(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) **1-0025554**

(51)[7] **A61K 31/519**; C07D 519/00; C07D 487/04; A61P 35/00; C07D 471/04

(13) **B**

(21) 1-2015-03774 (22) 14/03/2014
(86) PCT/US2014/029270 14/03/2014 (87) WO2014/144737 18/09/2014
(30) 61/793,113 15/03/2013 US; 14305361.9 13/03/2014 EP
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/02/2016 335A
(73) 1. CELGENE CAR LLC (US)
AON House, 30 Woodbourne Avenue, Pembroke, HM 08 BM
2. SANOFI (FR)
54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France
(72) D'AGOSTINO, Laura Akullian (US); SJIN, Robert Tjin Tham (US); NIU, Deqiang (US); MCDONALD, Joseph John (US); ZHU, Zhendong (US); LIU, Haibo (CN); MAZDIYASNI, Hormoz (US); PETTER, Russell C. (US); SINGH, Juswinder (US); BARRAGUE, Matthieu (FR); GROSS, Alexandre (FR); MUNSON, Mark (US); HARVEY, Darren (GB); SCHOLTE, Andrew (CA); MANIAR, Sachin (IN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA VÀ CHẾ PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích làm chất ức chế protein kinaza và chế phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích làm chất ức chế protein kinaza. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này. Chế phẩm này là hữu hiệu để điều trị các rối loạn khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc tìm kiếm các chất điều trị mới đã được trợ giúp rất lớn trong những năm gần đây nhờ việc hiểu tốt hơn cấu trúc của các enzym và các phân tử sinh học khác kết hợp với các bệnh. Một nhóm enzym quan trọng mà là đối tượng của nghiên cứu chuyên sâu là protein kinaza.

Protein kinaza cấu thành một họ lớn gồm các enzym có liên quan về mặt cấu trúc mà có thể đáp ứng đối với việc kiểm soát nhiều quy trình truyền tín hiệu nằm trong tế bào. Protein kinaza được cho là đã được tiến hoá từ gen tổ tiên chung do sự bảo tồn của cấu trúc và chức năng xúc tác của chúng. Hầu như tất cả các kinaza chứa miền xúc tác axit amin từ 250 đến 300 tương tự. Các kinaza có thể được chia thành các họ bởi các chất chúng phosphoryl hoá (ví dụ, protein-tyrosin, protein-serin/threonin, lipit, v.v).

Nói chung, protein kinaza làm trung gian việc truyền tín hiệu nội bào bằng cách làm tác động đến việc truyền phosphoryl từ nucleosit triphosphat vào protein nhận mà có liên quan đến con đường tạo tín hiệu. Các sự kiện phosphoryl hoá này có tác dụng chuyển mạch bật/tắt phân tử mà có thể điều biến hoặc điều hoà chức năng sinh học của protein đích. Các sự kiện phosphoryl hoá này cuối cùng được khởi động trong sự đáp ứng nhiều tác nhân kích thích ngoại bào và các chất kích thích khác. Các ví dụ về các tác nhân kích thích này bao gồm các tín hiệu ứng suất môi trường và hoá học (ví dụ, sốc thẩm thấu, sốc nhiệt, bức xạ tia cực tím, nội độc tố vi khuẩn và H_2O_2), xytokin (ví dụ, interleukin-1 (IL-1) và nhân tố gây chết hoại khối uα (TNF-α)), và các nhân tố sinh trưởng (ví dụ, nhân tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào bạch cầu hạt (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor-GM-CSF), và nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-FGF)). Các tác nhân kích thích ngoại bào có thể tác động đến một hoặc nhiều đáp ứng tế bào liên quan đến sự sinh trưởng tế bào, sự di trú, sự biệt hoá, sự tiết hormon, sự hoạt hoá nhân tố phiên mã, sự co thắt cơ, sự chuyển hoá glucoza, sự kiểm soát tổng hợp protein và sự điều hoà chu trình tế bào.

Nhiều bệnh có liên quan đến các đáp ứng tế bào khác thường được khởi động bởi các sự kiện qua trung gian protein kinaza như được mô tả trên đây. Các bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm, bệnh xương, bệnh chuyển hoá, bệnh thần kinh và thoái hoá thần kinh, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh dị ứng và bệnh hen, bệnh Alzheimer và các bệnh liên quan đếnhormon. Do đó, vẫn có nhu cầu tìm kiếm các chất ức chế protein kinaza hữu ích làm chất điều trị.

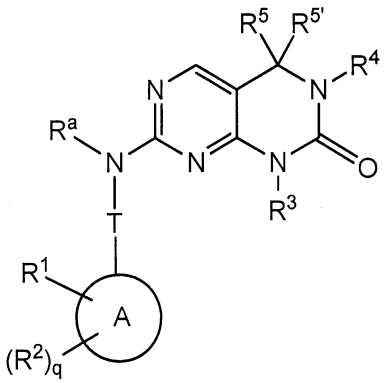
Ho và các đồng tác giả đã báo cáo sự phát triển chất ức chế FGFR4 dùng làm chất chống ung thư tiềm năng nhờ thiết kế in silico (Curr. Med. Chem., 2013, 20(10), 1203-1217. Ngoài ra, WO02076985 bộc lọ chất ức chế kinaza và phương pháp sử dụng chúng, và WO 2010080712 bộc lộ hợp chất pyrimido-diazepinon, phương pháp điều biến protein kinaza và sử dụng các hợp chất này trong điều trị các bệnh khác nhau. Ngoài ra WO 2004011465 đề cập đến pyrimidopyrimidin được thế phenyl, dihydropyrimido-pyrimidin, pyridopyrimidin, naphthyridin và pyridopyrazin ức chế kinaza phụ thuộc xyclin và enzyme tyrosin kynaza. WO9833798 bộc lộ pyridopyrimidin và 4-aminopyrimidin hữu hiệu để điều trị các bệnh tăng sinh tế bào, như bệnh ung thư và tái hẹp và US2004204427 bộc lộ hợp chất pyrimido là các chất ức chế chọn lọc đối với cả KDR và FGFR kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất hữu hiệu dùng làm chất ức chế proteinaza và chế phẩm chứa hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa nó là hữu hiệu làm các chất ức chế của một hoặc nhiều protein kinaza.

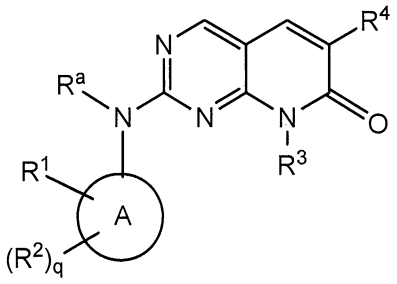
Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-a:



I-a

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

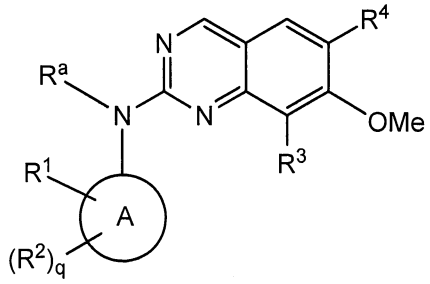
hợp chất có công thức I-h:



I-h

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

hợp chất có công thức I-k:



I-k

hoặcmuối dược dụng của nó,

trong đó:

vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân vòng đôi bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 10 cạnh, hoặc nhân aryl;

mỗi R độc lập là hyđro hoặc nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh; hoặc

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân heteroaryl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

R^1 là nhóm đầu nổ —L-Y; trong đó R^1 được gắn vào nguyên tử liền kề với nguyên tử mà ở đó T được gắn vào; trong đó

(a) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L được thay thế tùy ý và độc lập bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, -C(O)O-, xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hyđro, vòng béo có 1-6 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có 3-10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1-4 nhóm R^e; hoặc

(b) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bởi -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2, -SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc -C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L độc lập và tùy ý được thế bằng xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hydro hoặc vòng béo có từ l đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(c) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai, trong đó L có ít nhất một liên kết đôi alkylidenyl và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc -C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen của L tùy ý được thế bằng xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hydro, vòng béo có 1-6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có 3-10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1-4 nhóm R^e; hoặc

(d) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba và một hoặc hai nhóm metylen bổ sung của L tùy ý và độc lập được thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-; và

Y là hydro, vòng béo có 1-6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có 3-10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0-3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1-4 nhóm R^e;

và

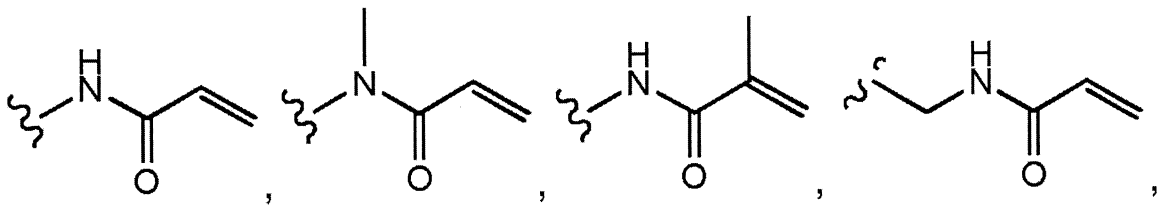
mỗi R^e độc lập được chọn từ —Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, vòng béo có 1-6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhóm dời chuyển thích hợp được chọn từ alkoxy, sulphonyloxy, alkylsulphonyloxy tùy ý được thế, alkenylsulfonyloxy tùy ý được thế, arylsulfonyloxy tùy ý được thế, axyl, hoặc diazoni, trong đó:

