thu được và tinh chế cần bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để tạo ra hợp chất trung gian BA. MS (ES⁺): m/z 217,4 [M+H]⁺.

Phương pháp 26:

Tổng hợp hợp chất trung gian BC



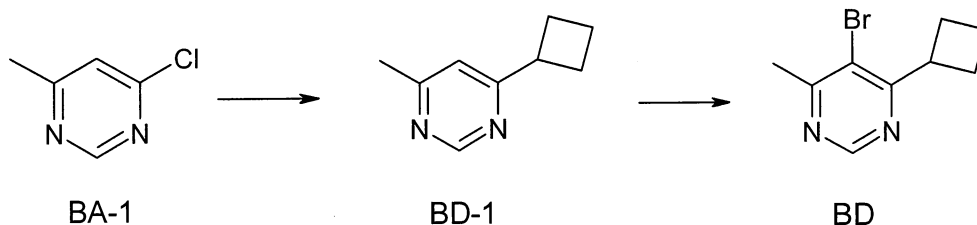
Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất BA-1 (1,00g, 7,78mmol), và Ni(dppe)Cl₂ (82mg, 0,16mmol) trong Et₂O khan (5mL) đến -10°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa

isopropyl magie bromua (3,22mL, 9,33mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở -10°C . Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM và cô. Sản phẩm thô chứa hợp chất BC-1 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bổ sung Br_2 (378uL, 7,34mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BC-1 (1,0g, 7,34mmol) trong EtOH (10mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Cô dung dịch thu được và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để tạo ra hợp chất trung gian BC. MS (ES⁺): m/z 216,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 27:

Tổng hợp hợp chất trung gian BD

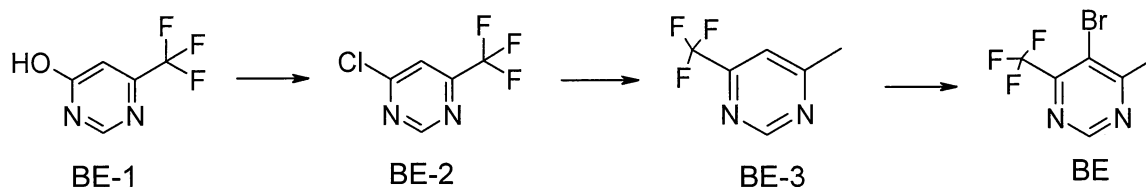


Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất BA-1 (1,00g, 7,78mmol), và $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ (82mg, 0,16mmol) trong Et_2O khan (5mL) đến -10°C . Bổ sung từng giọt dung dịch chứa xyclopropyl magie bromua (1,36g, 8,56mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở -10°C . Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM và cô. Sản phẩm thô chứa hợp chất BD-1 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bổ sung Br_2 (347uL, 6,74mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BD-1 (1,0g, 6,74mmol) trong EtOH (10mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Cô dung dịch thu được và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để tạo ra hợp chất trung gian BD. MS (ES⁺): m/z 229,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 28:

Tổng hợp hợp chất trung gian BE



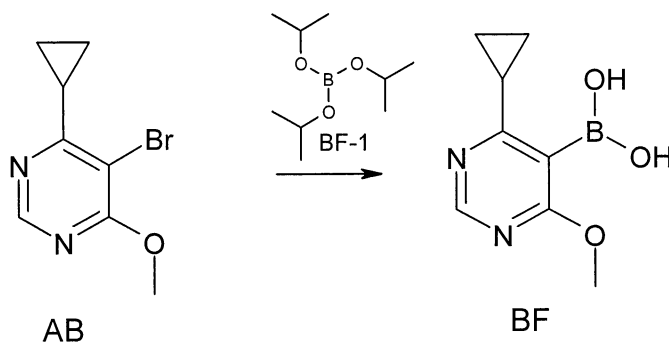
Bổ sung PPh_3 (98,0 g) và NCS (160,0 g) vào dung dịch chứa hợp chất BE-1 (40,0g, 244mmol) trong THF (800mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 10 giờ. Sau đó chấm dứt phản ứng bằng nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Cô dung dịch phản ứng và tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất BE-2.

Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (600 mg), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (600 mg) và Na_2CO_3 (6,27g, 59,17mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất BE-2 (3,00g, 14,79mmol) trong toluen và DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 5 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng nước, chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Cô dung dịch phản ứng và tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất BE-3.

Bổ sung Br_2 (347uL, 6,74mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BE-3 (860mg, 5,0mmol) trong EtOH (5mL) ở -10°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Cô dung dịch thu được và tinh chế cần bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để tạo ra hợp chất trung gian BE. MS (ES⁺): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp 29:

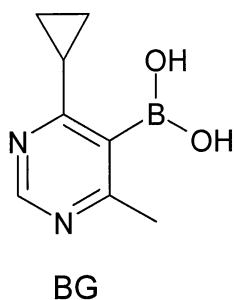
Tổng hợp hợp chất trung gian BF



Bổ sung từng giọt n-butyl lithi (12,6mL, 31,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất AB (6,00g, 26,2mmol) và hợp chất BF-1 (7,86mL, 34,1mmol) trong toluen (60mL) và THF

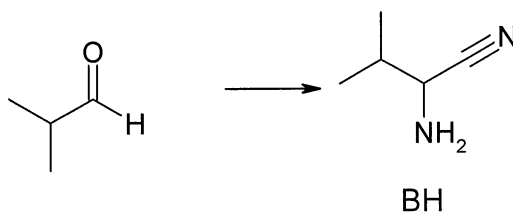
(18mL) ở -78°C trong 30 phút. Khuấy dung dịch phản ứng ở -78°C trong 30 phút và sau đó để ấm từ từ lên -20°C . Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (40mL). Sau đó tách các lớp và điều chỉnh độ pH của lớp nước đến khoảng bằng 8 bằng dung dịch NaOH 2M. Chất rắn màu trắng bắt đầu kết tủa và làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong tủ lạnh trong 1 giờ. Lọc các chất rắn để thu được hợp chất trung gian BF. Chiết lớp nước bằng MeTHF và cô để thu được hợp chất trung gian BF bổ sung. MS (ES⁺): m/z 195,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian BG được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian BF.



Phương pháp 30:

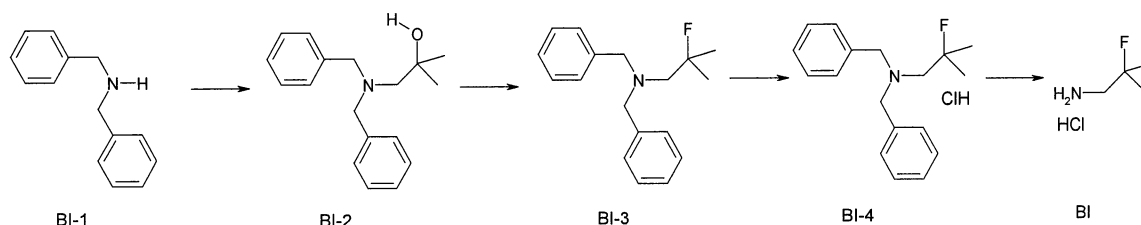
Tổng hợp hợp chất trung gian BH



Bổ sung NaCN (4,08g, 83,2mmol) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-propionaldehyt (5g, 69,34mmol) và NH₄Cl (7,42g, 138,69mmol) trong nước (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na₂SO₄, cô để thu được hợp chất trung gian BH thô, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Phương pháp 31:

Tổng hợp hợp chất trung gian BI



Bổ sung dưới dạng một lần LiBr (1,86g, 21,4mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất BI-1 (20mL, 104mmol) và 2,2-dimetyl oxiran (15mL, 17mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Bổ sung thêm 2,2-dimetyl oxiran (2,0mL, 23mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng nước sau đó chiết hỗn hợp phản ứng hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để thu được hợp chất BI-2.

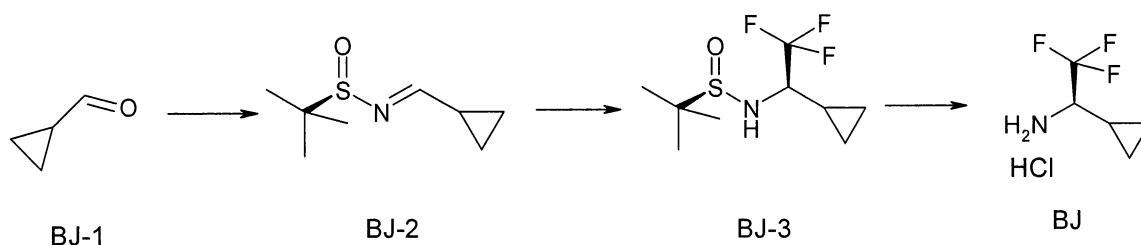
Bổ sung Deoxo-Fluor (1,51mL, 8,17mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BI-2 (2,0g, 7,4mmol) trong DCM (20mL) ở -21°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở -21°C trong 5 phút sau đó chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa cho đến khi độ pH khoảng bằng 8. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM. Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để thu được hợp chất BI-3.

Bổ sung từng giọt HCl trong dioxan (4N, 1,45mL, 5,80mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BI-3 (1,5g, 5,5mmol) trong toluen (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau đó lọc để thu được hợp chất BI-4.

Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất BI-4 (500mg, 1,62mmol), 5% Pd/C (103 mg) và MeOH (3mL) trên thiết bị Endeavor (60°C, 400psi (2757,9kPa)) trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và dội rửa bằng MeOH. Cô dịch lọc để thu được hợp chất trung gian BI dưới dạng muối với HCl. MS (ES⁺): m/z 92,3 [M+H]⁺.

Phương pháp 32:

Tổng hợp hợp chất trung gian BJ



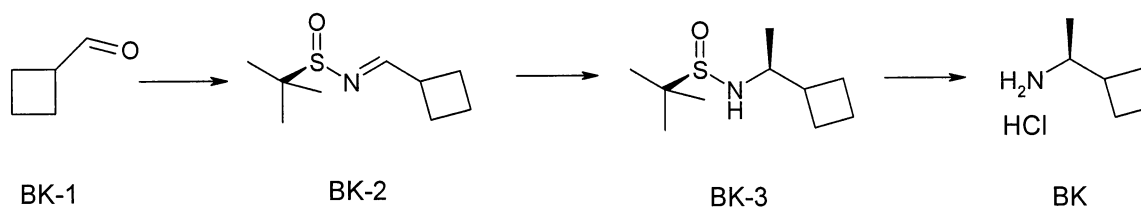
Bổ sung (R)-2-metyl-2-propansulfinamit (10,0g, 82,5mmol), MgSO_4 (49,66g, 412mmol) và pyridini p-toluensulfonat (1,04g, 4,13mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BJ-1 (7,40mL, 99,0mmol) trong DCM (100mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất BJ-2.

Bổ sung tetrametylamonii florua (6,27g, 67,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BJ-2 (9,72g, 56,1mmol) trong THF (200mL). Khử khí dung dịch phản ứng bằng argon và sau đó làm lạnh dung dịch này đến -55°C . Bổ sung từng giọt dung dịch chứa triflometyltrimetylsilan (12,4mL, 84,1mmol) trong THF (250mL) vào bằng phễu và khuấy phản ứng ở -55°C trong 2 giờ. Sau đó từ từ để ấm hỗn hợp phản ứng đến -10°C và chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc và cô các lớp hữu cơ gom lại để thu được hợp chất BJ-3, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung dung dịch HCl 4M trong dioxan (18,5mL, 74,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BJ-3 (9,00g, 37,0mmol) trong MeOH (30mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng đến còn nửa thể tích và pha loãng hỗn hợp này bằng dietyl ete cho đến khi tạo thành kết tủa trắng. Sau đó lọc chất rắn để thu được hợp chất trung gian BJ.

Phương pháp 33:

Tổng hợp hợp chất trung gian BK

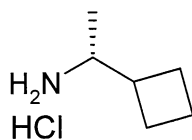


Bổ sung (R)-2-metyl-2-propansulfinamit (10,5g, 86,6mmol), MgSO_4 (52,1g, 433mmol) và pyridini p-toluensulfonat (1,09g, 4,33mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BK-1 (9,47g, 113mmol) trong DCM (100mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất BK-2.

Bổ sung metylmagie bromua (36,0mL, 108mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BK-2 (8,60g, 45,9mmol) trong DCM (350mL) ở -50°C . Khuấy dung dịch phản ứng ở -50°C trong 3 giờ. Sau đó để ấm dung dịch phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 lần). Cô lớp hữu cơ để thu được hợp chất BK-3, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

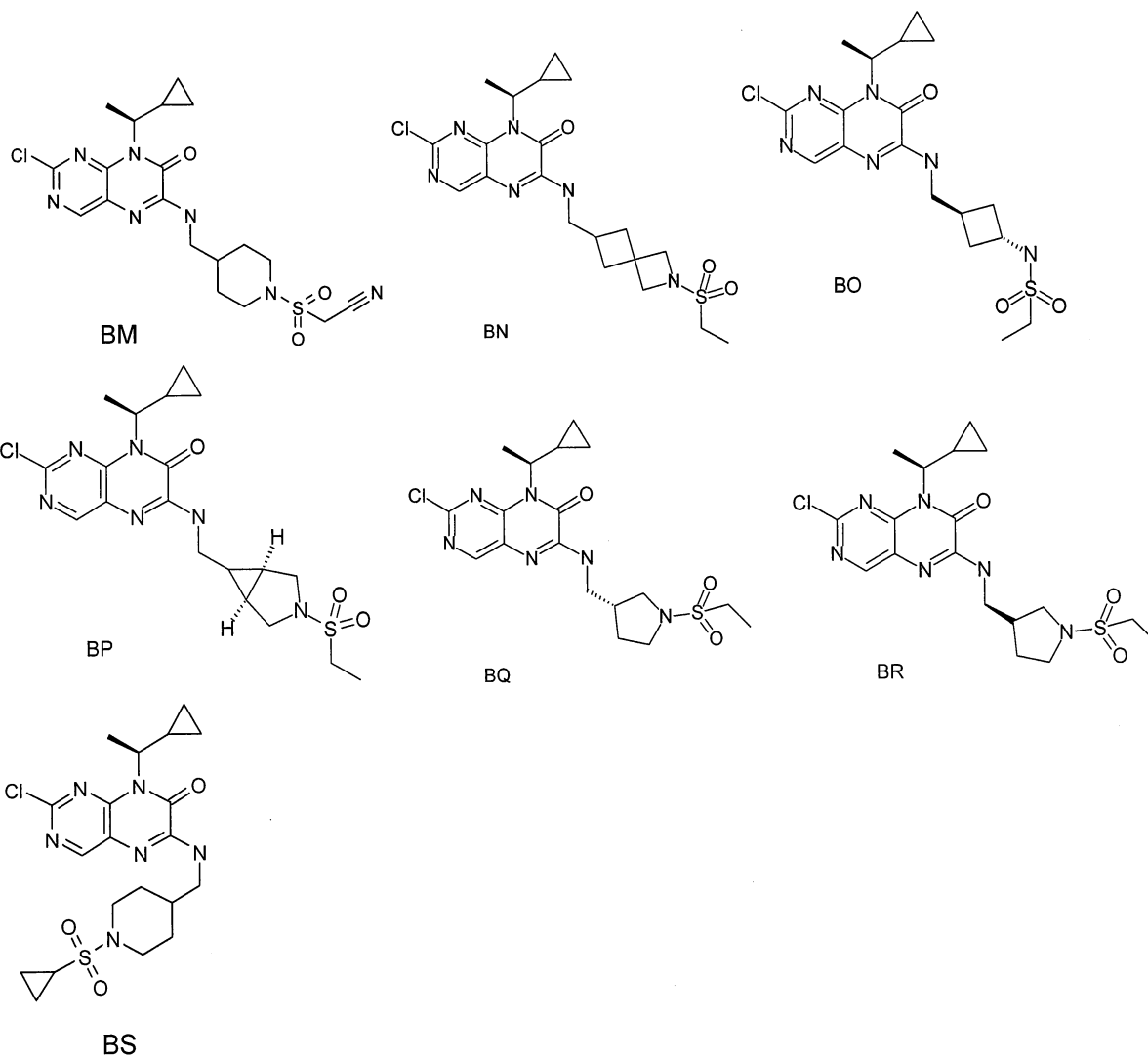
Bổ sung dung dịch HCl 4M trong dioxan (12,3mL, 49,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất BK-3 (5,00g, 24,6mmol) trong MeOH (20mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất trung gian BK.

Hợp chất trung gian BL được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian BK



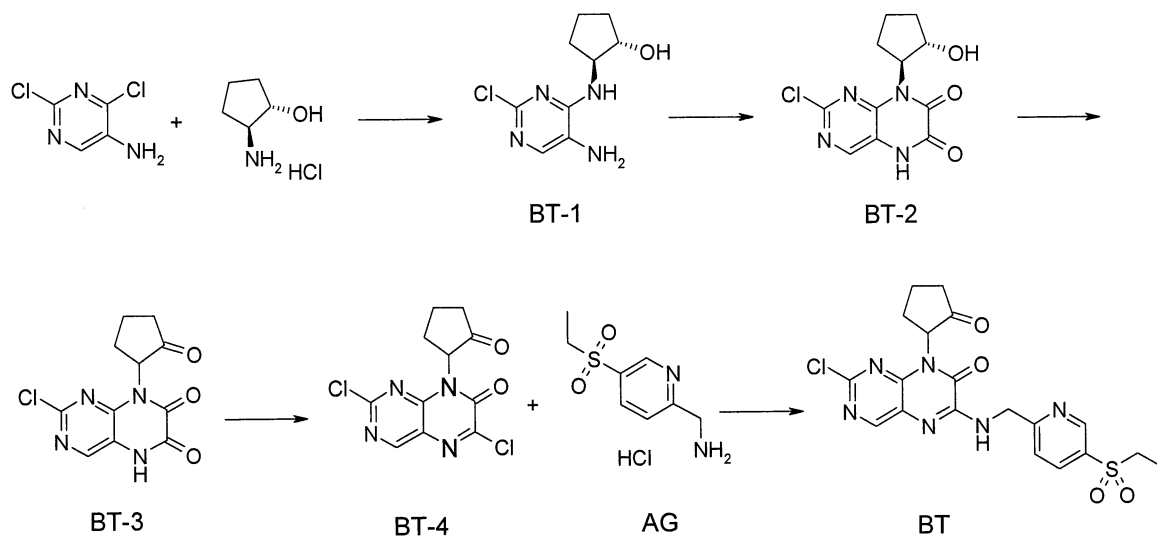
BL

Các hợp chất trung gian BM, BN, BO, BP, BQ, BR, bổ sung được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất trung gian AJ



Phương pháp 34:

Tổng hợp hợp chất trung gian BT



Bổ sung (1S,2S)-2-amino-cyclopentanol hydroclorua (2,50g, 17,2mmol) và DIEA (9,20mL, 51,8mmol) vào huyền phù đang được khuấy chứa 2,4-diclo-pyrimidin-5-ylamin (3,03g, 18,1mmol) trong n-BuOH (40mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 4 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và nghiền sản phẩm thô thành chất rắn trong EtOAc và heptan và lọc để thu được hợp chất BT-1.

Bổ sung K_2CO_3 (5,34g, 38,6mmol) và este ethyl clo-oxo-axetat (1,94mL, 17,0mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất BT-1 (3,61g, 15,5mol) trong axeton (200mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan ketoeste thô trong EtOH tuyệt đối (50mL), cho vào bình áp lực, và bổ sung TEA (5,43mL, 38,6mmol) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 130°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan trong EtOAc (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 x 20mL) sau đó rửa bằng nước muối (20mL) và làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Nghiền phần cặn thu được thành chất rắn trong EtOAc và heptan để thu được hợp chất BT-2.

Bổ sung Dess-Martin periodinan (2,25g, 5,20mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất BT-2 (500mg, 1,73mmol) trong DCM (100mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 96 giờ. Rửa hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và làm khô lớp hữu cơ (dùng Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn rắn được tạo huyền phù hai lần trong DCM (50mL), nghiền bằng sóng âm, và lọc. Chất rắn thu được được tái tạo huyền phù trong EtOAc (20mL) và nghiền bằng sóng âm. Lọc sản phẩm rắn để thu được hợp chất BT-3.

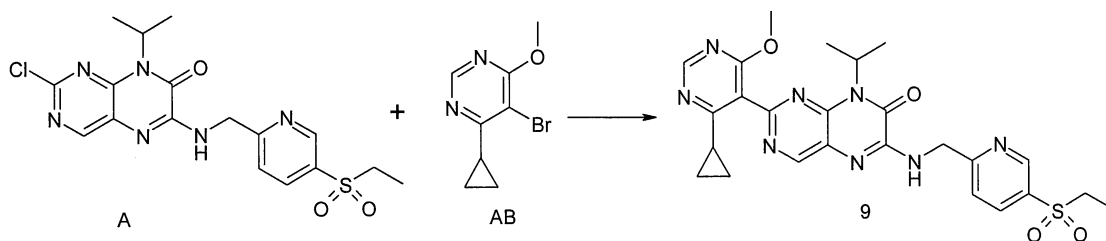
Bổ sung oxalyl clorua (0,076mL, 0,88mmol) sau đó bổ sung từng giọt DMF khan (0,30mL, 3,9mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất BT-3 (124mg, 0,442mmol) trong DCM (6mL) ở nhiệt độ môi trường cho đến khi hòa tan chất rắn. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút, và LCMS chỉ ra rằng nguyên liệu chưa phản ứng. Bổ sung thêm oxalyl clorua (0,048mL, 0,55mmol) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp thêm 10 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong dòng nitơ ở 35°C trong 1 giờ và phần cặn thu được hợp chất BT-4 được sử dụng một cách trực tiếp.

Bổ sung TEA (0,311mL, 2,21mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất BT-4

(132mg, 0,442mmol) và AG (105mg, 0,442mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ môi trường và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Bổ sung nước (50mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô (dùng Na_2SO_4), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất trung gian BT. MS (ES⁺): m/z 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

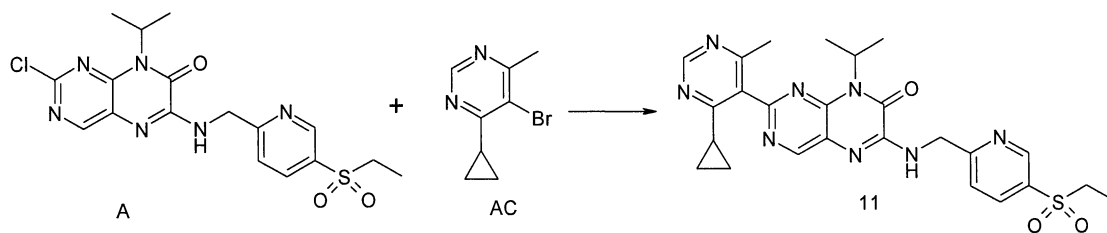
Phương pháp 35:

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 9.



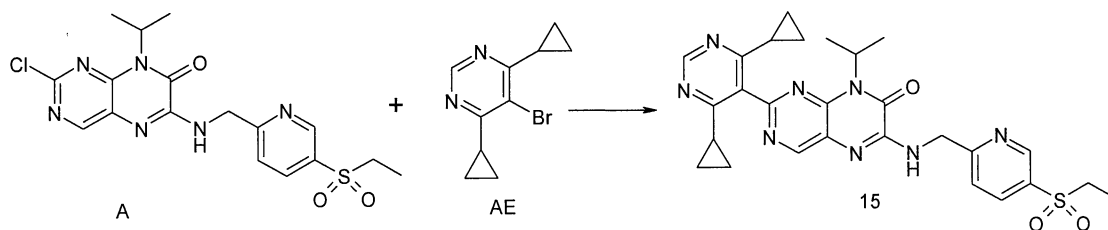
Kết hợp hợp chất trung gian AB (27mg, 0,12mmol), bis(pinacolato)dibor (30mg, 0,12mmol), kali axetat (35mg, 0,36mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferro]dichlorua (9mg, 0,011mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian A (50mg, 0,12mmol), bis(pinacolato)dibor (30mg, 0,12mmol), KOAc (35mg, 0,36mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dichloropalladi(II) (8mg, 0,011mmol) trong 1,4 dioxan được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch Na_2CO_3 (2M, 1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 để thu được hợp chất theo ví dụ 9. MS (ES⁺): m/z 537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 11.



Kết hợp hợp chất trung gian AC (252mg, 1,18mmol), bis(pinacolato)dibo (600mg, 2,36mmol), kali axetat (348mg, 2,36mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-paladi(II) diclorua (95mg, 0,118mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian A (500mg, 1,18mmol), bis(pinacolato)dibo (600mg, 2,36mmol), kali axetat (348mg, 2,36mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (84mg, 0,118mmol) trong 1,4 dioxan được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch Na₂CO₃ (2M, 1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 11. MS (ES⁺): *m/z* 521,4 [M+H]⁺.

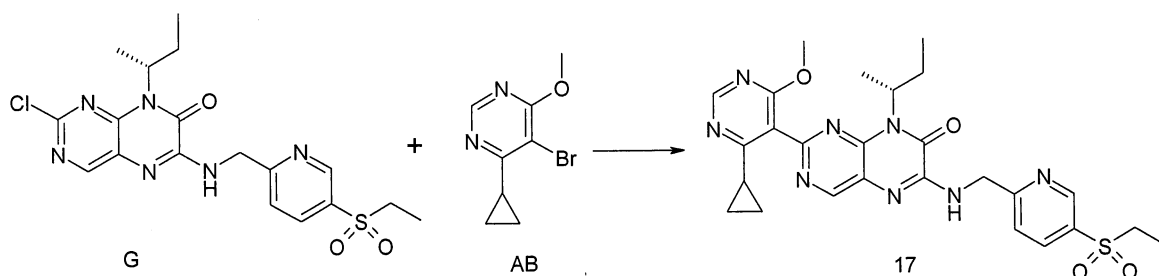
Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 15.



Kết hợp hợp chất trung gian AE (283mg, 1,18mmol), bis(pinacolato)dibo (600mg, 2,36mmol), kali axetat (348mg, 3,54mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-paladi(II) diclorua (95mg, 0,12mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước

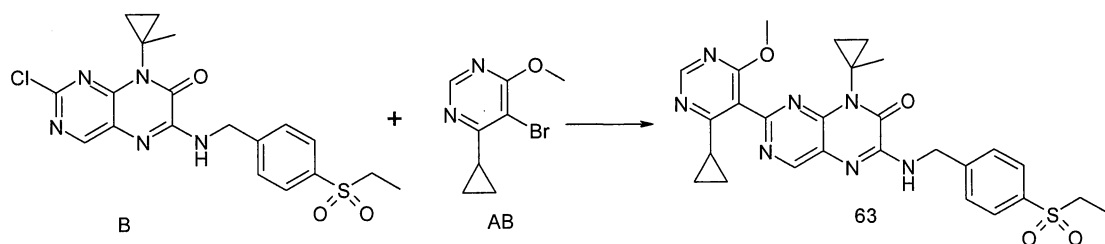
đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian A (500mg, 1,18mmol), bis(pinacolato)dibor (600mg, 2,36mmol), kali axetat (348mg, 3,54mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (84mg, 0,12mmol) trong 1,4 dioxan được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch natri bicarbonat 2M (1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 15. MS (ES⁺): *m/z* 547,4 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 17.



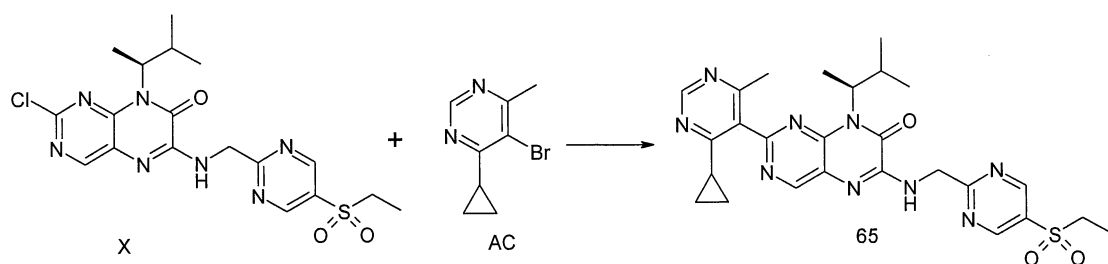
Kết hợp hợp chất trung gian AB (52mg, 0,23mmol), bis(pinacolato)dibo (58mg, 0,23mmol), KOAc (67mg, 0,23mmol) và [1,1'-bisdiphenylphosphinoferoxen]-paladi(II) diclorua (18mg, 0,23mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian G (100mg, 0,23mmol), bis(pinacolato)dibo (58mg, 0,23mmol), KOAc (67mg, 0,69mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (16mg, 0,023mmol) trong 1,4 dioxan được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch Na₂CO₃ (2M, 1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 17. MS (ES⁺): *m/z* 551,4 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 63.



Kết hợp hợp chất trung gian AB (105mg, 0,46mmol), bis(pinacolato)dibor (175mg, 0,69mmol), kali axetat (67mg, 0,69mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium(II) dichloride (18mg, 0,045mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian B (100mg, 0,23mmol), bis(pinacolato)dibor (175mg, 0,69mmol), KOAc (67mg, 0,69mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine)dichloropalladium(II) (16mg, 0,045mmol) trong 1,4 dioxane được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch natri bicarbonate 2M (1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phân đoạn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 63. MS (ES⁺): *m/z* 548,0 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 65.



Kết hợp hợp chất trung gian AC (174mg, 0,820mmol), bis(pinacolato)dibor (277mg, 1,093mmol), kali axetat (161mg, 1,64mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium(II) dichloride (18mg, 0,045mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian X (100mg, 0,23mmol), bis(pinacolato)dibor (175mg, 0,69mmol), KOAc (67mg, 0,69mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine)dichloropalladium(II) (16mg, 0,045mmol) trong 1,4 dioxane được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch natri bicarbonate 2M (1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phân đoạn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 65. MS (ES⁺): *m/z* 548,0 [M+H]⁺.

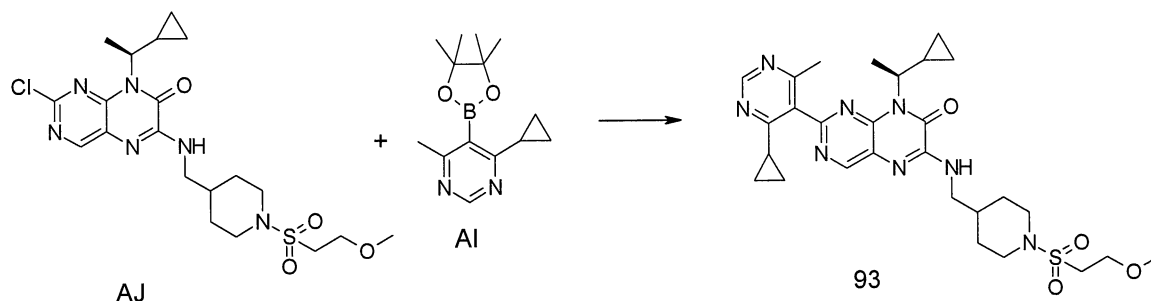
paladi(II) diclorua (43mg, 0,055mmol) trong dung dịch chứa toluen/DME/etanol/nước đã được khử khí (3:2:2:1, 3mL). Gia nhiệt bình phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Trong bình khác, kết hợp hợp chất trung gian X (247mg, 0,547mmol), bis(pinacolato)dibor (277mg, 0,820mmol), kali axetat (161mg, 1,64mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (43mg, 0,055mmol) trong 1,4 dioxan được khử khí (3mL). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Kết hợp các thành phần của hai bình này lại và bổ sung dung dịch Na₂CO₃ (2M, 1mL) vào đó. Gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội bình phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc và cô các thành phần trong bình này. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất theo ví dụ 65. MS (ES⁺): *m/z* 550,0 [M+H]⁺.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự:

Các hợp chất theo các ví dụ 1-8, 10, 12-14, 16, 18-62, 64, 66-92, 129.

Phương pháp 14:

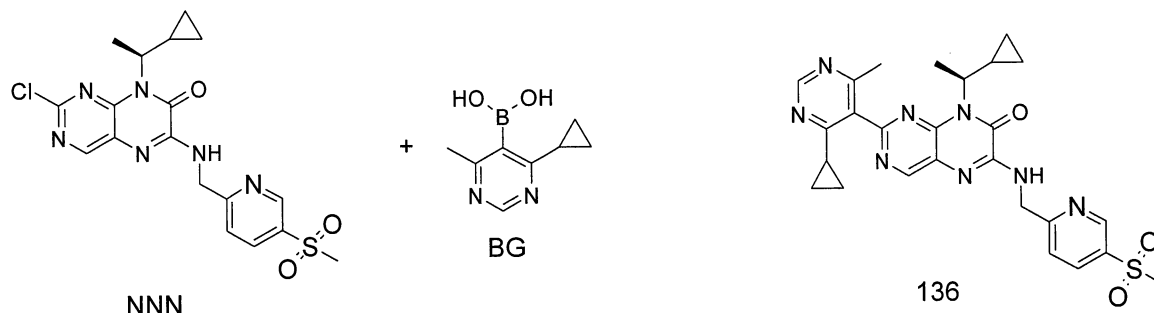
Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 93.