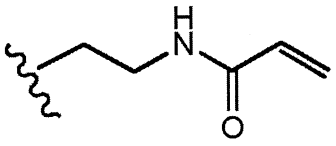
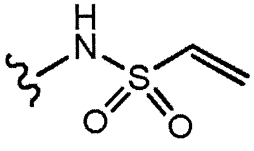
Q là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, có từ 1 đến 6 cacbon, hóa trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tùy ý và độc lập được thế bằng —N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, -SO_2-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, hoặc -SO_2N(R)-; và

mỗi Z độc lập là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN;

hoặc

trong đó R^1 được chọn từ:


,
,
,
,


và 
; và

mỗi R^2 độc lập là —R, halogen, -haloalkyl, -OR, -SR, -CN, -NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R-, -CO_2R, -C(O)N$(R)_2$, -NRC(O)R, -NRC(O)N$(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –N$(R)_2$;

R^3 là hydro, C_{2-6} alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, oxo, —OR', hoặc C(O)O(C_{1-6} alkyl);

W không có mặt hoặc là mạch C_{1-3} alkylen hóa trị hai tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R" và trong đó một đơn vị metylen của W tùy ý được thế bằng -O- , -S-, hoặc -NR'-;

mỗi R' độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R" độc lập là halogen hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, oxo, hoặc -OR';

Cy là phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc nhân vòng đơn có từ 3 đến 7 cạnh hoặc nhân vòng đôi có 5 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tùy ý được thế bằng 1-3 R^x;

mỗi R^x độc lập là H, -CN, oxo, -NH_2, C_{1-6} alkyl, halogen, -OR', -N$(R')_2$, -NHC(O)(C_{1-6} alkyl), -C(O)N$(R')_2$, -C(O)O(C_{1-6} alkyl), -$NHSO_2$(C_{1-6} alkyl), hoặc –$SO_2N(R')_2$;

hoặc R^3 không có mặt nếu không được cho phép bởi hóa trị;

R^4 là hydro hoặc nhóm được thế tùy ý được chọn từ vòng béo có 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon có 3 đến 8 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần mà tùy ý được tạo cầu, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần vòng đôi có từ 7 đến 10 cạnh, mà tuỳ ý được tạo cầu;

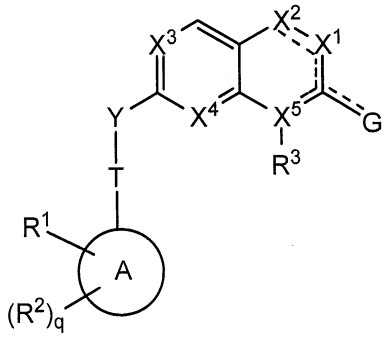
mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là –R, halogen, –OR, –SR, –CN, –NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R, -CO_2R, -C(O)N$(R)_2$, -NRC(O)R, -NRC(O)N$(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –N$(R)_2$;

R^a là hyđro hoặc nhóm béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý;

T là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-N(R)SO_2N(R)-$; và

q bằng từ 0 đến 6.

Sáng chế bộc lộ các hợp chất có công thức chung **I**:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, G, Y, T, và q, là như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này. Theo một số phương án, R^1 là nhóm đầu nổ.

Các hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa chúng, là hữu ích để điều trị nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, kết hợp với các đáp ứng tế bào khác thường được khởi động bởi các sự kiện qua trung gian protein kinaza. Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bao gồmcác bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất được đề xuất bởi sáng chế cũng hữu ích đối với nghiên cứu kinaza trong các hiện tượng sinh học và bệnh lý; nghiên cứu các con đường truyền tín hiệu nội bào qua trung gian bởi kinaza; và việc đánh giá so sánh các chất ức chế kinaza.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Sự cải biến khối lượng của FGFR4 bởi **I-1**.

Fig.2: Các dữ liệu thể hiện rằng hợp chất **I-69** có khoảng thời gian tác dụng kéo dài (PDA) đối với việc tạo tín hiệu pFGFR4 trong tế bào MDA-MB-453 thích hợp với tốc độ tổng hợp lại của FGFR4.

Fig.3: Các dữ liệu thể hiện rằng hợp chất **I-1** có PDA đối với việc tạo tín hiệu pFGFR4 trong tế bào MDA-MB-453 thích hợp với tốc độ tổng hợp lại của FGFR4, trong khi các chất tương tự thuận nghịch không cộng hoá trị của nó, **I-234** không có PDA.

Fig.4: Trình tự axit amin của FGFR4 (SEQ ID NO. 1).

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Mô tả tổng thể các hợp chất theo sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chất ức chế không thuận nghịch của FGFR4. Theo một số phương án, các hợp chất này bao gồm các hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi biến đổi là như được xác định và được mô tả trong bản mô tả này.

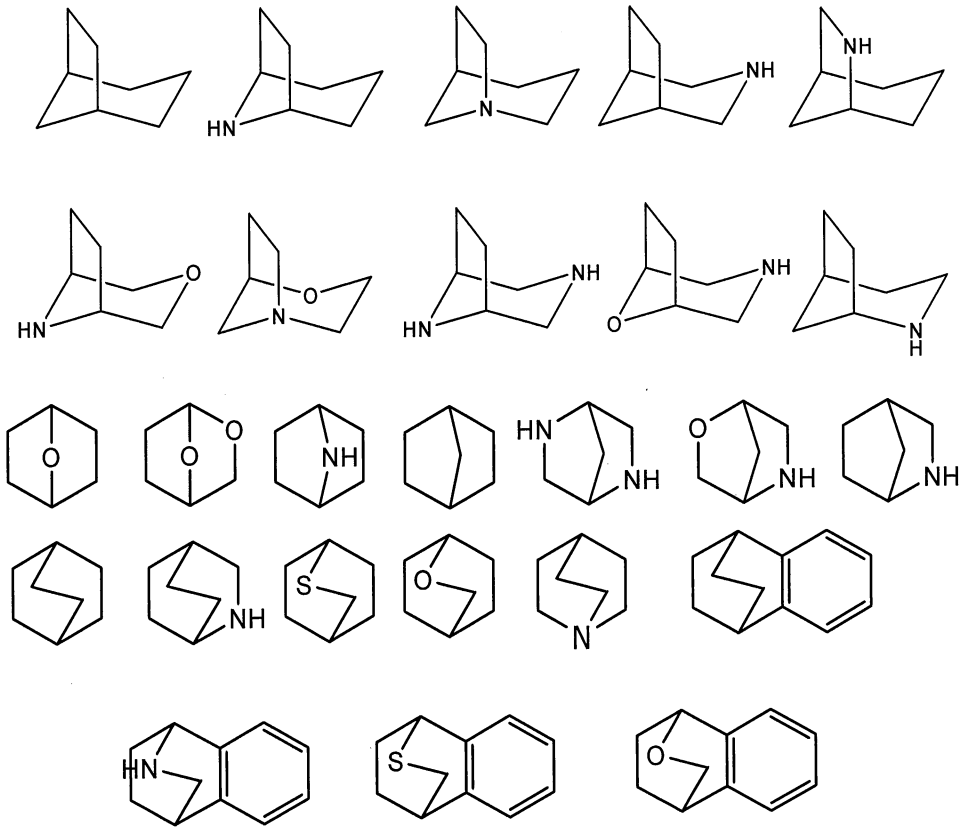
2. Các hợp chất và định nghĩa

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả tổng thể trên đây và còn được minh hoạ hơn nữa bởi các nhóm, phân nhóm và các loại được bộc lộ trong bản mô tả này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa sau đây sẽ áp dụng, trừ phi được chỉ định khác. Đối với các mục đích của sáng chế, các nguyên tố hoá học được nhận dạng theo bảng hệ thống tuần hoàn các nguyên tố hoá học, CAS version, Handbook of Chemistry và Physics, 75th Ed. Ngoài ra, các nguyên lý chung của hoá học hữu cơ được mô tả trong ấn phẩm: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, và "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Thuật ngữ "béo" hoặc "nhóm béo", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là mạch hydrocacbon mạch thẳng (nghĩa là, không phân nhánh) hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế mà bão hòa một cách hoàn toàn hoặc chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa hoặc hydrocacbon một vòng hoặc hydrocacbon hai vòng mà bão hòa một cách hoàn toàn hoặc chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, nhưng mà không thơm (cũng được dùng để chỉ trong bản mô tả này là "vòng cacbon" "vòng béo" hoặc "xycloalkyl"), mà có một điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Trừ phi được chỉ định khác, nhóm béo chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon béo. Theo một số phương án, nhóm béo chứa từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác, nhóm béo chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, nhóm béo chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon béo, và theo phương án khác nữa, nhóm béo chứa từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon béo. Theo một số phương án, "vòng béo" (hoặc "vòng cacbon" hoặc "xycloalkyl") dùng để chỉ hydrocacbon một vòng có từ 3 đến 6 cacbon mà bão hòa một cách hoàn toàn hoặc chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, nhưng mà không thơm, mà có một điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Các nhóm béo lấy làm ví dụ là các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế

hoặc không được thế và các thể lai của chúng như (xycloalkyl)alkyl, (xycloalkenyl)alkyl hoặc (xycloalkyl)alkenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hai vòng được tạo cầu" dùng để chỉ hệ nhân vòng đôi bất kỳ, nghĩa là vòng cacbon hoặc dị vòng, bão hòa hoặc không bão hòa một phần có ít nhất một cầu. Như được xác định bởi IUPAC, "cầu" là chuỗi không phân nhánh của các nguyên tử hoặc nguyên tử hoặc liên kết hoá trị kết nối hai đầu cầu, trong đó "đầu cầu" là nguyên tử khung bất kỳ của hệ vòng mà được gắn kết với ba nguyên tử khung hoặc nhiều hơn (ngoại trừ hydro). Theo một số phương án, nhóm hai vòng được tạo cầu có từ 7 đến 12 thành viên của vòng và từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các nhóm hai vòng được tạo cầu này là đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm được nêu dưới đây trong đó mỗi nhóm được gắn vào phần còn lại của phân tử ở nguyên tử cacbon hoặc nitơ có thể thế bất kỳ. Trừ phi được chỉ định khác, nhóm hai vòng được tạo cầu là tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được nêu đối với các nhóm béo. Ngoài ra hoặc theo cách khác, nitơ có thể thế bất kỳ của nhóm hai vòng được tạo cầu là được thế tuỳ ý. Hai vòng được tạo cầu lấy làm ví dụ bao gồm:



Thuật ngữ "alkyl thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 4 cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkyl thấp lấy làm ví dụ là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, và tert-butyl.