Làm sạch hỗn hợp chứa hợp chất AJ (100mg, 0,21mmol), hợp chất trung gian AI (83,7mg, 0,32mmol), K₃PO₄ (91mg, 0,43mmol), và Pd(dppf)Cl₂ (26mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) bằng khí argon, và sau đó bổ sung H₂O (0,25mL) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2x5mL). Pha hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng

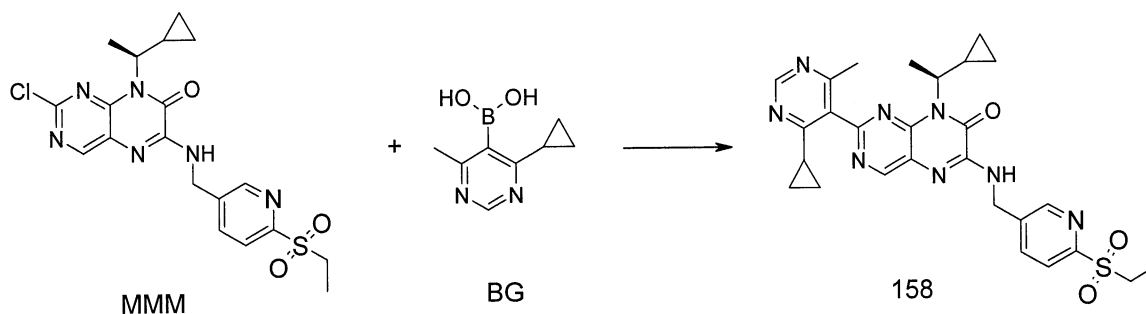
HPLC pha đảo để thu được hợp chất theo ví dụ 93. MS (ES⁺): m/z 584,0 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 136.



Làm sạch hỗn hợp chứa NNN (3500mg, 8,05mmol), hợp chất trung gian BG (2149mg, 12,07mmol), K₃PO₄ (3417mg, 16,09mmol), và Pd(dppf)Cl₂ (986mg, 1,21mmol) trong 1,4-dioxan (60mL) bằng khí argon, và sau đó bổ sung H₂O (6mL) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2x5mL). Pha hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất theo ví dụ 136. MS (ES⁺): m/z 533,0 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 158.



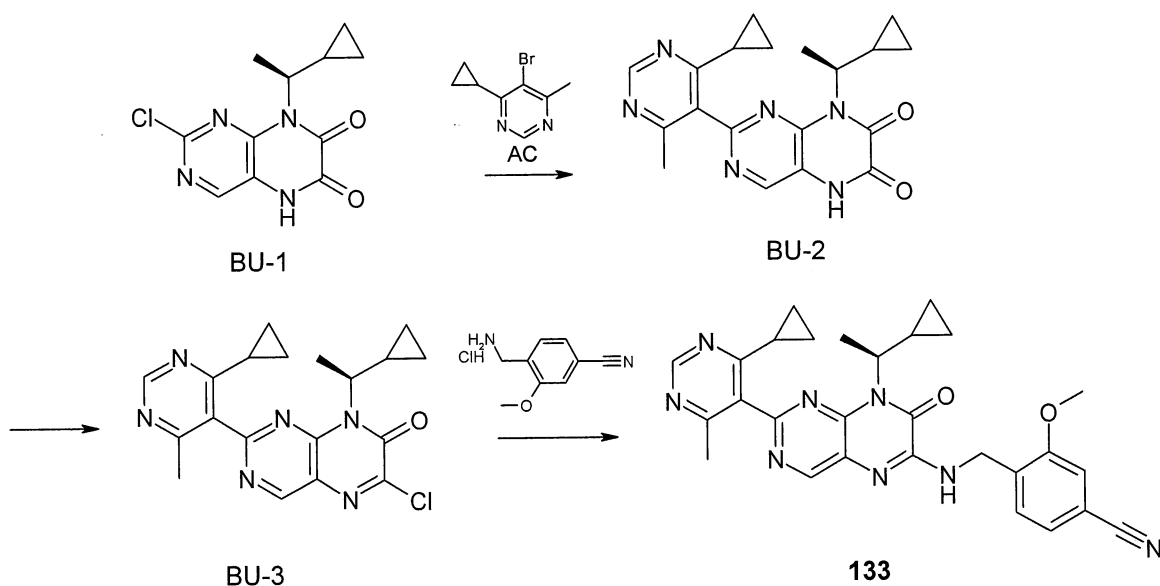
Làm sạch hỗn hợp chứa hợp chất MMM (3360mg, 7,49mmol), hợp chất trung gian BG (2664mg, 14,97mmol), K₃PO₄ (3177mg, 14,97mmol), và Pd(dppf)Cl₂ (916mg, 1,12mmol) trong 1,4-dioxan (60mL) bằng khí argon, và sau đó bổ sung H₂O (6mL) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2x5mL). Pha hữu cơ gom lại được làm khô (dùng Na₂SO₄), gạn và cô. Tinh chế phân cận thu

được bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất theo ví dụ 158. MS (ES⁺): m/z 539,3,0 [M+H]⁺.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự:

Các hợp chất theo các ví dụ 94-128, 130-132, 134, 137-144, 146-157, 159-199, 201-265.

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 133.



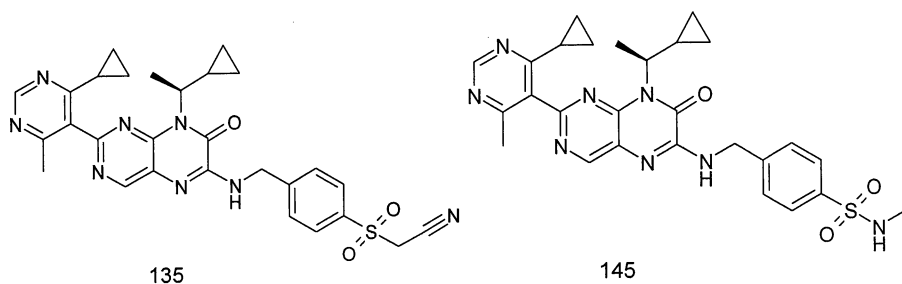
Làm sạch hỗn hợp chứa hợp chất AC (5,39g, 25,3mmol), bis(pinacolato) dibo (10,4g, 40,5mmol), kali axetat (3,98g, 40,5mmol), và phức hợp Pd(dppf)Cl₂ DCM (0,83g, 1,01mmol) trong DME/Tol/EtOH/H₂O (10:6:3:1) bằng khí argon, bật kín bình phản ứng và khuấy ở 80°C trong 30 phút. Bỏ sung hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp đã được làm sạch bằng khí argon chứa hợp chất BU-1 (2,70g, 10,1mmol) và Pd(amphos)Cl₂ (0,71g, 1,01mmol) và gia nhiệt bình phản ứng được bật kín chứa hỗn hợp này đến 110 °C trong 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, lọc và sau đó cô lại lần nữa. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ để thu được hợp chất BU-2.

Bổ sung oxalyl clorua (596mg, 4,70mmol) sau đó là 5 giọt DMF vào dung dịch chứa hợp chất BU-2 (856mg, 2,35mmol) trong DCM (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 18 giờ.

Sau đó cô hỗn hợp phản ứng và phần cặn thu được chứa hợp chất BU-3 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

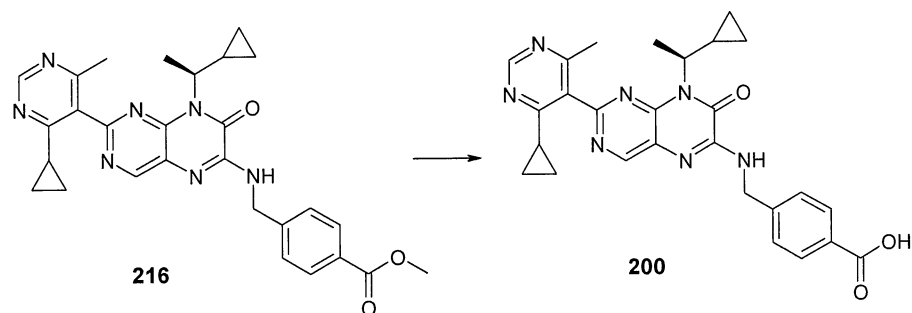
Bổ sung DIEA (196uL, 1,41mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất BU-3 (150mg, 0,36mmol) trong DMF ở nhiệt độ môi trường. Sau 10 phút, bổ sung hợp chất BU-4 (84,1mg, 0,42mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC pha đảo (NH_4CO_3) để thu được hợp chất theo ví dụ 133. MS (ES⁺): m/z 509,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất theo ví dụ 135 và 145 được tổng hợp theo cách tương tự như cách tổng hợp hợp chất theo ví dụ 133.



Phương pháp XX:

Tổng hợp hợp chất theo ví dụ 200.



Bổ sung LiOH (28,0mg, 1,17mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 216 (100mg, 0,195mmol) trong dioxan (2mL)/nước (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và hòa tan nó trong nước, axit

hóa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH khoảng bằng 5, lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong tủ chân không để thu được hợp chất theo ví dụ 200. MS (ES⁺): *m/z* 498,1 [M+H]⁺

Hoạt tính sinh học

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính để làm các chất điều biến ROR γ (thụ thể mô côi γ liên quan đến thụ thể axit retinoit).

Thử nghiệm gen chỉ thị (Reporter Gene Assay- RGA)

Thử nghiệm hoạt hóa vận chuyển thụ thể nhân được thực hiện để định lượng khả năng của các hợp chất thử nghiệm trong việc ức chế sự hoạt hóa vận chuyển ROR γ của các gen chỉ thị luciferaza. Thử nghiệm tương tự được mô tả trong: Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536. Hệ thử nghiệm sử dụng các tế bào HEK 293 chuyển nhiễm tạm thời được đồng chuyển nhiễm hai plasmit (pGL4.3, luc2P/GAL4UAS/Hygro, và pBIND, Gal4DBD hRORC LBD1-3). Đối chứng dương được đồng chuyển nhiễm tạm thời cả hai plasmit, và đối chứng âm chứa trình tự khởi đầu pGL4.3. Các thử nghiệm được tập hợp trong các đĩa 384 lỗ trong đó các tế bào được chuyển nhiễm tạm thời và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau được ủ trong thời gian 20 đến 24 giờ. Ngày tiếp theo, các đĩa thử nghiệm được lấy ra và được làm cân bằng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 20 đến 30 phút. Hệ thử nghiệm luciferaza Bright-GloTM được sử dụng để phát hiện khả năng sản sinh luciferaza. Sau khi bổ sung thuốc thử phát hiện Bright GLO, các đĩa được ủ ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Các đĩa được đọc trên máy đọc đĩa Envision để đo tín hiệu phát quang. Tín hiệu RLU được chuyển hóa thành POC tương ứng với các lỗ đối chứng và các lỗ trống.

Môi trường gieo cấy tế bào:

RPMI 1640-Invitrogen #11875135), 2,5% FBS-Invitrogen # 26140, 1xPenixilin-Streptomycin-Gibco # 15140

Dung dịch đệm pha loãng hợp chất:

1X HBSS-Invitrogen #14025126

Các đĩa thử nghiệm: Greiner #781080-020

Hệ thử nghiệm luciferaza Bright Glo: Promega #E2620

Dung dịch đệm phân giải đã đông được cung cấp trong kit, bổ sung 100 mL dung dịch đệm phân giải vào bột cơ chất.

Bảng dưới đây thể hiện kết quả thu được khi các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm nêu trên, chứng minh hoạt tính của chúng để làm các chất điều biến ROR γ :

Bảng II: Bảng hoạt tính sinh học trong thử nghiệm gen chỉ thị

Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)
1	210	101	115	201	75
2	230	102	250	202	455
3	230	103	82	203	800
4	250	104	3000	204	665
5	260	105	1600	205	80
6	260	106	1150	206	777
7	280	107	560	207	1400
8	290	108	300	208	125
9	300	109	790	209	75
10	300	110	1350	210	150
11	300	111	460	211	225
12	300	112	920	212	120
13	300	113	108	213	155
14	310	114	107	214	220
15	310	115	67	215	330
16	320	116	300	216	1385
17	330	117	155	217	160

Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)
18	330	118	225	218	170
19	330	119	720	219	280
20	330	120	420	220	390
21	360	121	130	221	350
22	360	122	150	222	1250
23	390	123	135	223	135
24	390	124	97	224	120
25	410	125	175	225	230
26	420	126	119	226	155
27	420	127	570	227	455
28	440	128	160	228	595
29	470	129	2500	229	530
30	550	130	285	230	270
31	560	131	205	231	195
32	640	132	243	232	180
33	670	133	1035	233	155
34	730	134	400	234	590
35	870	135	240	235	425
36	880	136	255	236	185
37	930	137	278	237	265
38	1100	138	160	238	400
39	1100	139	700	239	205
40	1400	140	730	240	600
41	1400	141	925	241	310
42	1500	142	333	242	395

Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)
43	2600	143	134	243	230
44	2800	144	162	244	475
45	2900	145	95	245	1700
46	3000	146	435	246	645
47	3200	147	250	247	385
48	3800	148	505	248	540
49	4300	149	305	249	530
50	4400	150	230	250	190
51	7600	151	255	251	158
52	420	152	470	252	325
53	680	153	375	253	340
54	420	154	295	254	455
55	1400	155	185	255	285
56	1400	156	275	256	1900
57	560	157	92	257	155
58	420	158	106	258	210
59	850	159	91	259	190
60	750	160	285	260	515
61	470	161	375	261	470
62	990	162	795	262	4000
63	930	163	160	263	4300
64	920	164	410	264	5900
65	590	165	157	265	4800
66	410	166	1600		
67	370	167	270		

Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)
68	330	168	435		
69	320	169	145		
70	630	170	235		
71	480	171	200		
72	250	172	440		
73	290	173	690		
74	410	174	275		
75	590	175	380		
76	1600	176	550		
77	1600	177	73		
78	2400	178	240		
79	610	179	675		
80	1100	180	235		
81	1700	181	175		
82	380	182	130		
83	2200	183	325		
84	400	184	295		
85	290	185	175		
86	550	186	150		
87	310	187	255		
88	3400	188	315		
89	750	189	120		
90	4100	190	130		
91	1800	191	86		
92	850	192	83		

Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	RGA IC ₅₀ (nM)
93	110	193	99		
94	125	194	180		
95	355	195	183		
96	320	196	157		
97	101	197	225		
98	195	198	225		
99	265	199	120		
100	130	200	855		

Các phương pháp ứng dụng trong điều trị bệnh

Trên cơ sở các đặc tính sinh học của chúng, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc các chất đồng phân hỗ biến, các raxemat, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất theo sáng chế, các hỗn hợp của chúng và các muối của tất cả các dạng này là thích hợp để điều trị rối loạn tự miễn và rối loạn dị ứng trong đó chúng thể hiện tác dụng điều biến tốt đối với ROR γ .

Do đó, sáng chế hướng đến các hợp chất có công thức chung (I), và các muối được dụng của chúng, và tất cả các chất đồng phân hỗ biến, các raxemat, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các hỗn hợp của chúng, các hợp chất này là hữu dụng trong việc điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh lý trong đó hoạt tính của các chất điều biến ROR γ là có lợi cho việc điều trị bệnh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc điều trị rối loạn tự miễn hoặc rối loạn dị ứng.

Các rối loạn mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ: bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh thận lupus, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh viêm mạch, bệnh xơ cứng bì, bệnh hen, bệnh viêm mũi dị ứng, eczema dị ứng, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh mảnh ghép chống ký chủ, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm màng

mạch nhỏ và bệnh lý khớp đốt sống không hình ảnh X quang.

Để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh lý nêu trên, liều hữu hiệu về mặt điều trị sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 10 mg/kg thể trọng trên mỗi liều lượng hợp chất theo sáng chế; tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 5 mg/kg thể trọng trên mỗi liều lượng. Ví dụ, để dùng cho người có cân nặng 70kg, khoảng liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 0,7 mg đến 750 mg trên mỗi liều lượng hợp chất theo sáng chế, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,0 mg đến 350 mg trên mỗi liều lượng. Một số mức độ tối ưu hóa liều thông thường có thể cần thiết để xác định mức và mô hình cấp liều tối ưu. Hoạt chất có thể được dùng từ 1 đến 6 lần một ngày.

Các dược phẩm và cách sử dụng thông thường

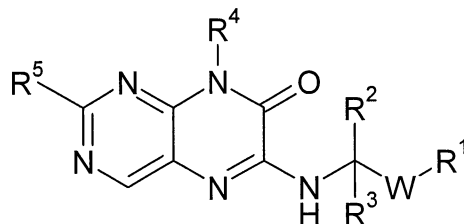
Khi được sử dụng làm dược chất, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng dưới dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình đã được biết rõ trong lĩnh vực dược và thường chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với các tá dược mà làm tăng cường độ ổn định của các hợp chất theo sáng chế, tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng các dược phẩm chứa chúng trong các phương án nhất định, làm tăng khả năng hòa tan hoặc phân tán, tăng hoạt tính đối kháng, cung cấp liệu pháp phụ trợ, v.v.. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với các chất có hoạt tính khác theo sáng chế, tùy ý còn cùng với các chất có hoạt tính dược lý khác. Nói chung, các hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng hữu hiệu về mặt điều trị hoặc với lượng hữu hiệu về mặt dược lý, nhưng cũng có thể được dùng với lượng thấp hơn để chẩn đoán hoặc nhằm mục đích khác.

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế, dưới dạng tinh khiết hoặc dưới dạng dược phẩm phù hợp, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cách thức bất kỳ được chấp nhận để dùng dược phẩm. Do đó, việc dùng có thể là, ví dụ, qua đường miệng, trong khoang miệng (ví dụ, dưới lưỡi), trong mũi, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, qua chân bì, qua âm đạo, hoặc qua trực tràng, dưới dạng chất rắn, chất bán rắn, bột đông khô, hoặc các dạng liều lượng lỏng, như, ví dụ, viên nén, viên thuốc đạn, viên tròn, viên nang mềm dẻo và viên nang gelatin cứng, thuốc bột, dung dịch, hỗn dịch, hoặc sol khí, hoặc các dạng tương tự, tốt hơn là dưới dạng liều lượng đơn vị thích hợp để dùng liều lượng

chính xác một cách đơn giản. Các dược phẩm sẽ thường chứa chất mang dược hoặc tá dược thông thường và hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, và, ngoài ra, có thể chứa các chất điều trị, các dược chất, các chất mang, các chất phụ trợ, các chất pha loãng, các chất dẫn khác, hoặc các kết hợp của chúng. Các tá dược, các chất mang, hoặc các chất phụ gia dược dụng này cũng như các phương pháp bào chế các dược phẩm dùng cho các cách thức sử dụng khác nhau là đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Tình trạng kỹ thuật của sáng chế được dẫn chứng, ví dụ, bởi Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel và N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea và Febiger, 1990; mỗi ấn phẩm này được đính kèm theo đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng để mô tả tốt hơn tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Như chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đoán trước, các dạng của các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các công thức bào chế dược phẩm cụ thể sẽ được chọn (ví dụ, các muối) để có các đặc tính vật lý thích hợp (ví dụ, khả năng hòa tan trong nước) mà là cần thiết để dược phẩm đó hiệu nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R¹ là:

- CN;
- S(O)_nR⁶;
- S(O)_nNR⁷R⁸;
- S(O)(NR⁹)R⁶;
- N(R⁹)C(O)R⁶;
- N(R⁹)C(O)OR⁶;
- N(R⁹)S(O)_nR⁶;
- C(O)OR⁹;
- C(O)NR⁷R⁸; hoặc
- C(O)R⁹; hoặc

R⁶, R⁷, R⁸ hoặc R⁹ của R¹ có thể được vòng hóa trên W để tạo ra vòng; và

mỗi R² và R³ độc lập là:

- (A) –H;
- (B) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:
 - a) C₃₋₆ xycloalkyl;
 - b) –OR⁹;
 - c) –CN;
 - d) –CF₃;

- e) -halo;
 - f) $-C(O)OR^9$;
 - g) $-C(O)N(R^9)_2$;
 - h) $-S(O)_nR^9$; và
 - i) $-S(O)_nNR^7R^8$; hoặc
- (C) C_{3-6} xycloalkyl;
- (D) C_{3-6} heteroxyclyl; hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng cacbon C_{3-6} ;
hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng dị vòng C_{3-6} ;
hoặc

R^2 hoặc R^3 có thể được vòng hóa trên W để tạo ra vòng;

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{3-6} xycloalkyl;
- b) C_{3-6} heteroxyclyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-S(O)_nR^9$;
- f) -halo; và
- g) $-CF_3$; hoặc

(B) C_{3-12} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) $-OR^9$;
- c) $-CN$;
- d) $-S(O)_nR^9$;
- e) -halo; và
- f) $-CF_3$; hoặc

(C) mỗi aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-S(O)_nR^9$;
- f) -halo; và
- g) $-CF_3$;

R^5 là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc C_{3-12} xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

(A) C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{3-6} heteroxyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{3-6} xycloalkyl;
- b) C_{3-6} heteroxyclyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-S(O)_nNR^7R^8$
- f) $-S(O)_nR^9$;
- g) -halo; và
- h) $-CF_3$; hoặc

(B) $-OR^9$;

(C) $-CN$;

(D) $-CF_3$;

(E) -halo;

(F) $-S(O)_nNR^7R^8$;

(G) $-S(O)_nR^9$; và

(H) $-NR^7R^8$;

W là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, C₃₋₁₂ xycloalkyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C₁₋₆ alkyl;
- b) C₃₋₆ xycloalkyl;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃;
- f) -halo;
- g) -NR⁷R⁸;
- h) -C(O)OR⁹; và
- i) -C(O)N(R⁹)₂;

R⁶ được chọn từ:

- (A) -OH;
- (B) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:
 - a) C₃₋₆xycloalkyl;
 - b) -OR⁹;
 - c) -CN;
 - d) -CF₃; và
 - e) -halo;
- (C) C₃₋₆ xycloalkyl; và
- (D) -CF₃;

R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ:

- (A) -H;
- (B) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:
 - a) C₃₋₆xycloalkyl;
 - b) -OR⁹;
 - c) -CN; và
 - d) -halo; và
- (C) C₃₋₆xycloalkyl; hoặc

R^7 và R^8 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra vòng bão hòa có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó một nguyên tử cacbon trong vòng bão hòa này có thể tùy ý được thay thế bằng $-O-$, $-NR^9-$ hoặc $-S(O)_n-$;

R^9 được chọn từ;

(A) $-H$;

(B) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) $-OR^9$;

c) $-CN$;

d) $-CF_3$

e) $-halo$; hoặc

(C) C_{3-6} xycloalkyl; và

n là 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là:

$-CN$,

$-S(O)_nR^6$,

$-S(O)_nNR^7R^8$;

$-N(H)S(O)_nR^6$; hoặc

$-S(O)(NH)R^6$; và

trong đó:

R^6 là:

(A) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) $-OR^9$; và

c) $-CN$; hoặc

(B) C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là:

(A) –H; hoặc

(B) C₁₋₃ alkyl; và

R⁹ được chọn từ;

(A) –H;

(B) C₁₋₃ alkyl; hoặc

(C) C₃₋₆xycloalkyl; và

n là 1 hoặc 2.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R² và R³ độc lập được chọn từ:

(A) –H;

(B) C₁₋₃ alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C₃₋₆xycloalkyl;

b) –OR⁹; hoặc

c) –halo; và

R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng cacbon C₃₋₆;
hoặc

R² và R³ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo ra vòng dị vòng C₃₋₆;
và

R⁹ được chọn từ:

(A) –H; và

(B) C₁₋₃ alkyl.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{3-6} xycloalkyl;
- b) heteroxyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) -halo; và
- f) $-CF_3$; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) $-OR^9$;
- c) $-CN$;
- d) -halo; và
- e) $-CF_3$; và

trong đó một nguyên tử cacbon trong C_{3-6} xycloalkyl này có thể tùy ý được thay thế bằng $-O-$;

(C) Phenyl; hoặc

(D) heteroxyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh; và

R^9 được chọn từ:

(A) $-H$; và

(B) C_{1-3} alkyl.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^5 là aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng

một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$;
- f) $-halo$; và
- g) $-NR^7R^8$; và

mỗi R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- (A) $-H$; và
- (B) C_{1-3} alkyl.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperizinyl, pyrazinyl hoặc C_{3-12} xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$;
- f) $-halo$;
- g) $-NR^7R^8$
- h) $-C(O)OR^9$; và
- i) $-C(O)N(R^9)_2$;

mỗi R^7 , R^8 và R^9 được chọn từ:

- (A) $-H$; và
- (B) C_{1-3} alkyl.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là:

- $-S(O)_nR^6$,
- $-S(O)_nNR^7R^8$, hoặc
- $-S(O)(NH)R^6$;

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ:

- (A) $-H$; và
- (B) C_{1-3} alkyl;

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{3-6} xycloalkyl;
- b) heteroxyclyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-halo$; và
- f) $-CF_3$;

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) $-OR^9$;
- c) $-CN$;
- d) $-halo$; và
- e) $-CF_3$;

(C) Phenyl; hoặc

(D) heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh;

R^5 là:

(A) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$; và
- f) $-halo$; hoặc

(B) Pyridinyl hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$;
- f) $-halo$; và
- g) $-NR^7R^8$; và

W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl hoặc C_{3-12} xycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

- a) C_{1-6} alkyl;
- b) C_{3-6} xycloalkyl;
- c) $-OR^9$;
- d) $-CN$;
- e) $-CF_3$;
- f) $-halo$;
- g) $-NR^7R^8$
- h) $-C(O)OR^9$; và
- i) $-C(O)N(R^9)_2$;

R^6 là:

(A) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ:

a) C_{3-6} xycloalkyl;

b) $-OR^9$ và

b) $-CN$; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl;

mỗi R^7 , R^8 và R^9 độc lập là:

(A) $-H$; hoặc

(B) C_{1-3} alkyl; và

n là 2.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là $-S(O)_nR^6$ hoặc $-S(O)_nNR^7R^8$; và

R^2 và R^3 là H ;

R^4 là:

(A) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, $-CF_3$, và C_{1-3} alkoxy; hoặc

(B) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, $-CN$, và halo; hoặc

(C) heteroxyclyl có 5 cạnh;

R^5 là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm được chọn từ:

a) C_{1-6} alkyl;

b) C_{3-6} xycloalkyl;

c) $-OR^9$;

d) $-\text{CF}_3$; và

e) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

W là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc piperidinyl;

R^6 là C_{1-3} alkyl;

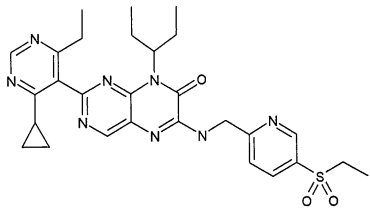
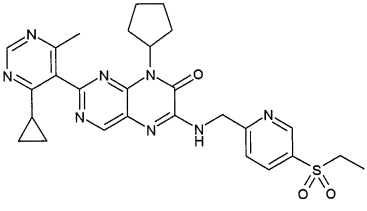
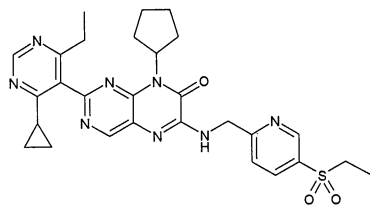
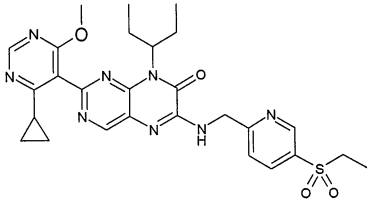
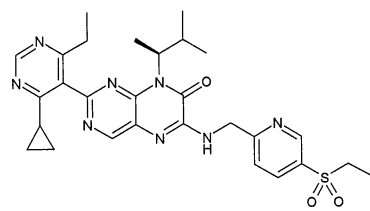
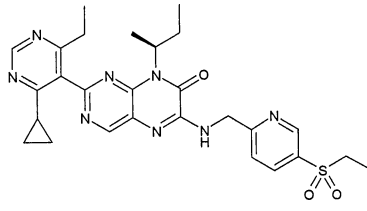
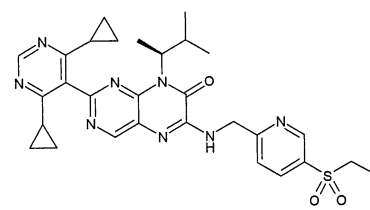
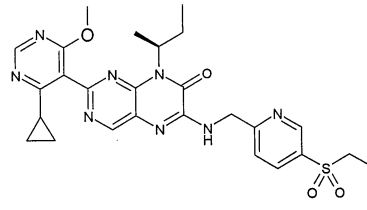
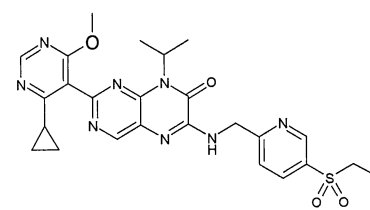
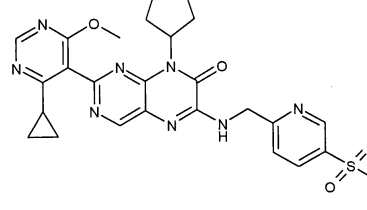
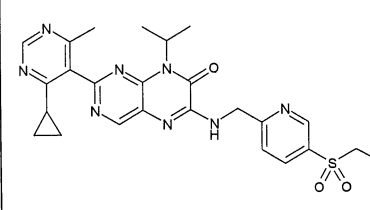
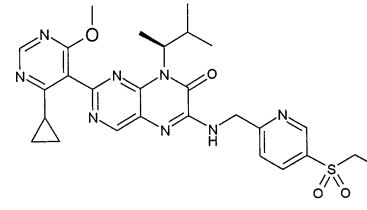
mỗi R^7 , R^8 , R^9 độc lập là:

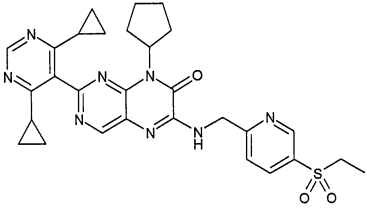
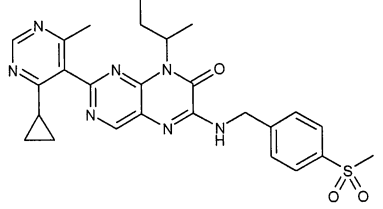
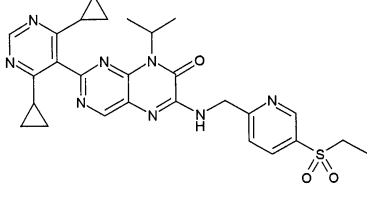
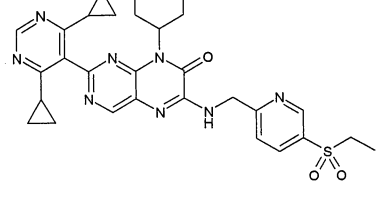
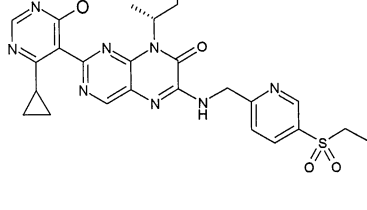
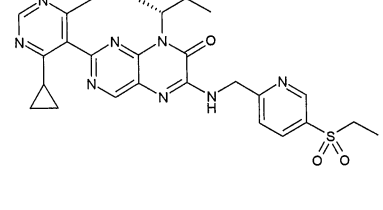
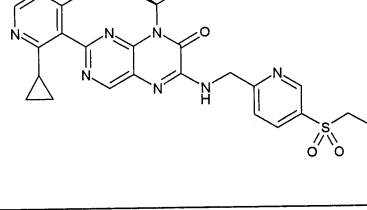
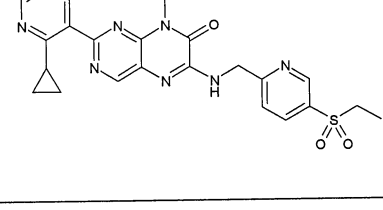
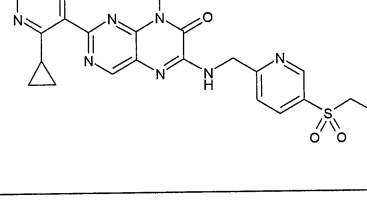
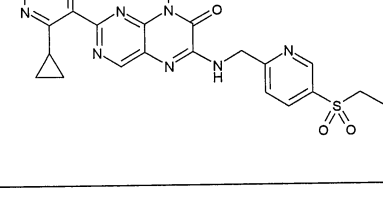
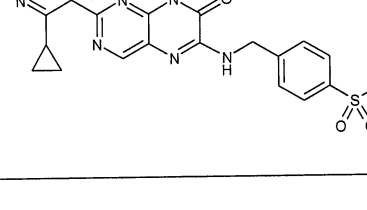
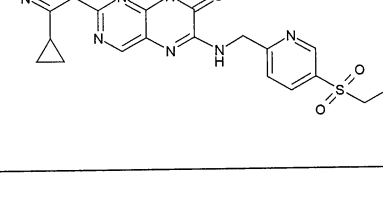
(A) $-\text{H}$; hoặc

(B) C_{1-3} alkyl; và

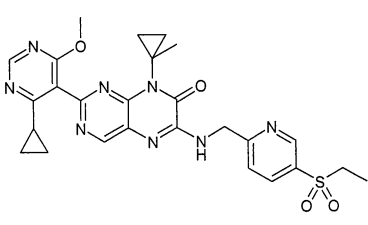
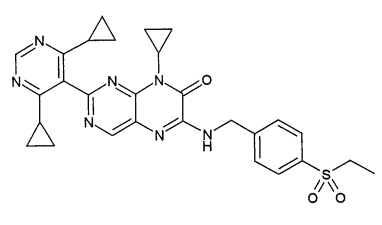
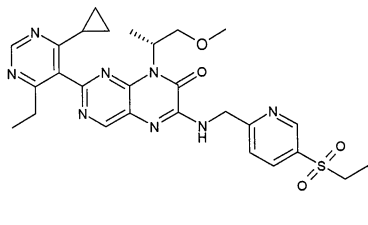
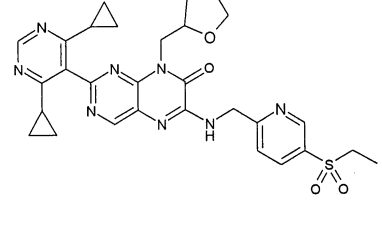
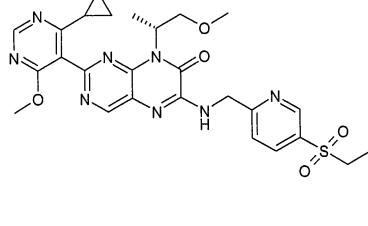
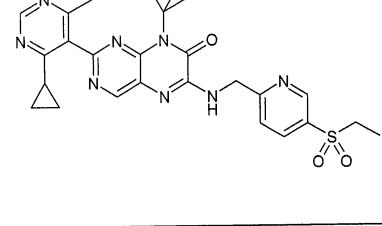
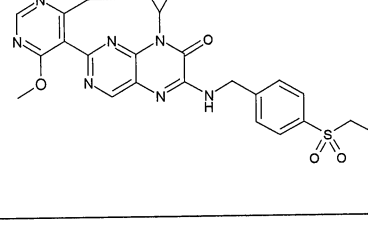
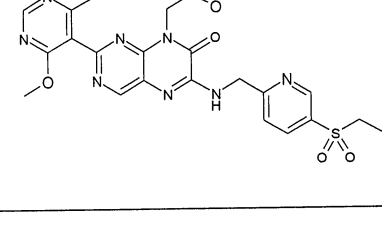
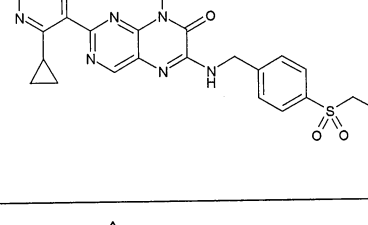
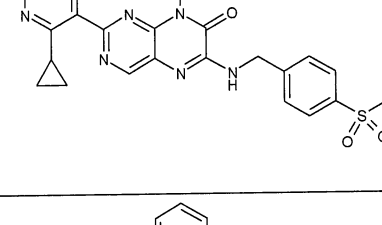
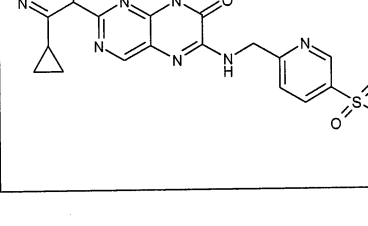
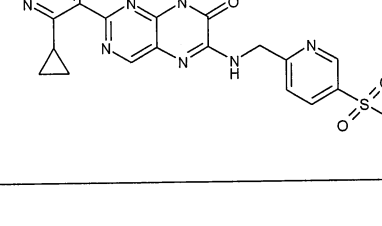
n là 2.