Thuật ngữ "haloalkyl thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 4 cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

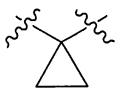
Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" có nghĩa là một hoặc nhiều oxy, lưu huỳnh, nitơ hoặc phospho (bao gồm dạng được oxy hoá bất kỳ của nitơ, lưu huỳnh hoặc phospho; dạng được tạo bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ hoặc; nitơ có thể thế của nhân dị vòng, ví dụ N (như trong 3,4-dihydro-2*H*-pyrrolyl), NH (như trong pyrrolidinyl) hoặc NR^+ (như trong pyrrolidinyl được thế N)).

Thuật ngữ "không no", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa rằng phần có một hoặc nhiều đơn vị không no.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "mạch hydrocacbon hoá trị hai có từ 1 đến 8 cacbon (hoặc từ 1 đến 6 cacbon) bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh", dùng để chỉ các mạch alkylen, alkenylen và alkynylen hoá trị hai mà là mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "alkylen" dùng để chỉ nhóm alkyl hoá trị hai. "Mạch alkylen" là nhóm polymetylen, nghĩa là, $–(CH_2)_n–$, trong đó n là số nguyên dương, tốt hơn là từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, từ 1 đến 2, hoặc từ 2 đến 3. Mạch alkylen được thế là nhóm polymetylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro metylen được thay thế bằng phần tử thế. Các phần tử thế thích hợp bao gồm các phần tử thế được mô tả dưới đây đối với nhóm béo được thế.

Thuật ngữ "alkenylen" dùng để chỉ nhóm alkenyl hoá trị hai. Mạch alkenylen được thế là nhóm polymetylen chứa ít nhất một liên kết đôi trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thay thế bằng phần tử thế. Các phần tử thế thích hợp bao gồm các phần tử thế được mô tả dưới đây đối với nhóm béo được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyclopropylenyl" dùng để chỉ nhóm xyclopropyl hoá trị hai có công thức sau đây:  .

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là F, Cl, Br, hoặc I.

Thuật ngữ "aryl" được sử dụng đơn lẻ hoặc như một phần của phần lớn hơn như trong "aralkyl", "aralkoxy", hoặc "aryloxyalkyl", dùng để chỉ các hệ nhân vòng đơn hoặc hai vòng có tổng cộng từ năm đến mười bốn thành viên của vòng, trong đó ít nhất

một vòng trong hệ này là thơm và trong đó mỗi vòng trong hệ vòng chứa từ ba đến bảy thành viên của vòng. Thuật ngữ "aryl" được sử dụng thay thế cho nhau với thuật ngữ "vòng aryl". Theo một số phương án của sáng chế, "aryl" dùng để chỉ hệ vòng thơm. Các nhóm aryl lấy làm ví dụ là phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracyl và các nhóm tương tự, mà tuỳ ý bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế. Cũng được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "aryl", như nó được sử dụng trong bản mô tả này, là nhóm trong đó vòng thơm được dung hợp với một hoặc nhiều vòng không thơm, như indanyl, phthalimidyl, naphthimidyl, phenanthridinyl, hoặc tetrahydronaphthyl, và tương tự.

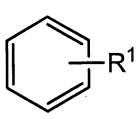
Thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar-", được sử dụng đơn lẻ hoặc như một phần của phần lớn hơn, ví dụ, "heteroaralkyl", hoặc "heteroaralkoxy", dùng để chỉ các nhóm có từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là từ 5, 6, hoặc 9 nguyên tử trong vòng; có 6, 10, hoặc 14 điện tử π được dùng chung trong dãy vòng; và có, ngoài nguyên tử cacbon, từ một đến năm nguyên tử khác loại. Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" dùng để chỉ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và bao gồm dạng dược oxy hoá bất kỳ của nitơ hoặc lưu huỳnh và dạng được tạo bậc bốn bất kỳ của nitơ bazơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm, mà không hạn chế, thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyriđazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolizinyl, purinyl, naphthyridinyl, và pteridinyl. Thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar–", như được sử dụng trong bản mô tả này, cũng bao gồm các nhóm trong đó vòng dị thơm được dung hợp với một hoặc nhiều aryl, vòng dị béo hoặc heteroxyclyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn vào là trên vòng dị thơm. Các ví dụ không hạn chế bao gồm indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4*H*–quinolizinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và pyrido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)–on. Nhóm heteroaryl tuỳ ý là một vòng hoặc hai voàng. Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng thay thế cho nhau với thuật ngữ "vòng heteroaryl", "nhóm heteroaryl", hoặc "dị thơm", bất kỳ trong số chúng bao gồm các vòng mà được thế tuỳ ý. Thuật ngữ "heteroaralkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng heteroaryl, trong đó các phần alkyl và heteroaryl độc lập được thế tuỳ ý.

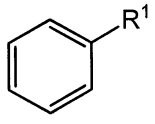
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl", "gốc dị vòng" và "nhân dị vòng" được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ phần dị nhân vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh ổn định mà là bão hòa hoặc không bão hòa một phần và có, ngoài các nguyên tử cacbon, một hoặc

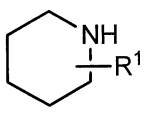
nhiều, tốt hơn là từ một đến bốn, nguyên tử khác loại, như được xác định trên đây. Khi được sử dụng kèm tham khảo đến nguyên tử vòng của dị vòng, thuật ngữ "nitơ" bao gồm nitơ được thế. Như một ví dụ, trong vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ, nitơ là N (như trong 3,4–dihydro–2*H*–pyrrolyl), NH (như trong pyrrolidinyl), hoặc $^{+}$NR (như trong pyrrolidinyl được thế N).

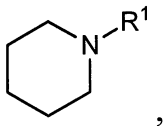
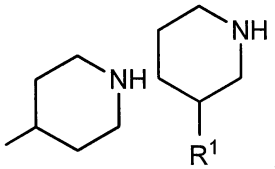
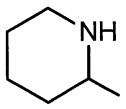
Nhân dị vòng có thể được gắn vào nhóm pendant của nó ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon mà dẫn đến cấu trúc ổn định và bất kỳ trong số các nguyên tử trong vòng có thể được thế tuỳ ý. Các ví dụ về các gốc dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần bao gồm, mà không hạn chế, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđrothiophenyl pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, và quinuclidinyl. Thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl", "vòng heteroxyclyl", "nhóm dị vòng", "phần dị vòng", và "gốc dị vòng", được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này, và cũng bao gồm các nhóm trong đó vòng heteroxyclyl được dung hợp với một hoặc nhiều vòng aryl, heteroaryl, hoặc vòng béo, như trongdolinyl, 3*H*–indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, hoặc tetrahydroquinolinyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn vào là trên vòng heteroxyclyl. Nhóm heteroxyclyl tuỳ ý là một vòng hoặc hai vòng. Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng heteroxyclyl, trong đó các phần alkyl và heteroxyclyl độc lập được thế tuỳ ý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "không bão hòa một phần" dùng để chỉ phần của vòng mà bao gồm ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Thuật ngữ "không bão hòa một phần" được dự định bao gồm các vòng có nhiều vị trí không bão hòa, nhưng không được dự định bao gồm các phần aryl hoặc heteroaryl, như được xác định trong bản mô tả này.

Như được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất theo sáng chế chứa các phần "được thế tuỳ ý". Nói chung, thuật ngữ "được thế", nếu được đứng trước bởi thuật ngữ "tuỳ ý", có nghĩa là một hoặc nhiều hyđro của phần được thiết kế được thay thế bằng phần tử thế thích hợp. "Được thế" áp dụng cho một hoặc nhiều hyđro mà rõ ràng hoặc tuyệt đối từ cấu trúc (ví dụ, 

dùng để chỉ ít nhất 

; và 

dùng để chỉ ít nhất  ,  , hoặc  . Trừ phi được chỉ định khác, nhóm "được thế tuỳ ý" có phần tử thế thích hợp ở mỗi vị trí có thể thế của nhóm và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc đã nêu bất kỳ là được thế bằng nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm xác định, phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Tổ hợp của các phần tử thế được hình dung bởi sáng chế tốt hơn là các phần tử thế mà dẫn đến sự hình thành các hợp chất ổn định hoặc khả thi về mặt hoá học. Thuật ngữ "ổn định", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các hợp chất mà hầu như không được thay đổi khi được cho vào các điều kiện để cho phép việc tạo ra, loại bỏ chúng và theo một số phương án, thu hồi, tinh chế và sử dụng chúng đối với một hoặc nhiều mục đích được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các phần tử thế hoá trị một thích hợp đối với nguyên tử cacbon có thể thế của nhóm "được thế tuỳ ý" độc lập là halogen; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, mà tuỳ ý được thế bằng R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ mà tuỳ ý được thế bằng R°; –CH=CHPh, mà tuỳ ý được thế bằng R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-pyridyl mà tuỳ ý được thế bằng R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$, SC(S)SR°; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$;$-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 cacbon)O–$N(R°)_2$; hoặc –(alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 cacbon)C(O)O–$N(R°)_2$, trong đó mỗi R° là được thế tuỳ ý như được xác định dưới đây và độc lập là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $-CH_2$-(vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh) hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần hoặc vòng aryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc bất kể định nghĩa trên đây, hai trường hợp độc lập của R°, cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tạo

thành nhân vòng đơn hoặc hai vòng aryl bão hòa, không bão hòa một phần có từ 3 đến 12 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, mà được thế tuỳ ý như được xác định dưới đây.