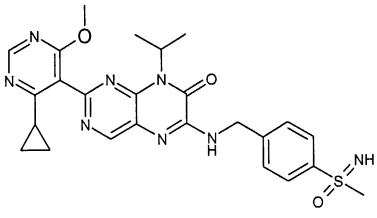
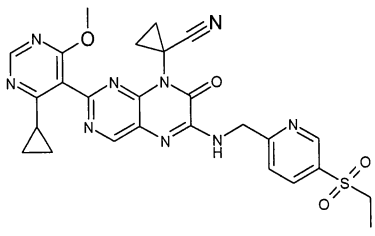
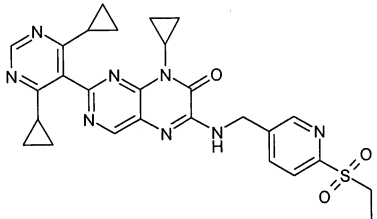
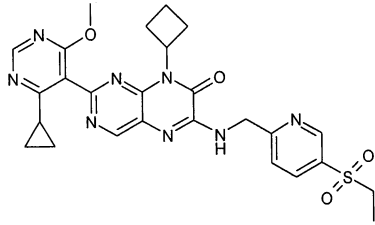
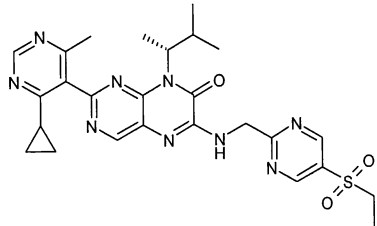
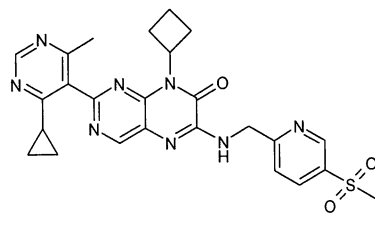
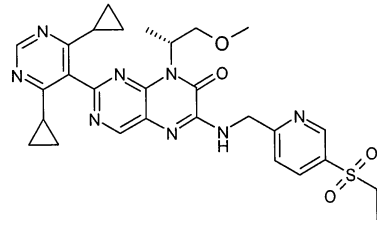
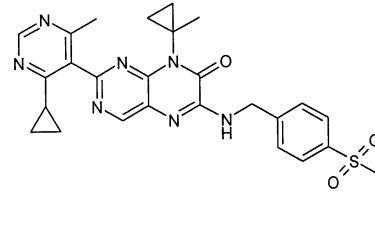
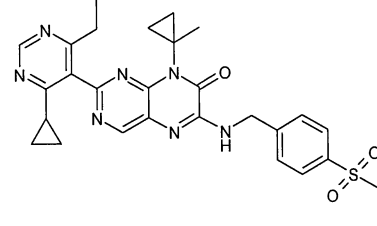
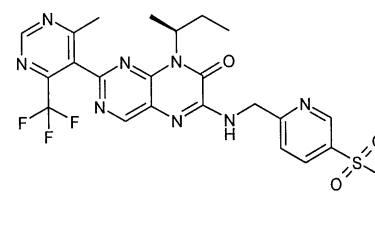
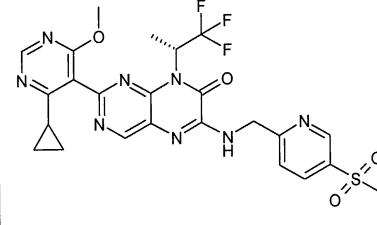
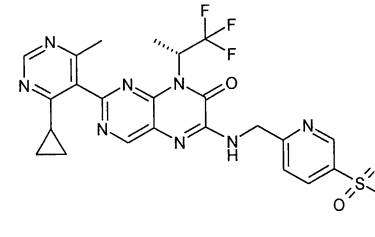
9. Hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng dưới đây:

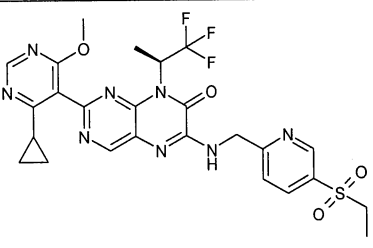
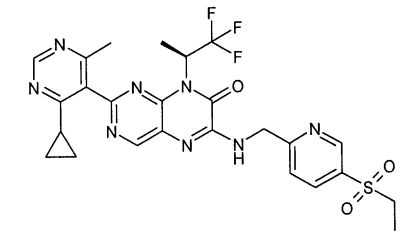
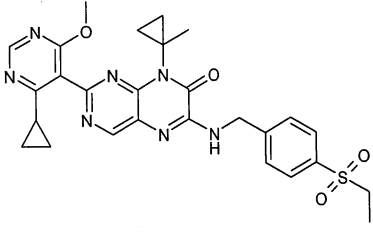
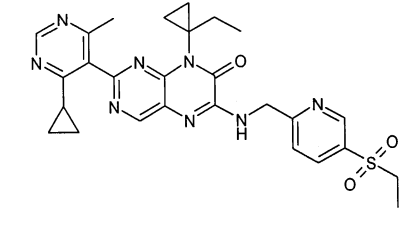
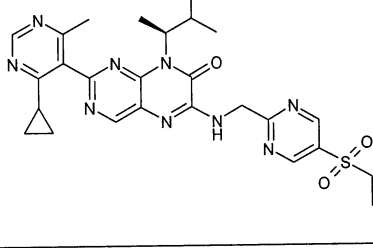
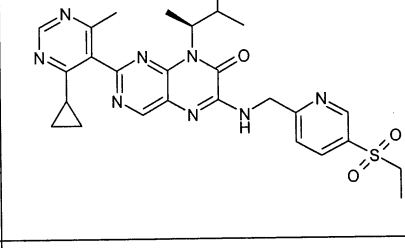
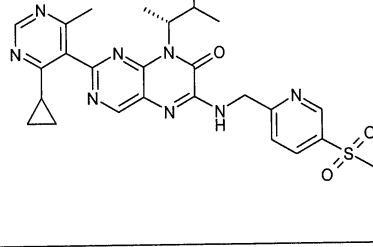
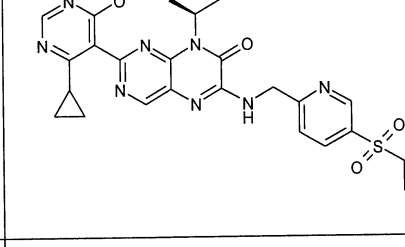
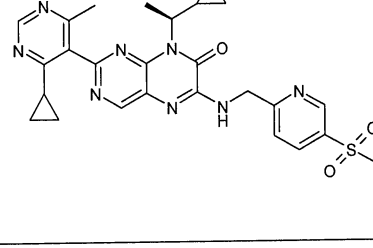
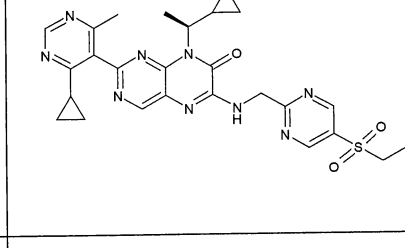
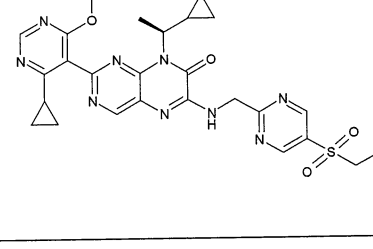
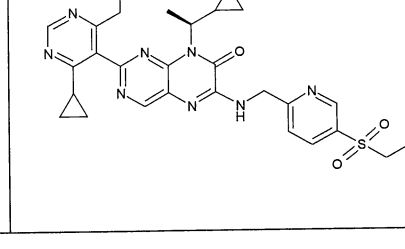
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Ví dụ	Công thức cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

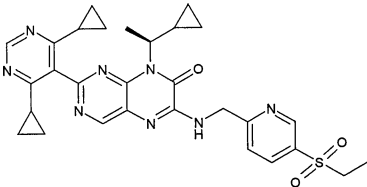
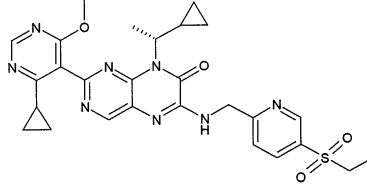
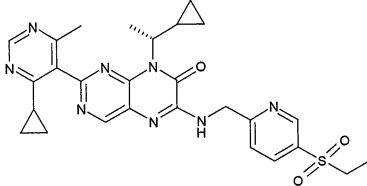
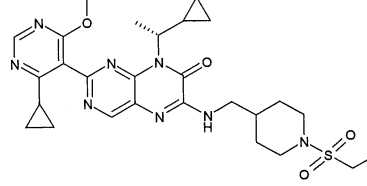
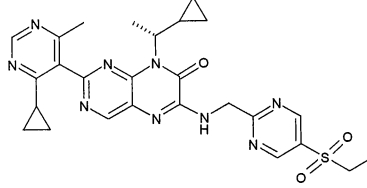
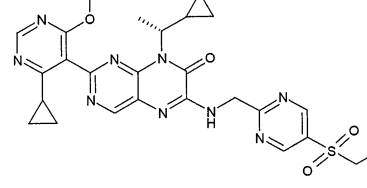
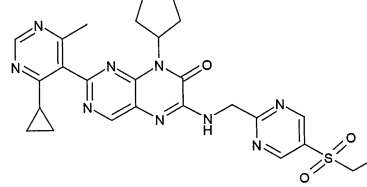
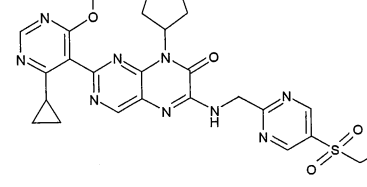
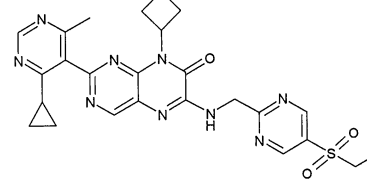
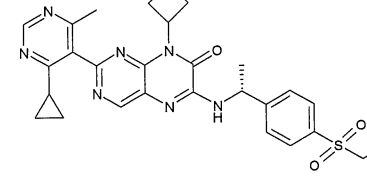
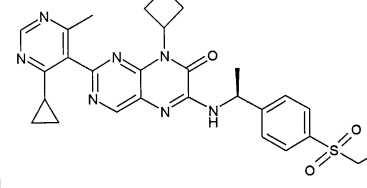
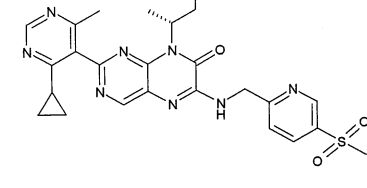
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

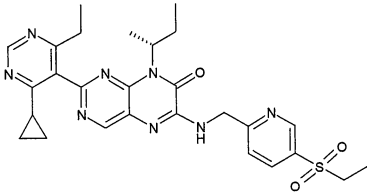
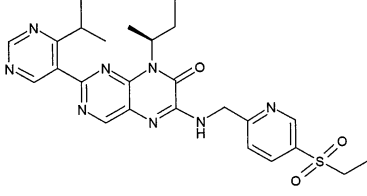
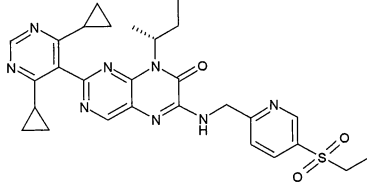
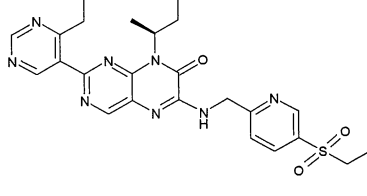
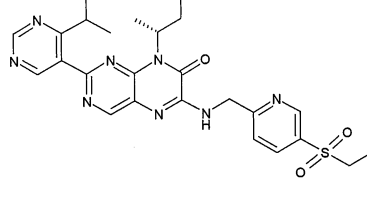
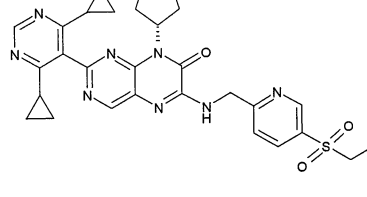
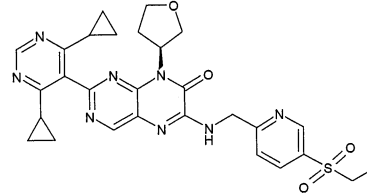
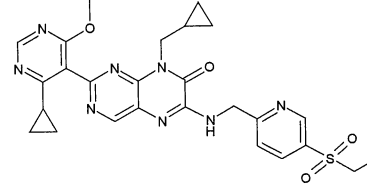
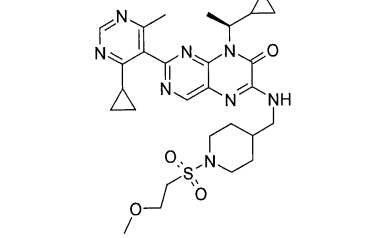
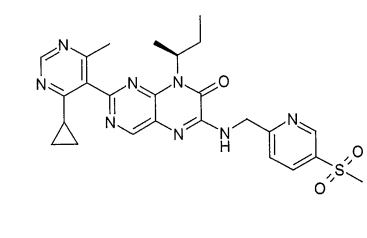
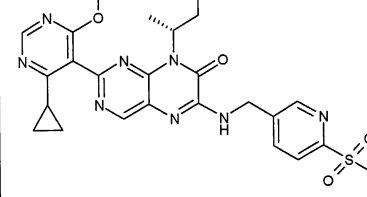
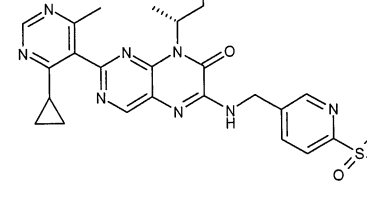
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

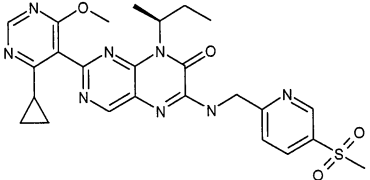
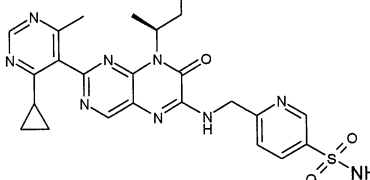
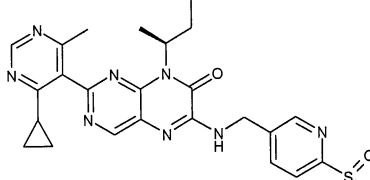
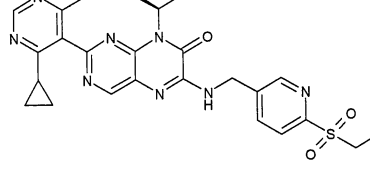
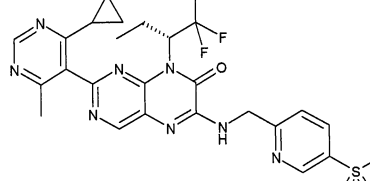
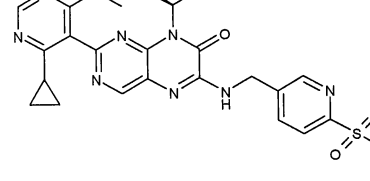
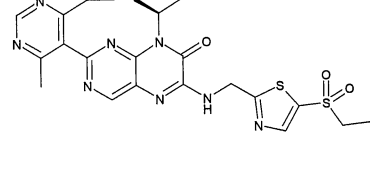
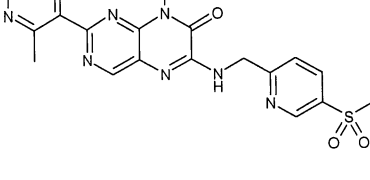
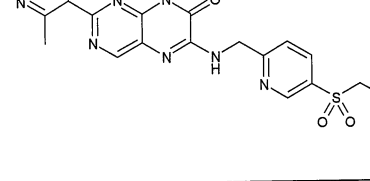
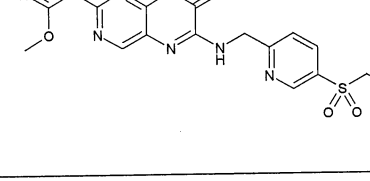
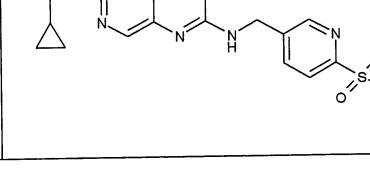
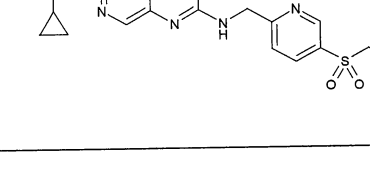
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

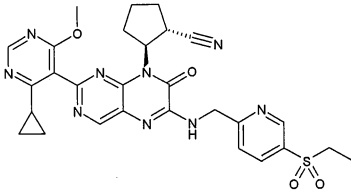
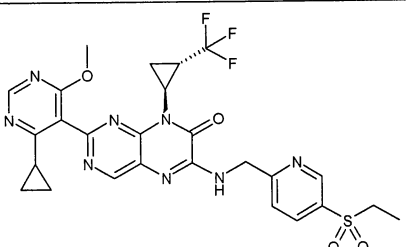
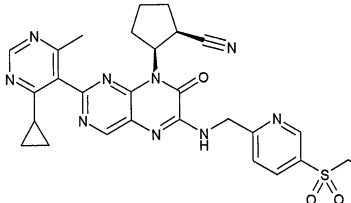
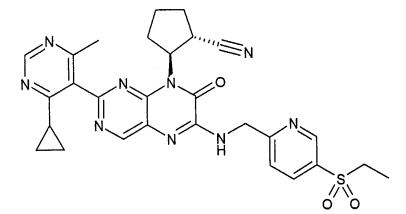
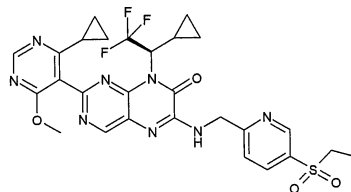
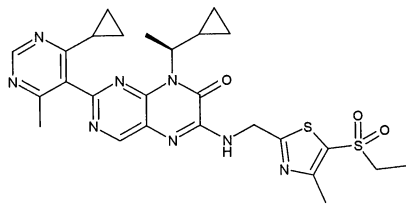
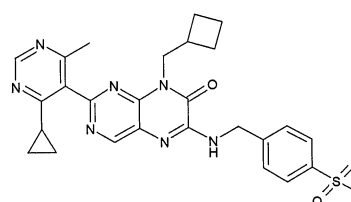
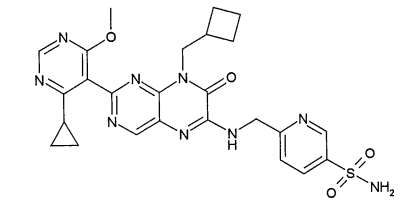
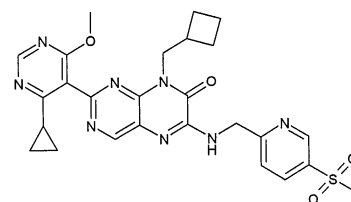
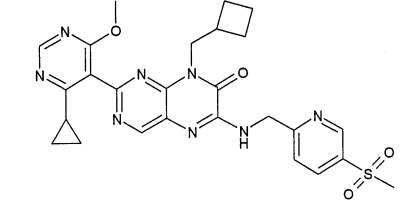
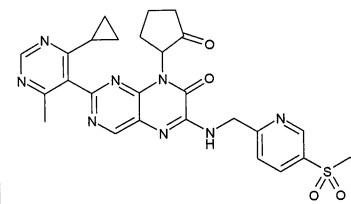
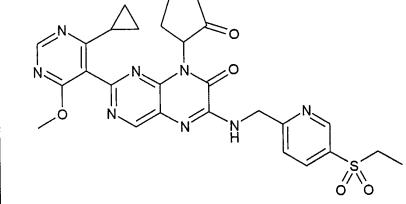
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

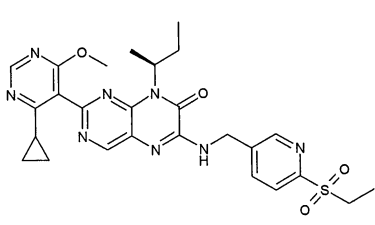
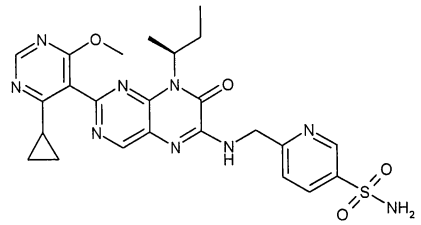
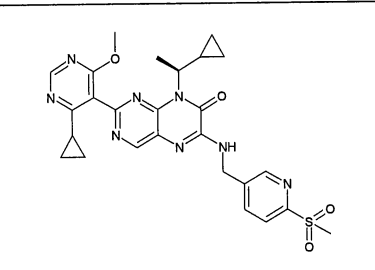
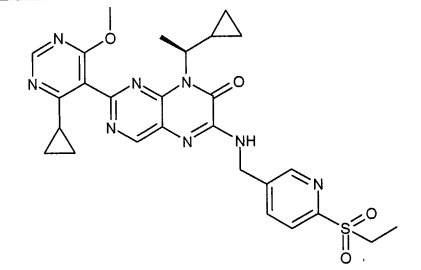
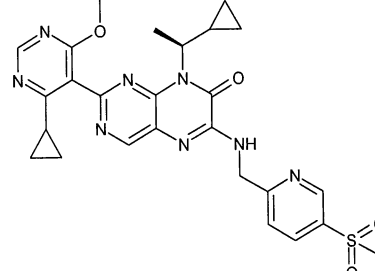
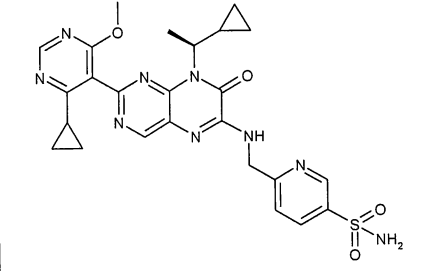
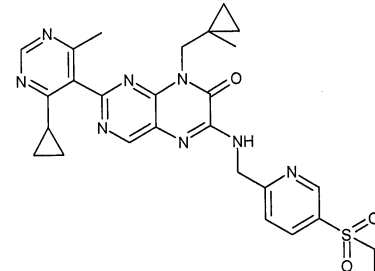
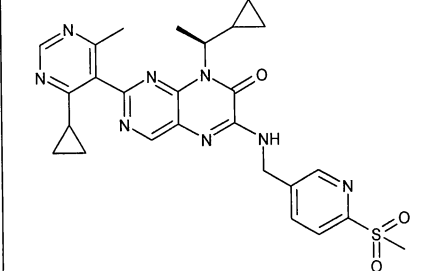
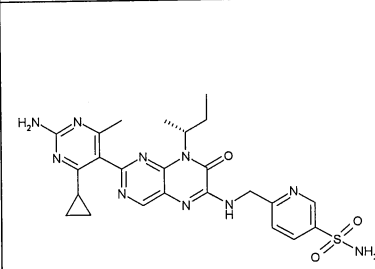
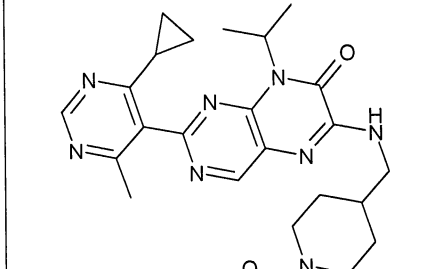
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

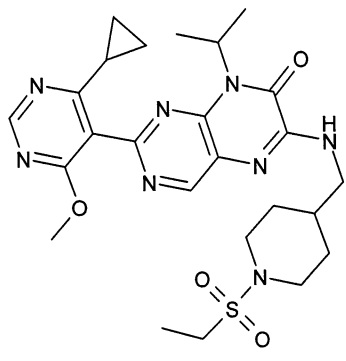
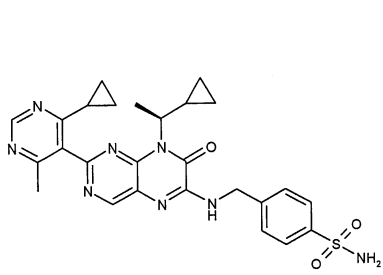
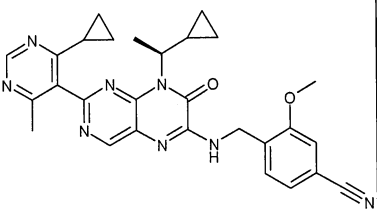
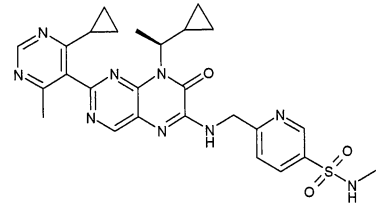
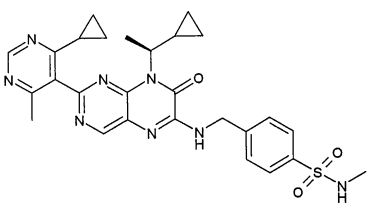
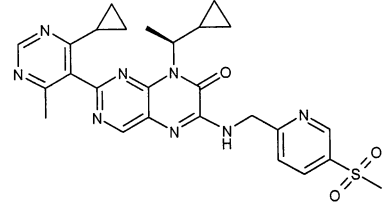
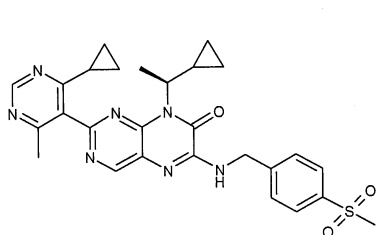
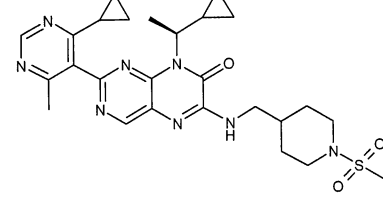
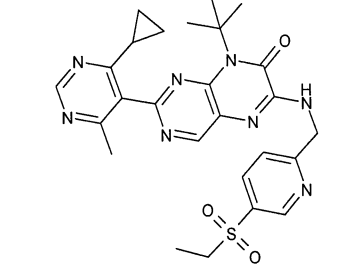
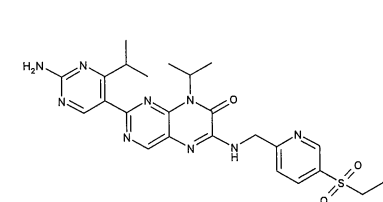
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

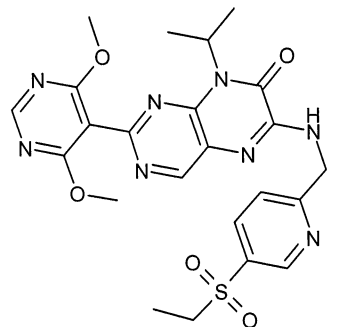
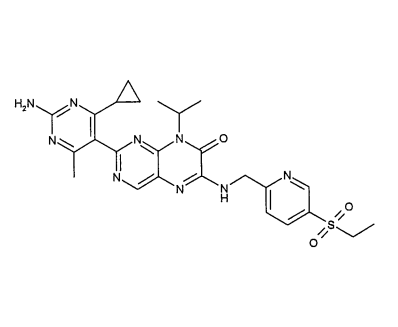
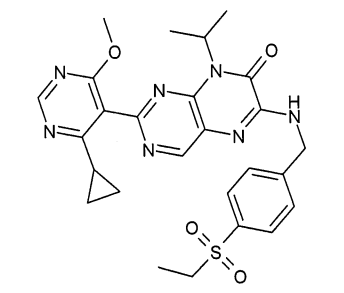
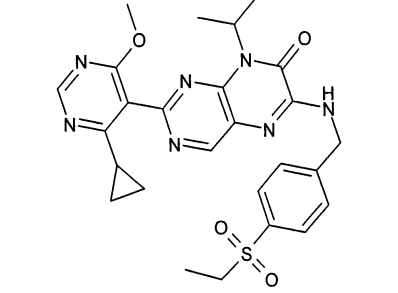
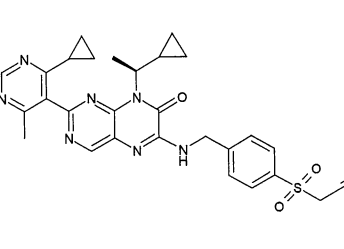
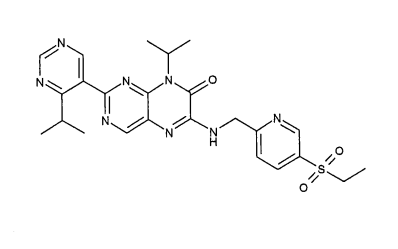
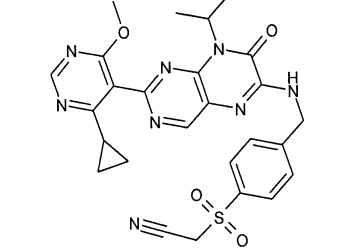
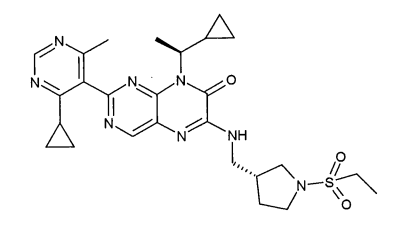
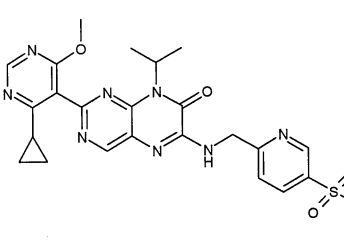
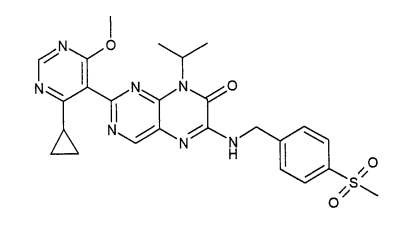
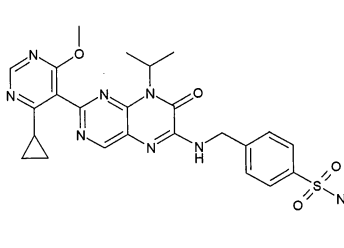
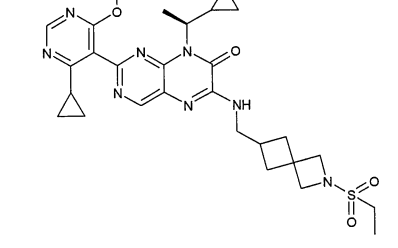
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