Các phần tử thế hoá trị một thích hợp đối với R° (hoặc vòng được tạo thành nhờ hai trường hợp độc lập của R° cùng với các nguyên tử xen giữa của chúng), độc lập là halogen, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, –(alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 cacbon)$C(O)OR^{\bullet}$, hoặc $-SSR^{\bullet}$ trong đó mỗi $R^{\bullet}$ là không được thế hoặc khi được đứng trước bởi "halo" chỉ được thế bằng một hoặc nhiều halogen và là độc lập được chọn từ vòng béo có từ 1 đến 4 cacbon, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các phần tử thế hoá trị hai thích hợp đối với nguyên tử cacbon bão hòa của R° bao gồm =O và =S.

Các phần tử thế hoá trị hai thích hợp đối với nguyên tử cacbon bão hòa của nhóm "được thế tuỳ ý" bao gồm các nhóm sau đây: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, hoặc $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, trong đó mỗi trường hợp độc lập của R^* được chọn từ hydrogen, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon mà được thế như được xác định dưới đây hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh không được thế hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các phần tử thế hoá trị hai thích hợp mà được gắn vào cacbon có thể thế lân cận của nhóm "được thế tuỳ ý" bao gồm: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, trong đó mỗi trường hợp độc lập của R^* được chọn từ hydrogen, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon mà được thế tuỳ ý như được xác định dưới đây, hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh không được thế hoặc vòng aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp đối với nhóm béo của R^* bao gồm halogen, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, -OH, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi $R^{\bullet}$ là không được thế hoặc khi được đứng trước bởi "halo" là chỉ được thế bằng một hoặc nhiều halogen và độc lập là vòng béo có từ 1 đến 4 cacbon, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp đối với nitơ có thể thế của nhóm "được thế tuỳ ý" bao gồm $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, hoặc $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; trong đó mỗi $R^{\dagger}$ độc lập là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon mà được thế tuỳ ý như được xác định dưới đây, –OPh không được thế hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh không được thế hoặc vòng aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc bất kể định nghĩa trên đây, hai trường hợp độc lập của $R^{\dagger}$, cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng tạo thành nhân vòng đơn hoặc hai vòng aryl bão hòa, không bão hòa một phần có từ 3 đến 12 cạnh không được thế có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp đối với nhóm béo của $R^{\dagger}$ độc lập là halogen, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, –OH, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, –CN, –C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi $R^{\bullet}$ là không được thế hoặc khi được đứng trước bởi "halo" là chỉ được thế bằng một hoặc nhiều halogen và độc lập là vòng béo có từ 1 đến 4 cacbon, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng bão hòa, không bão hòa một phần có từ 5 đến 6 cạnh hoặc vòng aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các muối mà là, nằm trong phạm vi của sự phán xét y khoa cơ sở, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với mô của con người và động vật bậc thấp mà không có độc tố quá mức, sự kích thích, đáp ứng dị ứng và tương tự và thích hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp. Muối dược dụng là đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, ấn phẩm: S. M. Berge et al., mô tả muối dược dụng chi tiết trong ấn phẩm: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Muối dược dụng của hợp chất của sáng chế bao gồm các muối thu được từ các axit và bazơ vô cơ và hữu cơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit không độc dược dụng là các muối chứa nhóm amino được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit suxinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực này như sự trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodecylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glycerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2–hydroxy–etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2–naphthalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat,

oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3–phenylpropionat, phosphat, pivalat, propionat, stearat, suxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, p–toluensulfonat, undecanoat, valerat và các muối tương tự.

Các muối thu được từ bazơ thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, amoni và $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Các muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ đại diện bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie và tương tự. Các muối dược dụng khác bao gồm, nếu thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn và amin cation được tạo thành bằng cách sử dụng các ion đối như halogenua, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl thấp sulfonat và aryl sulfonat.

Trừ phi được chỉ định khác, các cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân hình học (hoặc cấu hình)) có cấu trúc; ví dụ, cấu hình R và S đối với mỗi tâm không đối xứng, chất đồng phân liên kết đôi Z và E và chất đồng phân cấu hình Z và E. Do đó, các chất đồng phân hoá học lập thể đơn lẻ cũng như hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân hình học (hoặc cấu hình) của các hợp chất theo sáng chế là nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ phi được chỉ định khác, tất cả các dạng tautome của hợp chất của sáng chế là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, trừ phi được chỉ định khác, các cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa bao gồm các hợp chất mà chỉ khác với sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu về mặt chất đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc này bao gồm sự thay thế hyđro bởi dơteri hoặc triti hoặc sự thay thế của cacbon bởi cacbon được làm giàu ^{13}C- hoặc ^{14}C là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất này là hữu ích ví dụ, làm công cụ phân tích, như đầu dò trong các thử nghiệm sinh học hoặc như chất điều trị theo sáng chế. Theo một số phương án, nhóm R^1 bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử dơteri.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "có thể thuận nghịch" hoặc "chất ức chế có thể thuận nghịch" dùng để chỉ chất ức chế (nghĩa là hợp chất) mà có khả năng gắn kết cộng hoá trị vào protein kinaza đích theo cách hầu như không thuận nghịch. Tức là, trong khi chất ức chế có thể thuận nghịch có khả năng gắn kết với (nhưng thường là không có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị) protein kinaza đích và do đó có thể trở thành dạng phân ly từ protein kinaza đích, chất ức chế không thuận nghịch hầu như vẫn sẽ được gắn kết với protein kinaza đích một khi sự hình thành liên kết cộng hoá trị xảy ra. Thông thường, các chất ức chế không thuận nghịch thể hiện sự phụ thuộc theo thời gian, do đó mức độ ức chế gia tăng theo thời gian mà chất ức chế tiếp xúc với enzym. Theo một số phương án, chất ức chế không thuận nghịch hầu như vẫn sẽ gắn kết

với kinaza một khi sự hình thành liên kết cộng hoá trị xảy ra và vẫn sẽ được gắn kết trong khoảng thời gian mà lâu hơn thời gian tồn tại của protein.

Các phương pháp nhận dạng nếu hợp chất hoạt động như chất ức chế không thuận nghịch là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân tích động học enzym về profin ức chế của hợp chất với đích protein kinaza, sử dụng quang phổ khối của đích dược chất protein được cải biến với sự có mặt của hợp chất ức chế, sự phơi trần gián đoạn, cũng được biết đến như thử nghiệm "rửa sạch" và sử dụng việc đánh dấu, như chất ức chế được đánh dấu phóng xạ, để thể hiện sự cải biến cộng hoá trị của enzym, cũng như các phương pháp khác đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng một số nhóm chức phản ứng có thể có tác dụng như "đầu nổ." Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đầu nổ" hoặc "nhóm đầu nổ" dùng để chỉ nhóm chức có mặt trên hợp chất của sáng chế trong đó nhóm chức có khả năng gắn kết cộng hoá trị với gốc axit amin (như xystein, lysin, histidin, hoặc các gốc khác có khả năng được cải biến về mặt hoá trị) có mặt trong hốc gắn kết của protein đích, nhờ đó ức chế theo cách không thuận nghịch protein. Sẽ được đánh giá cao rằng nhóm -L-Y, như được xác định và được mô tả trong bản mô tả này, tạo ra các nhóm đầu nổ để ức chế cộng hoá trị và theo cách không thuận nghịch protein. Trong một số trường hợp, "nhóm tiền đầu nổ" là được sử dụng thay thế cho nhóm đầu nổ. Các nhóm tiền đầu nổ chuyển hoá thành nhóm đầu nổ *in vivo* hoặc *in vitro*.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất ức chế" được xác định như hợp chất mà gắn kết với và/hoặc ức chế protein kinaza đích với ái lực có thể đo. Theo một số phương án, chất ức chế có IC_{50} và/hoặc hằng số gắn kết nhỏ hơn 50μM, nhỏ hơn khoảng 1μM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 100nM hoặc nhỏ hơn khoảng 10nM.

Thuật ngữ "ái lực có thể đo" và "ức chế theo cách có thể đo," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là sự thay đổi có thể đo về hoạt tính FGFR4 giữa mẫu bao gồm hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa nó và FGFR4, và mẫu tương đương bao gồm FGFR4, với sự không có mặt của hợp chất này hoặc dược phẩm chứa nó.

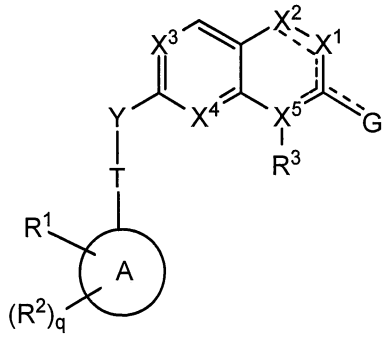
Tổ hợp của các phần tử thế và các biến đổi được hình dung bởi sáng chế chỉ là các tổ hợp mà dẫn đến sự hình thành các hợp chất ổn định. Thuật ngữ "ổn định", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hợp chất mà có tính ổn định đủ để cho phép sản xuất và mà duy trì tính nguyên vẹn của hợp chất trong khoảng thời gian đủ là

hữu ích đối với các mục đích được nêu chi tiết trong bản mô tả này (ví dụ, dùng điều trị hoặc phòng bệnh cho đối tượng).