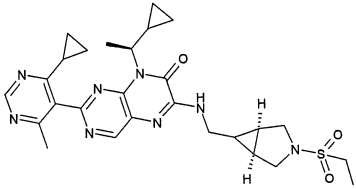
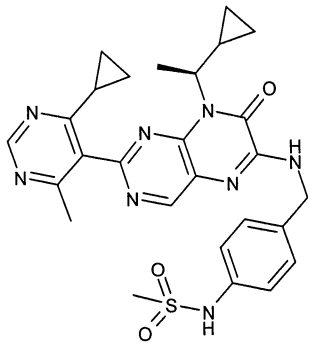
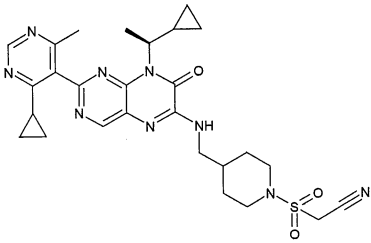
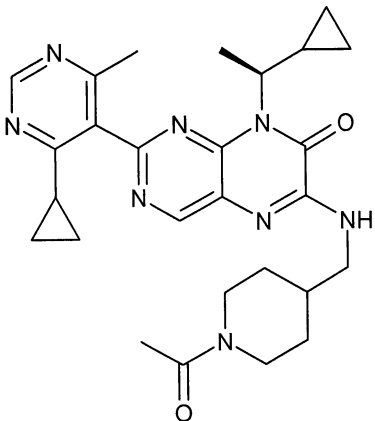
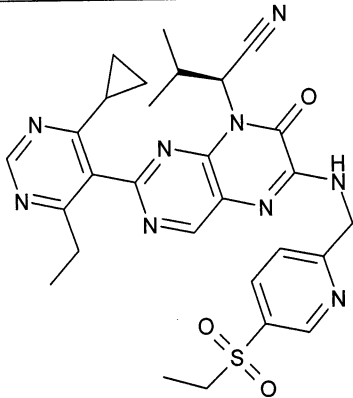
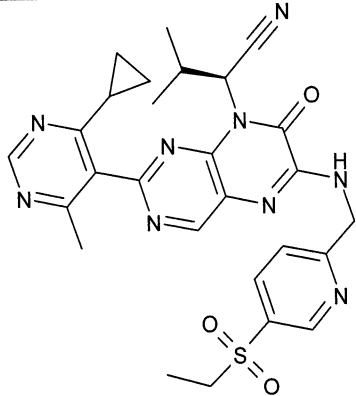
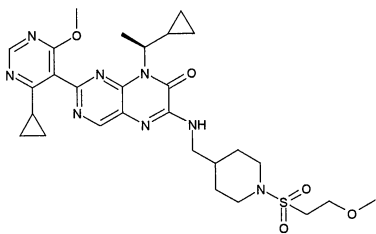
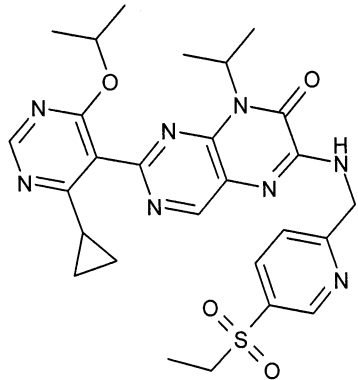
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

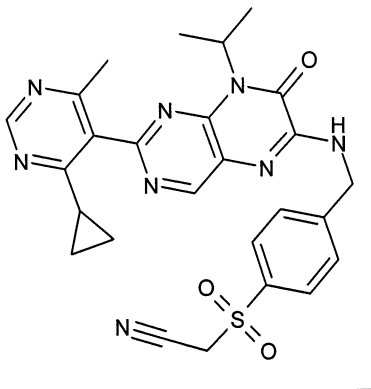
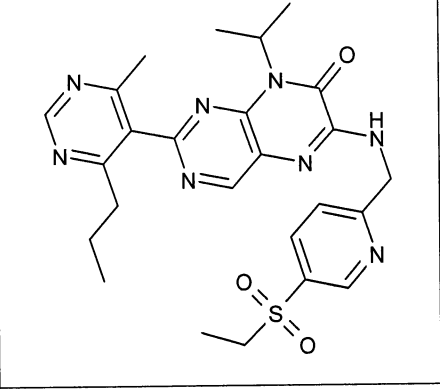
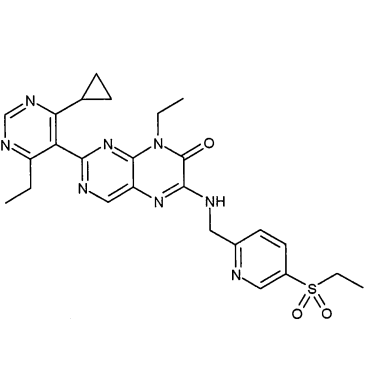
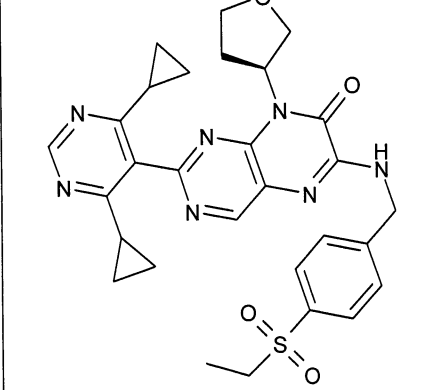
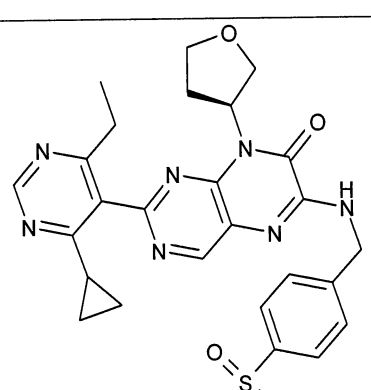
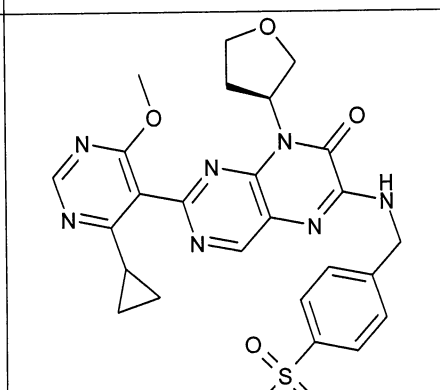
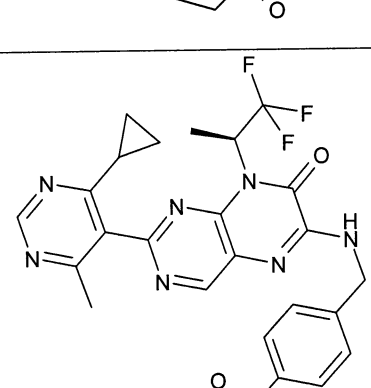
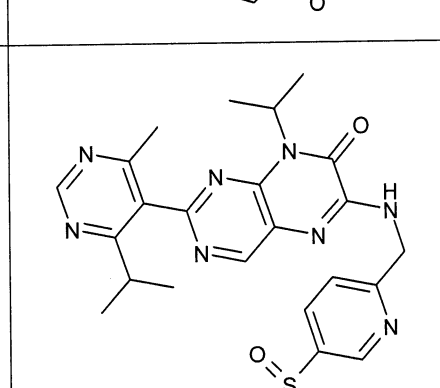
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

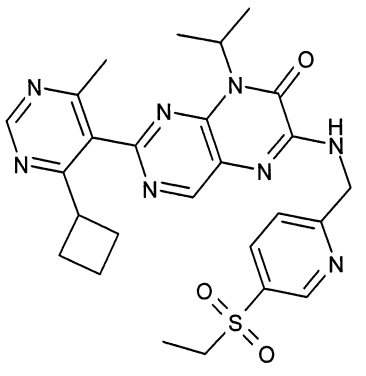
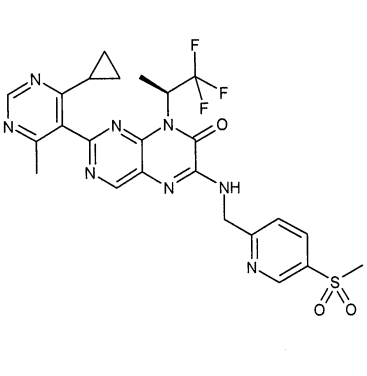
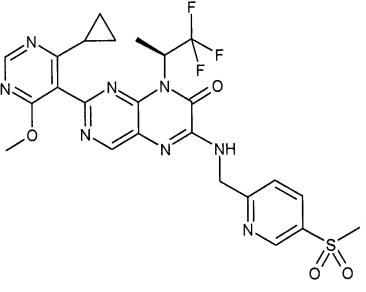
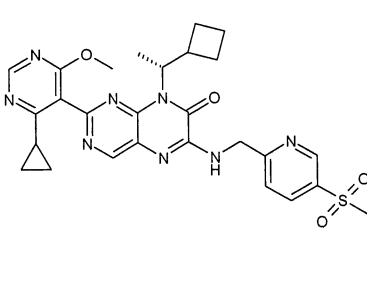
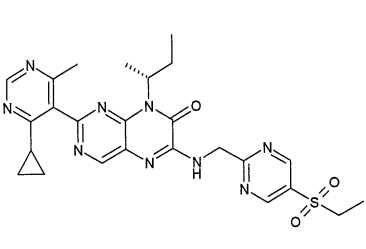
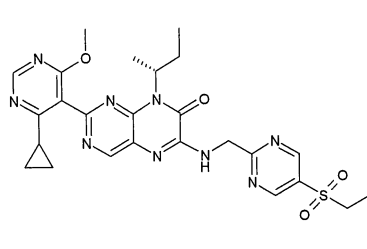
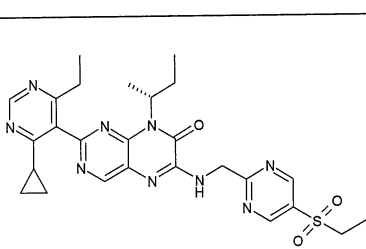
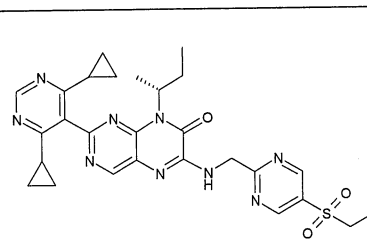
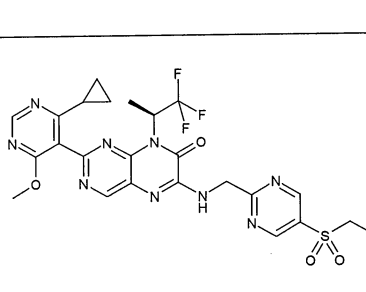
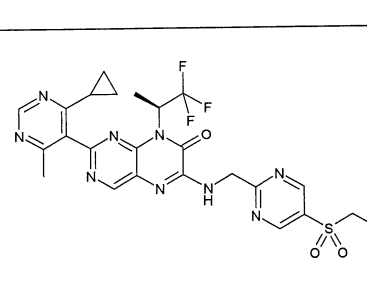
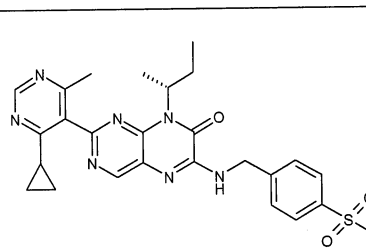
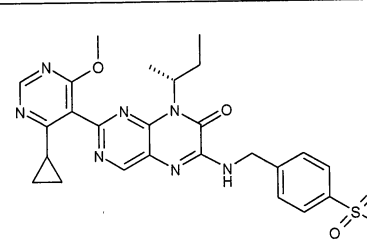
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

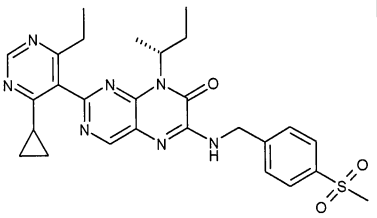
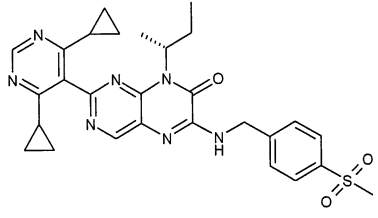
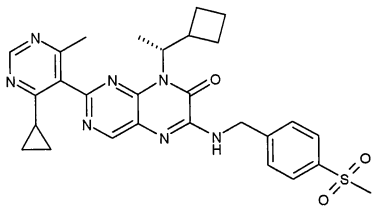
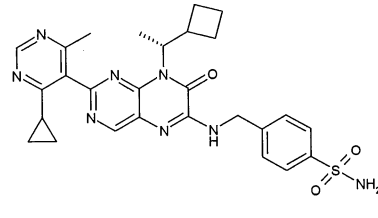
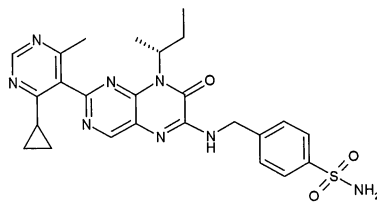
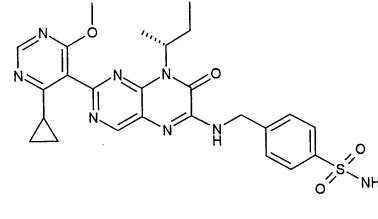
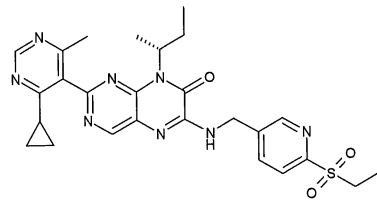
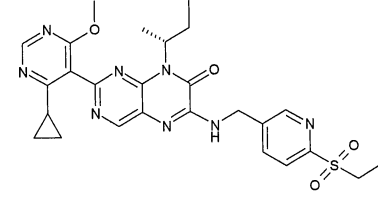
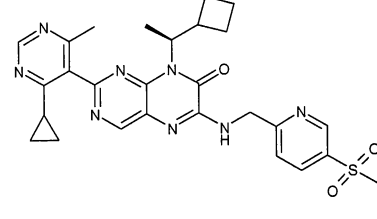
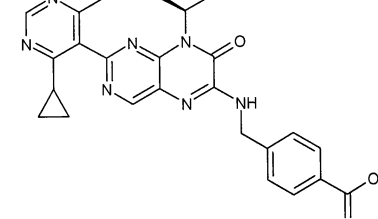
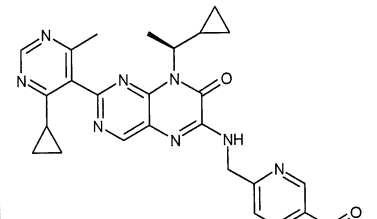
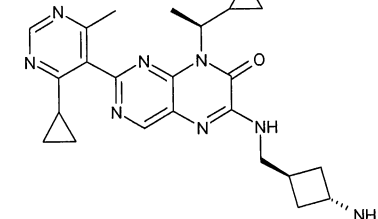
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

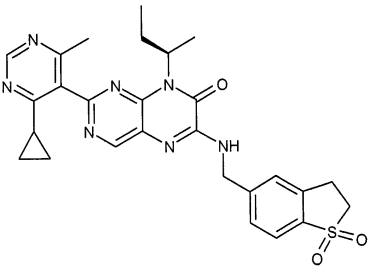
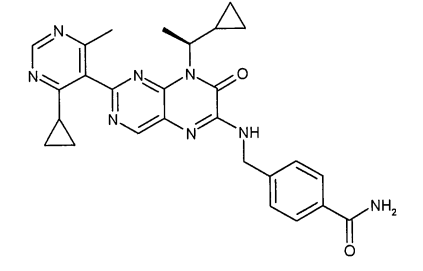
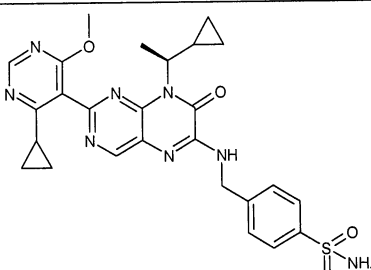
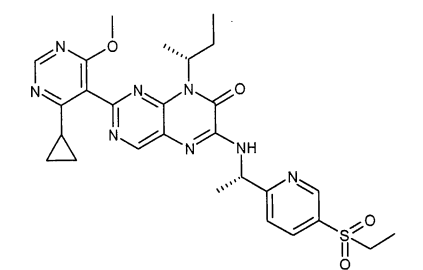
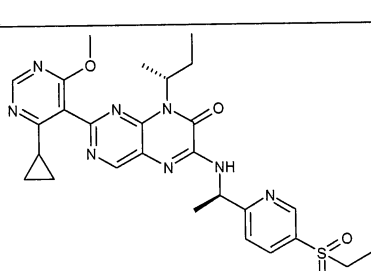
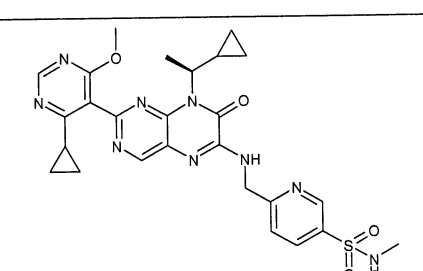
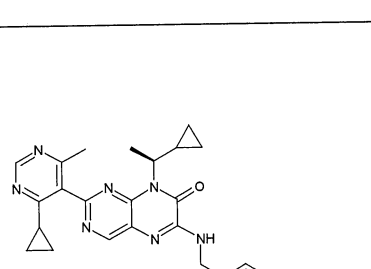
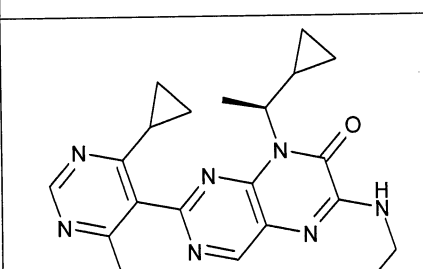
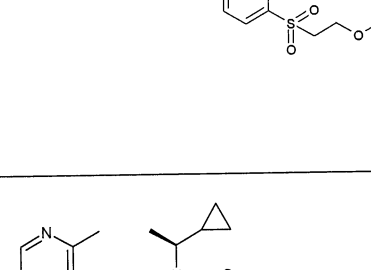
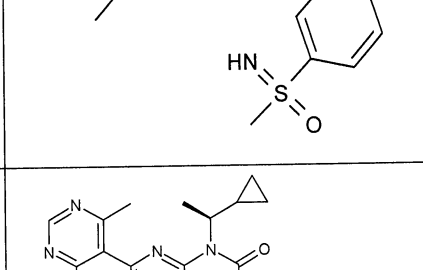
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