Việc kể đến danh mục các nhóm hoá học trong định nghĩa bất kỳ về biến đổi trong bản mô tả này bao gồm các định nghĩa về biến đổi như nhóm đơn lẻ bất kỳ hoặc tổ hợp của các nhóm được liệt kê. Việc kể đến phương án đối với biến đổi trong bản mô tả này bao gồm các phương án như phương án đơn lẻ bất kỳ hoặc trong tổ hợp với các phương án khác bất kỳ hoặc các phần của chúng.

3. Mô tả các hợp chất lấy làm ví dụ

Theo một khía cạnh, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I**,



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^1 là $–NR^4$, N, $–CR^4R^{4'}$, hoặc $–CR^4$;

X^2 là –NR5, N, $–CR^5R^{5'}$, hoặc $–CR^5$;

X^3 là N hoặc CR^6;

X^4 là N hoặc CR^7;

X^5 là N, C, hoặc CH; trong đó ít nhất một trong số X^1, X^2, X^3, X^4, hoặc X^5 là N;

G là H, O, OR, hoặc N(R)(R);

Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh;

mỗi R độc lập là hyđro hoặc nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh; hoặc

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng heteroaryl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

R^1 là nhóm đầu nổ; trong đó R^1 được gắn vào nguyên tử liền kề với nguyên tử mà ở đó T được gắn vào;

mỗi R^2 độc lập là –R, halogen, -haloalkyl, –OR, –SR, –CN, –NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R, -CO_2R, -C(O)N$(R)_2$, -NRC(O)R, -NRC(O)N$(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –N$(R)_2$;

R^3 là hydro, C_{2-6}alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –CN, oxo, –OR', hoặc -C(O)O(C_{1-6} alkyl);

W là không có mặt hoặc là mạch C_{1-3}alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'' và trong đó một đơn vị metylen của W tuỳ ý được thay thế bằng –O- , -S- , hoặc -NR'-;

mỗi R' độc lập là hyđro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R'' độc lập là halogen hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –CN, oxo, hoặc –OR';

Cy là phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc nhân vòng đơn có từ 3 đến 7 cạnh hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh bão hòa, không bão hòa một phần hoặc vòng heteroaryl có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x;

mỗi R^x độc lập là H, -CN, oxo, -NH_2, C_{1-6} alkyl, halogen, -OR', -N(R')$_2$, –NHC(O)(C_{1-6} alkyl), -C(O)N(R')$_2$, -C(O)O(C_{1-6} alkyl), -$NHSO_2$(C_{1-6} alkyl), hoặc -SO_2N(R')$_2$;

hoặc R^3 là không có mặt nếu không được cho phép bởi hoá trị;

mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là hyđro hoặc nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh mà tuỳ ý được tạo cầu, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh,

vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh, mà tuỳ ý được tạo cầu;

mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là –R, halogen, –OR, –SR, –CN, –NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R, -CO_2R, -$C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –$N(R)_2$;

Y là O hoặc NR^a;

R^a là hyđro hoặc nhóm béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý;

T là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -$SO_2N(R)$-, -N(R)SO_2-, hoặc -N(R)$SO_2N(R)$-;

q là từ 0 đến 6; và

mỗi trong số R^6 và R^7 độc lập là –R, halogen, –OR, –SR, –CN, –NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R, -CO_2R, -$C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –$N(R)_2$.

Theo một số phương án, X^1 là –NR^4. Theo một số phương án, X^1 là N. Theo một số phương án, X^1 là –$CR^4R^{4'}$. Theo một số phương án, X^1 là –CR^4.

Theo một số phương án, X^2 là –NR^5. Theo một số phương án, X^2 là N. Theo một số phương án, X^2 là –$CR^5R^{5'}$. Theo một số phương án, X^2 là –CR^5.

Theo một số phương án, X^3 là N. Theo một số phương án, X^3 là CR^6.

Theo một số phương án, X^4 là N. Theo một số phương án, X^4 là CR^7.

Theo một số phương án, X^5 là N. Theo một số phương án, X^5 là C. Theo một số phương án, X^5 là CH.

Theo một số phương án, G là H. Theo một số phương án, G là O. Theo một số phương án, G là OR. Theo một số phương án, G là N(R)(R).

Theo một số phương án, G là OMe. Theo một số phương án, G là NH_2.

Theo một số phương án, Y là O. Theo một số phương án, Y là NR^a.

Như được xác định một cách tổng thể trên đây, Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3

đến 8 cạnh, vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, Vòng A là nhóm phenyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, Vòng A là nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh được thế tuỳ ý.Theo một số phương án, Vòng A là vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh được thế tuỳ ý có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Theo một số phương án, Vòng A là nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh được thế tuỳ ý có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Theo một số phương án, Vòng A là vòng aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh được thế tuỳ ý.

Theo các phương án khác, Vòng A là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, adamantyl, xyclooctyl, [3.3.0]bixyclooctanyl, [4.3.0]bixyclononanyl, [4.4.0]bixyclodecanyl, [2.2.2]bixyclooctanyl, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, NH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro [2,3-*b*] tetrahyđrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3*H*-indolyl, isoindolinyl, isoindolenyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl; 1,2,5oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyriđazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyriđinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl,

thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, hoặc xanthenyl.

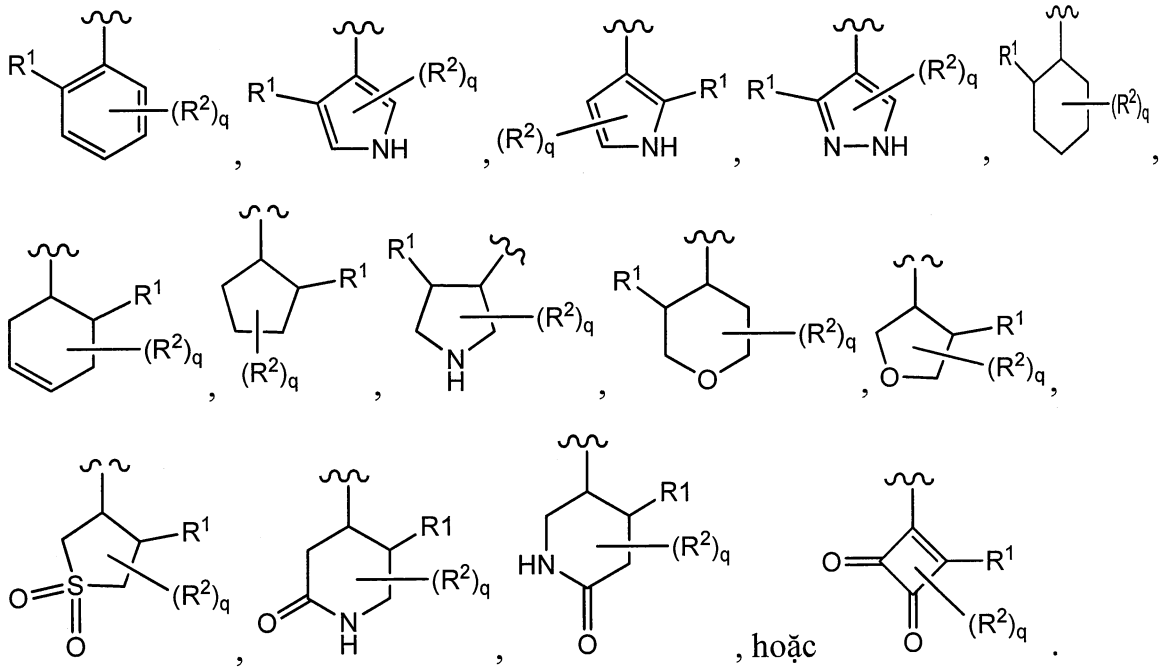
Theo một số phương án, Vòng A là phenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, pyriđin, pyrmiđin, pyrazin, pyriđazin, pyrol, pyrazol, piperiđin, piperiđin-on, pyroliđin, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen đioxit, hoặc xyclobuten đion.

Theo một số phương án, Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ phenyl, xyclohexyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Theo các phương án khác, Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ phenyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, Vòng A là được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Vòng A là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập được chọn. Các phần tử thế lấy làm ví dụ trên Vòng A bao gồm Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -OR, $-N(R)_2$, pyrazolyl, thiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl.

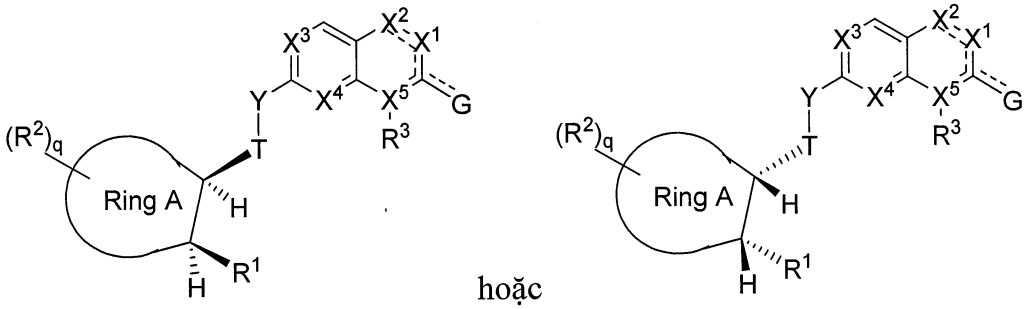
Các nhóm Vòng A lấy làm ví dụ được nêu dưới đây:



Theo một số phương án, Vòng A bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng mà là cấu hình cụ thể.

Theo một số phương án, Vòng A là nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân vòng đôi bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 10 cạnh trong đó các phần tử thế -T-Y- và R^1 của Vòng A là ở cấu hình "cis".

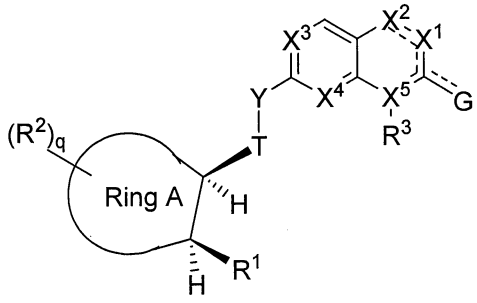
Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng nhờ có "cis," trong các phần tử thế -T-Y- và R^1 của Vòng A, có nghĩa là hợp chất bao gồm các cấu hình của Vòng A sau đây:



hoặc

trong đó, mỗi trong số vòng A, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4,X^5, G, Y, T, và q, là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, các nhóm và các phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Theo một số phương án, hợp chất trong bản mô tả có công thức **I-cis(1)**:



I-cis(1)

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4,X^5, G, Y, T, và q, là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Ví dụ, theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(1)**, trong đó Vòng A là nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh. Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(1)**, trong đó Vòng A là nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

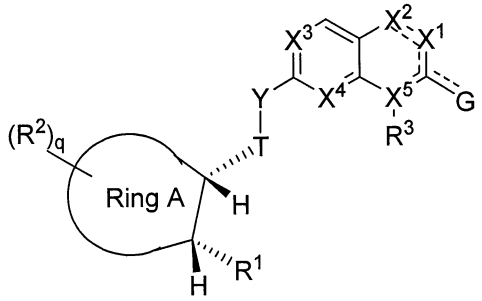
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(1)**, trong đó Vòng A là nhân vòng đôi bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(1)**, trong đó Vòng A là được thế tuỳ ý và được chọn từ xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, piperiđin, piperiđin-on, pyroliđin, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen đioxit, hoặc xyclobuten đion. Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(1)**, trong đó Vòng A là tetrahyđrofuran được thế tuỳ ý.

Các hợp chất lấy làm ví dụ có công thức **I-cis(1)** bao gồm, ví dụ các hợp chất I-82, I-92, I-114, I-241, I-186, và tương tự.

Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là bất kỳ trong số các cấu trúc được mô tả trên đây và trong bản mô tả này mà có khả năng có các tâm không đối xứng ở các vị trí được mô tả trong công thức **I-cis(1).**

Theo một số phương án, hợp chất trong bản mô tả có công thức **I-cis(2)**:



I-cis(2)

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, G, Y, T, và q, là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Ví dụ, theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh. Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là nhân vòng đôi bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là được thế tuỳ ý và được chọn từ xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, piperiđin, piperiđin-on, pyroliđin, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen đioxit, hoặc xyclobuten đion. Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là tetrahyđrofuran được thế tuỳ ý.

Các hợp chất lấy làm ví dụ có công thức **I-cis(2)** bao gồm, ví dụ các hợp chất I-66, I-93, I-119, I-240, I-185, và tương tự.

Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-cis(2)**, trong đó Vòng A là bất kỳ trong số các cấu trúc được mô tả trên đây và trong bản mô tả này mà có khả năng có các tâm không đối xứng ở các vị trí được mô tả trong công thức **I-cis(2).**

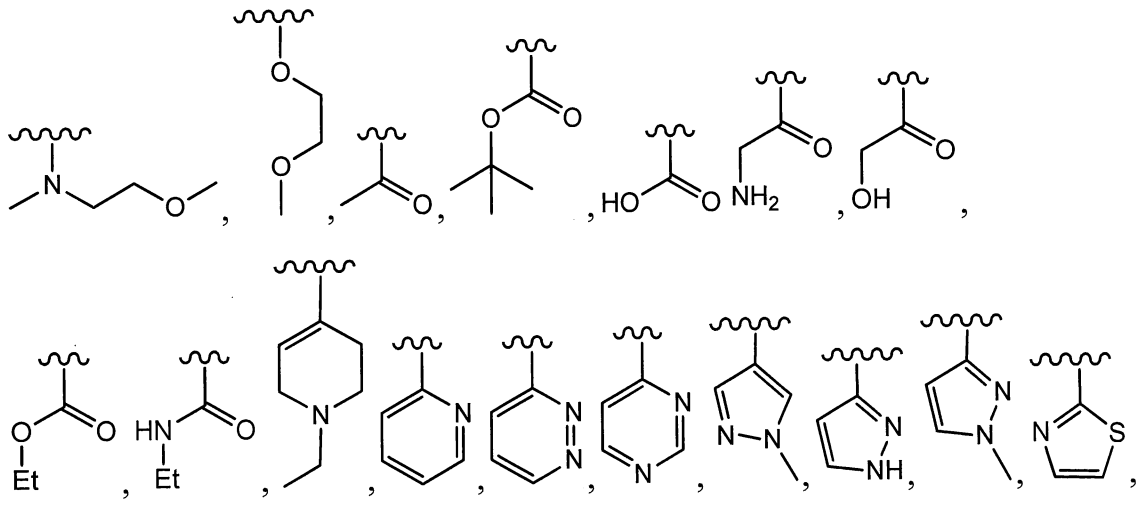
Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập là –R.

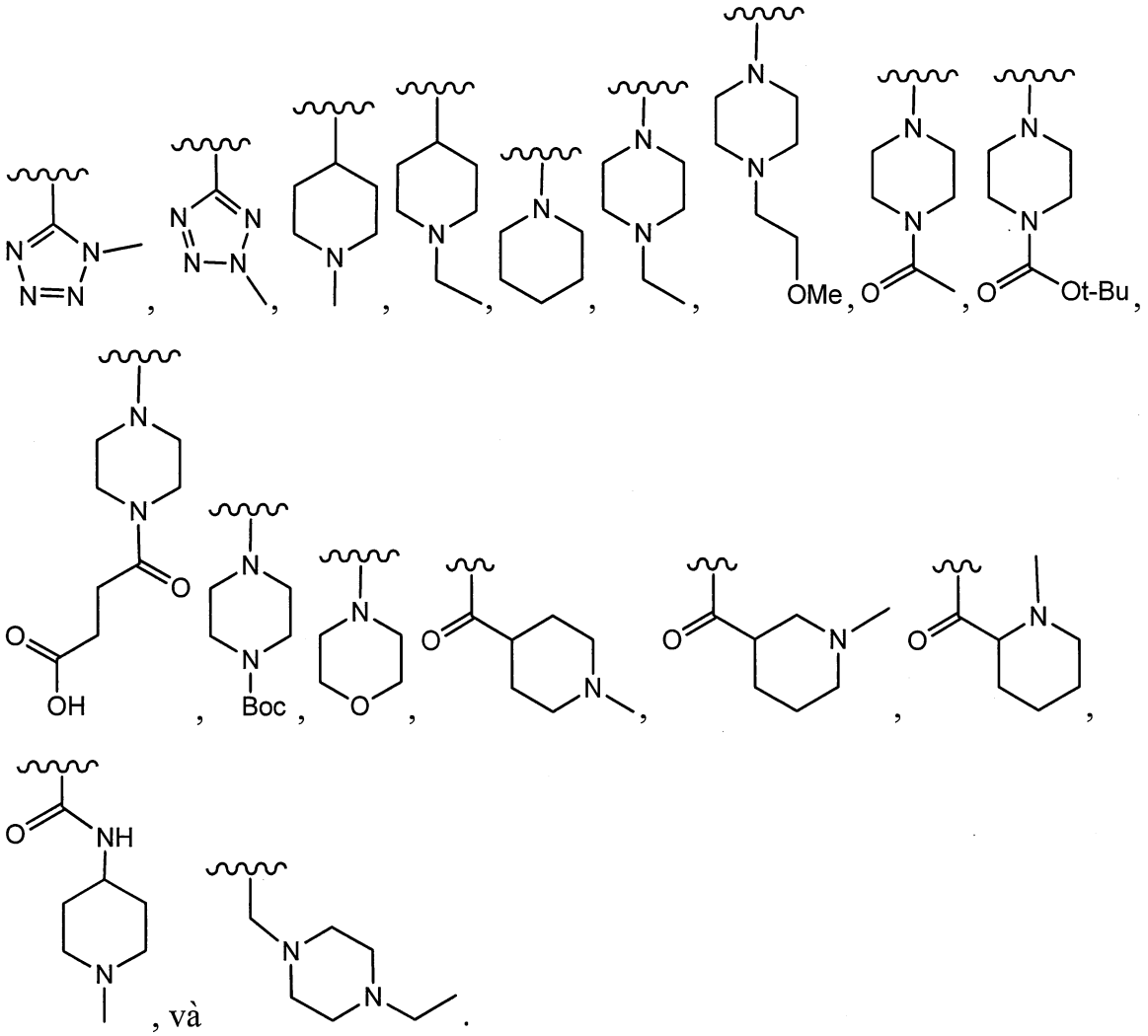
Theo phương án khác, mỗi R^2 là hyđro.

Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập là halogen, -haloalkyl, –OR, –SR, –CN, –NO_2, -SO_2R, -SOR, -C(O)R, -CO_2R, -C(O)N$(R)_2$, -NRC(O)R, -NRC(O)N$(R)_2$, -$NRSO_2R$, hoặc –N$(R)_2$.