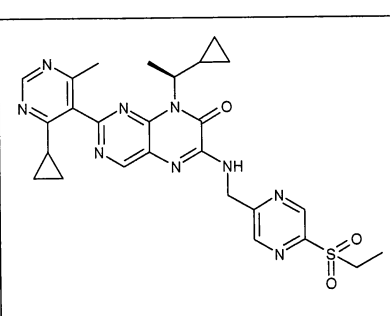
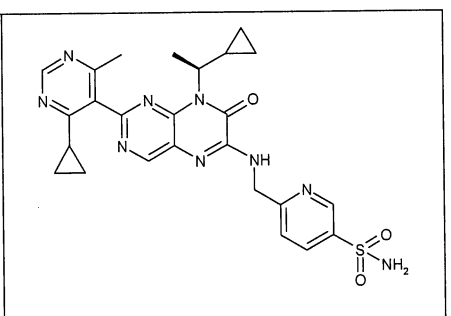
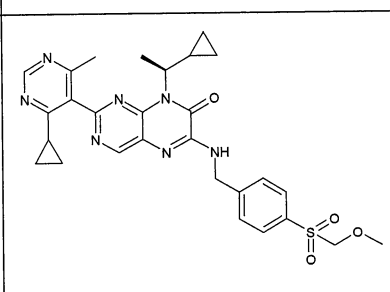
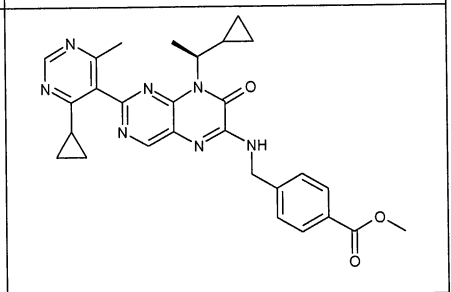
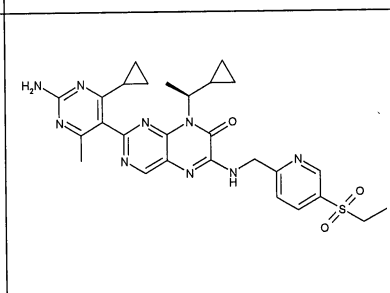
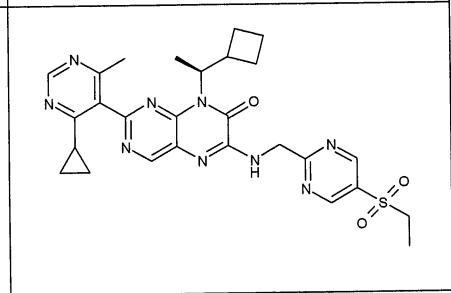
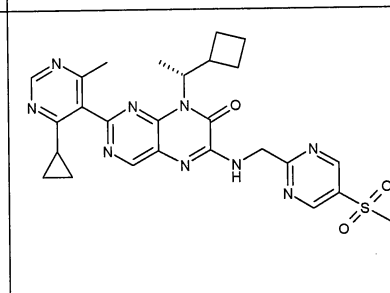
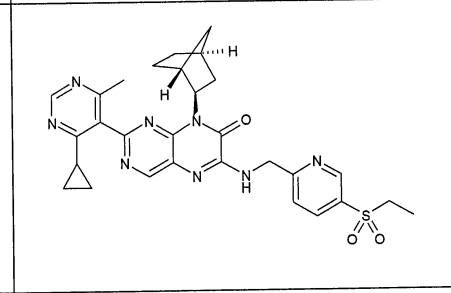
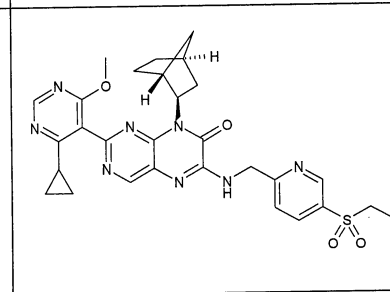
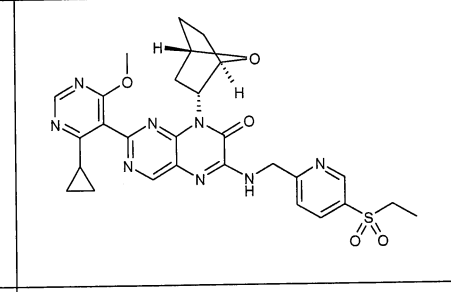
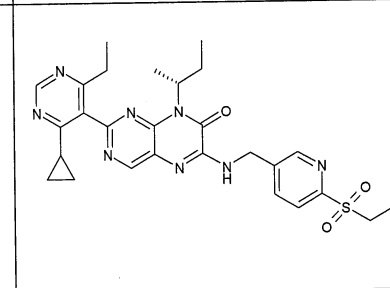
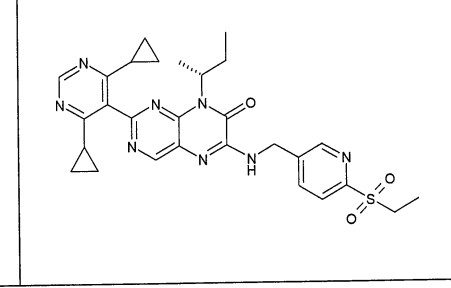
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

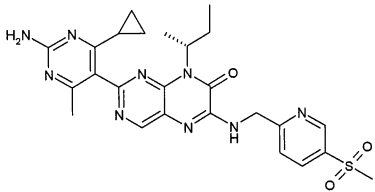
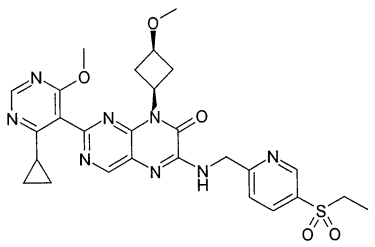
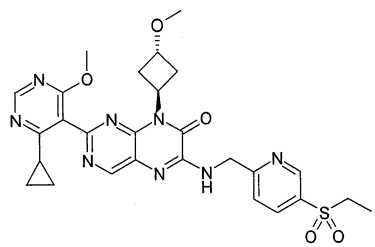
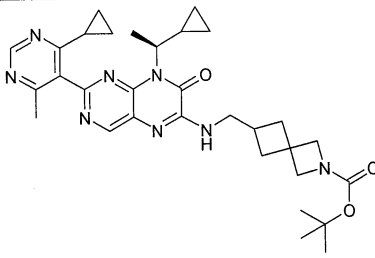
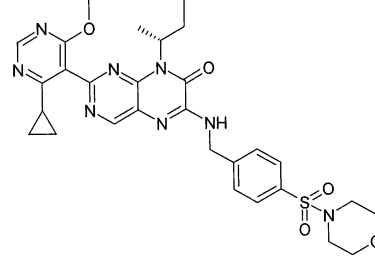
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

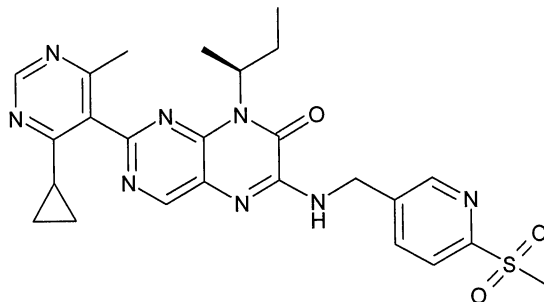
261		262	
263		264	
265			

hoặc muối được dụng của nó.

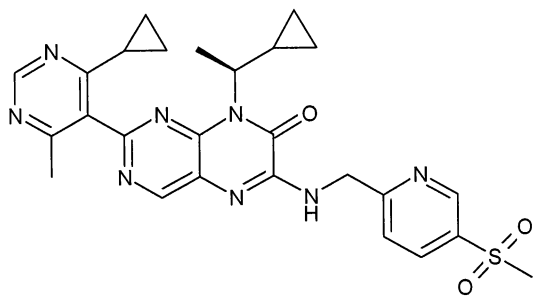
10. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm 9, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

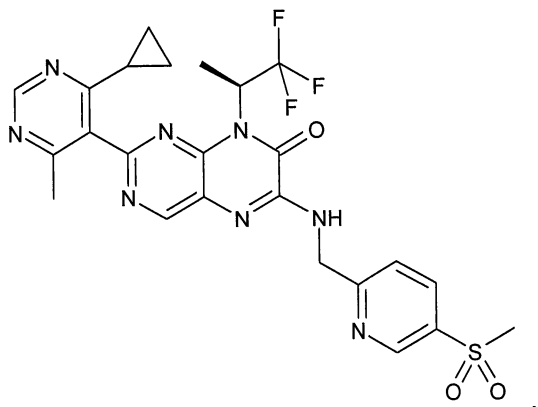
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



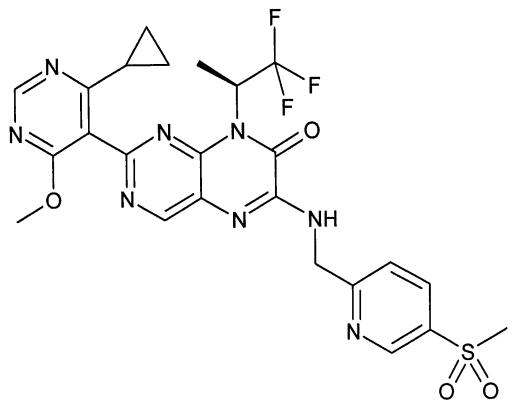
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



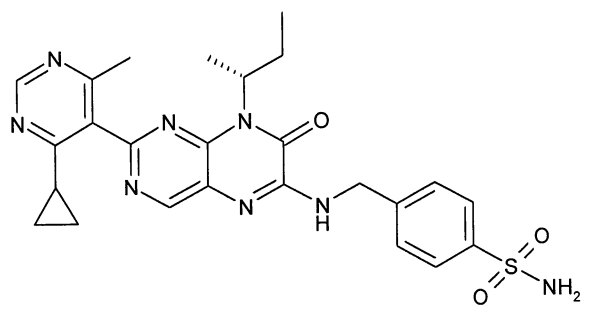
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



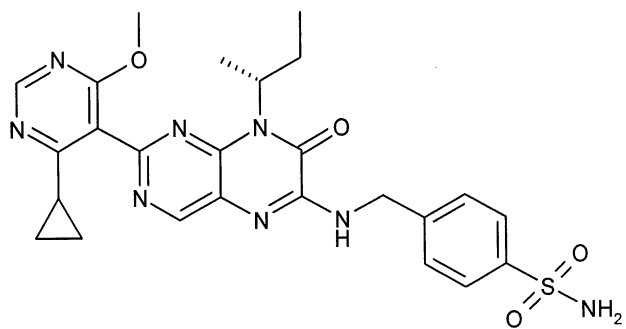
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là



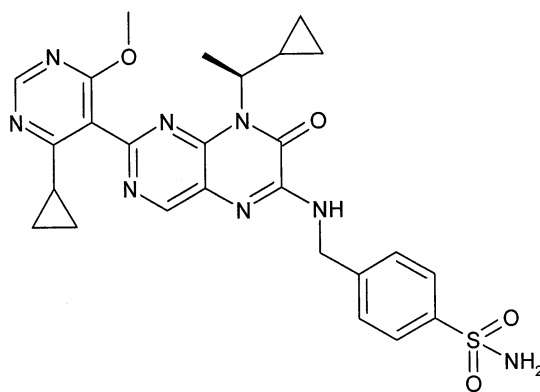
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



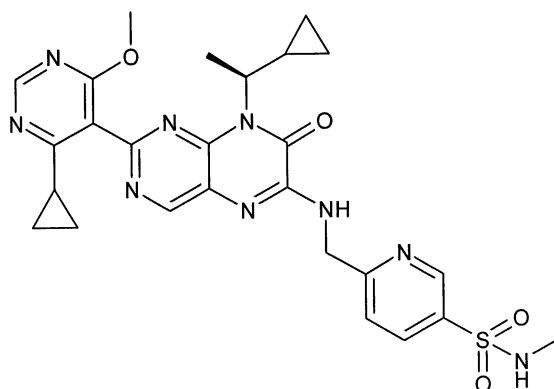
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



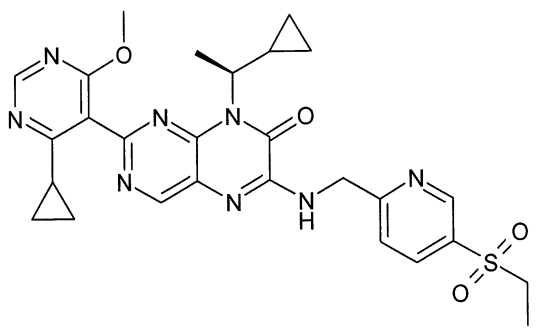
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



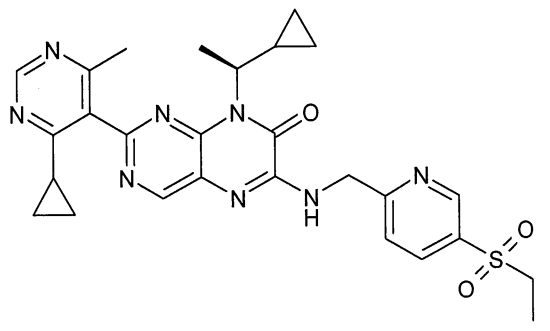
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



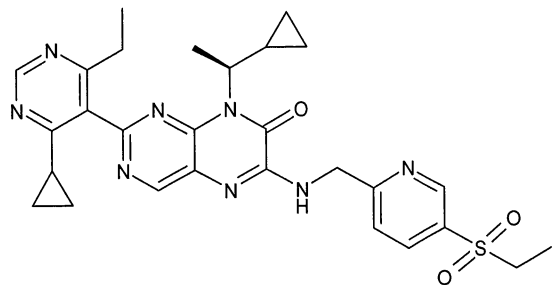
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



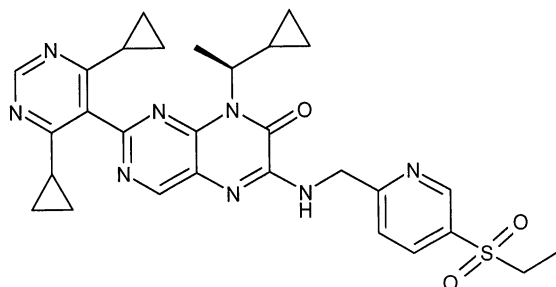
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



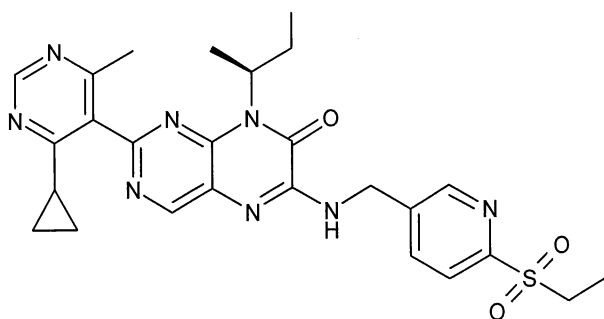
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



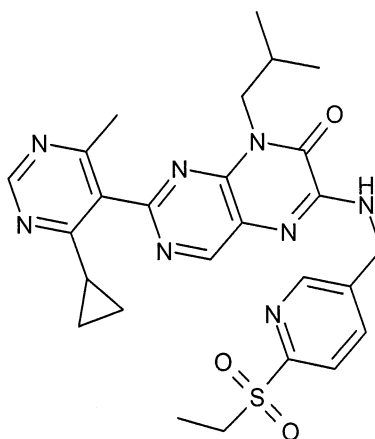
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



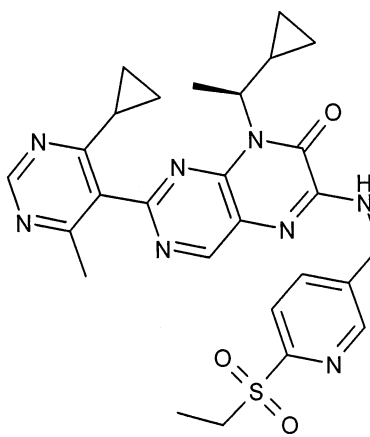
24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



27. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 26.