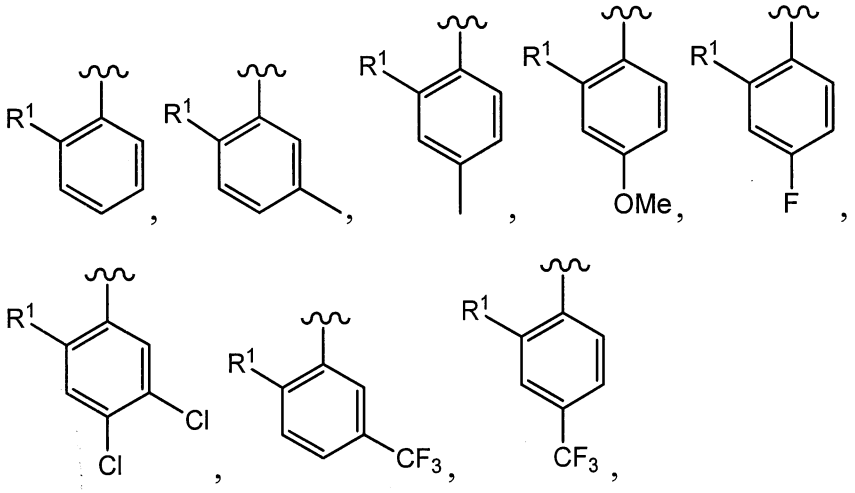
Theo một số phương án, mỗi R^2 độc lập là metyl, etyl, propyl, i-propyl, F, Cl, Br, I, CF_3, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyriđinyl, pyrazolyl, thiazolyl, hoặc tetrazolyl.

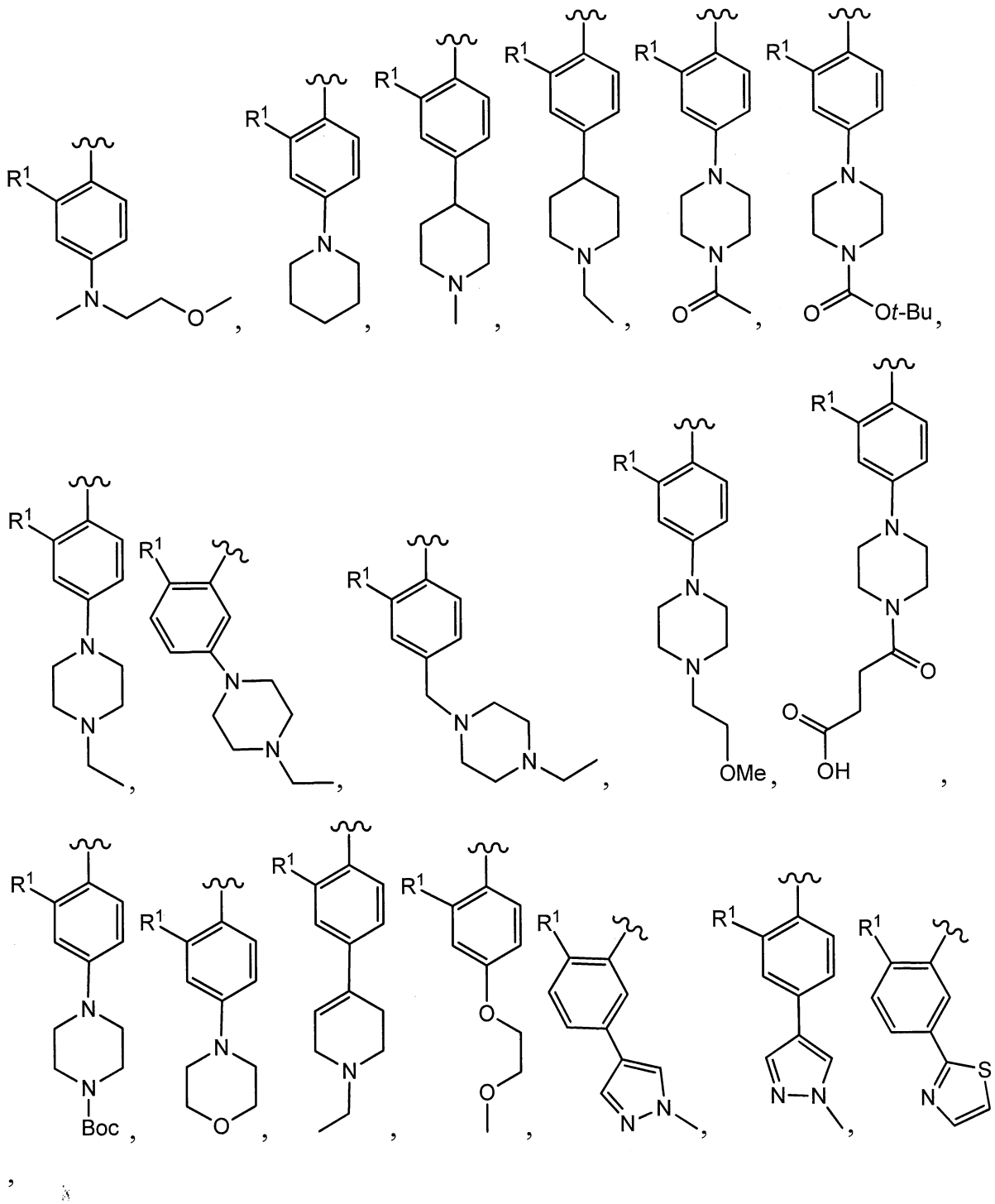
Theo một số phương án, mỗi R^2 độc lập là -CH_3, -Cl, -F, -CF_3, hoặc -OMe; hoặc được chọn từ

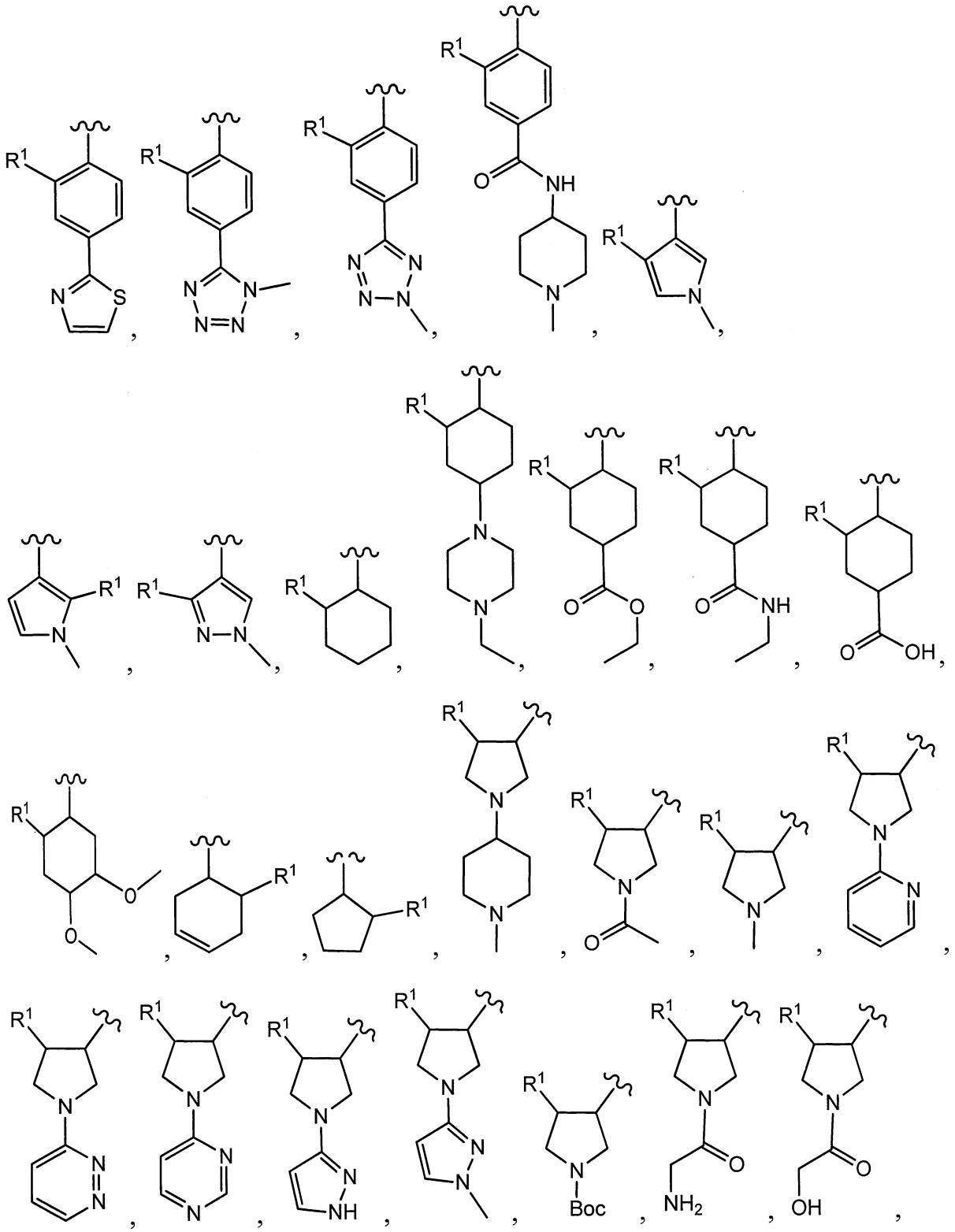


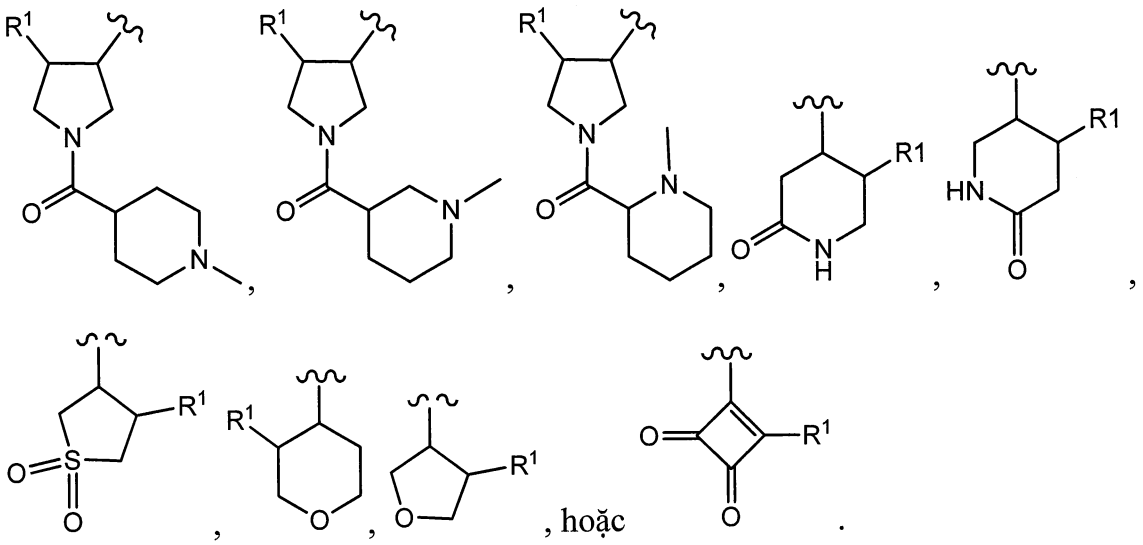


Theo một số phương án, Vòng A được chọn từ









Theo các phương án khác, R^3 là hyđro.

Theo các phương án khác, R^3 là C_{2-6}alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –CN, oxo, –OR', hoặc -C(O)O(C_{1-6} alkyl).

Theo một số phương án, W là không có mặt (nghĩa là, W là liên kết cộng hoá trị). Theo một số phương án, W là mạch C_{1-3} alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'' và trong đó một đơn vị metylen của W tuỳ ý được thay thế bằng –O- , -S-, hoặc -NR'-. Theo một số phương án, Cy là phenyl trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, Cy là C_{3-7} xycloalkyl trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, Cy là dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần một vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, Cy là vòng heteroaryl một vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x.

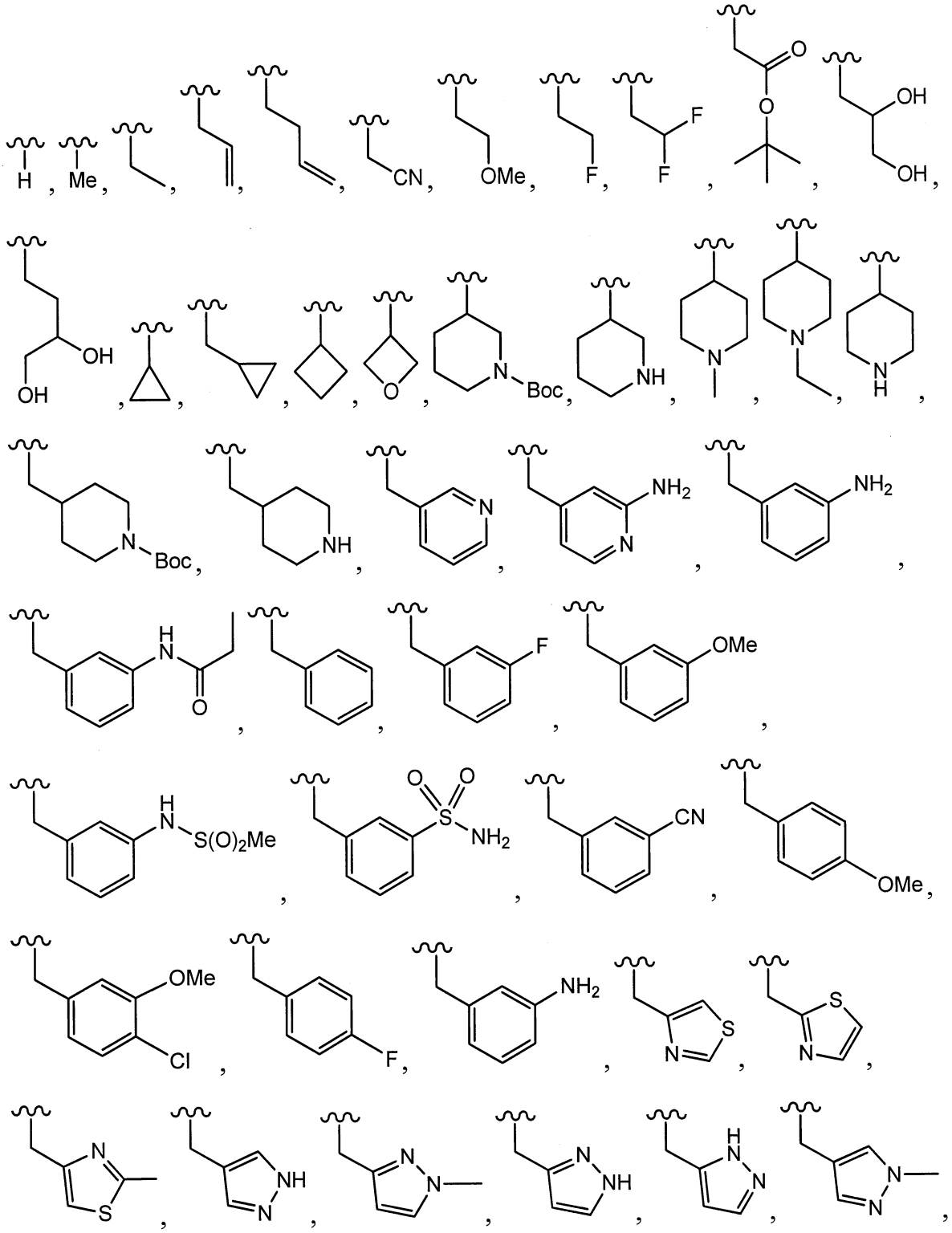
Theo một số phương án, mỗi R^x độc lập là H, -CN, oxo, -NH_2, C_{1-6} alkyl, halogen, -OR', -N(R')$_2$, -C(O)R', –NHC(O)(C_{1-6} alkyl), -C(O)N(R')$_2$, -C(O)O(C_{1-6} alkyl), -$NHSO_2$(C_{1-6} alkyl), hoặc -SO_2N(R')$_2$.

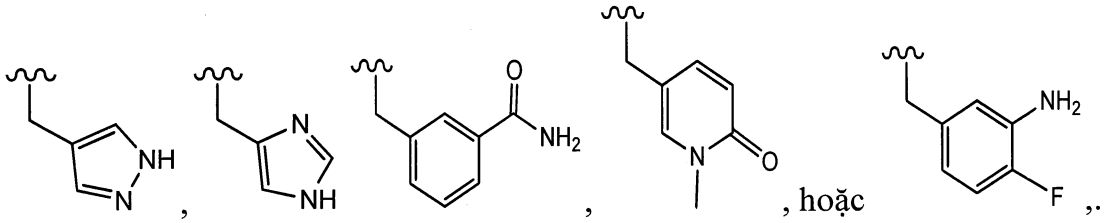
Theo một số phương án, R^x là -C(O)R'. Theo một số phương án, R^x là -C(O)Me.

Theo một số phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl.

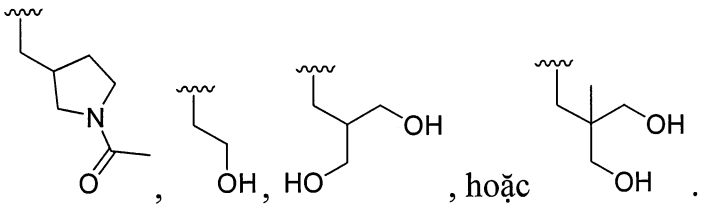
Theo một số phương án, R^3 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, oxetanyl, phenyl, piperidinyl, pyriđinyl, pyrazolyl, thiazolyl, hoặc pyriđin-on-yl.

Theo một số phương án, R^3 là





Theo một số phương án, R^3 là



Theo một số phương án, R^3 là không có mặt.

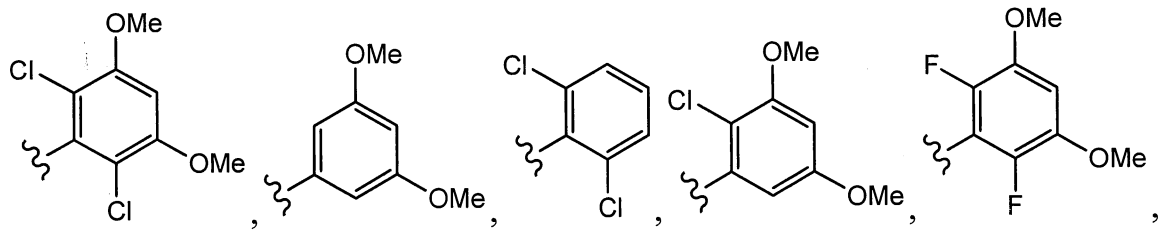
Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là hyđro.

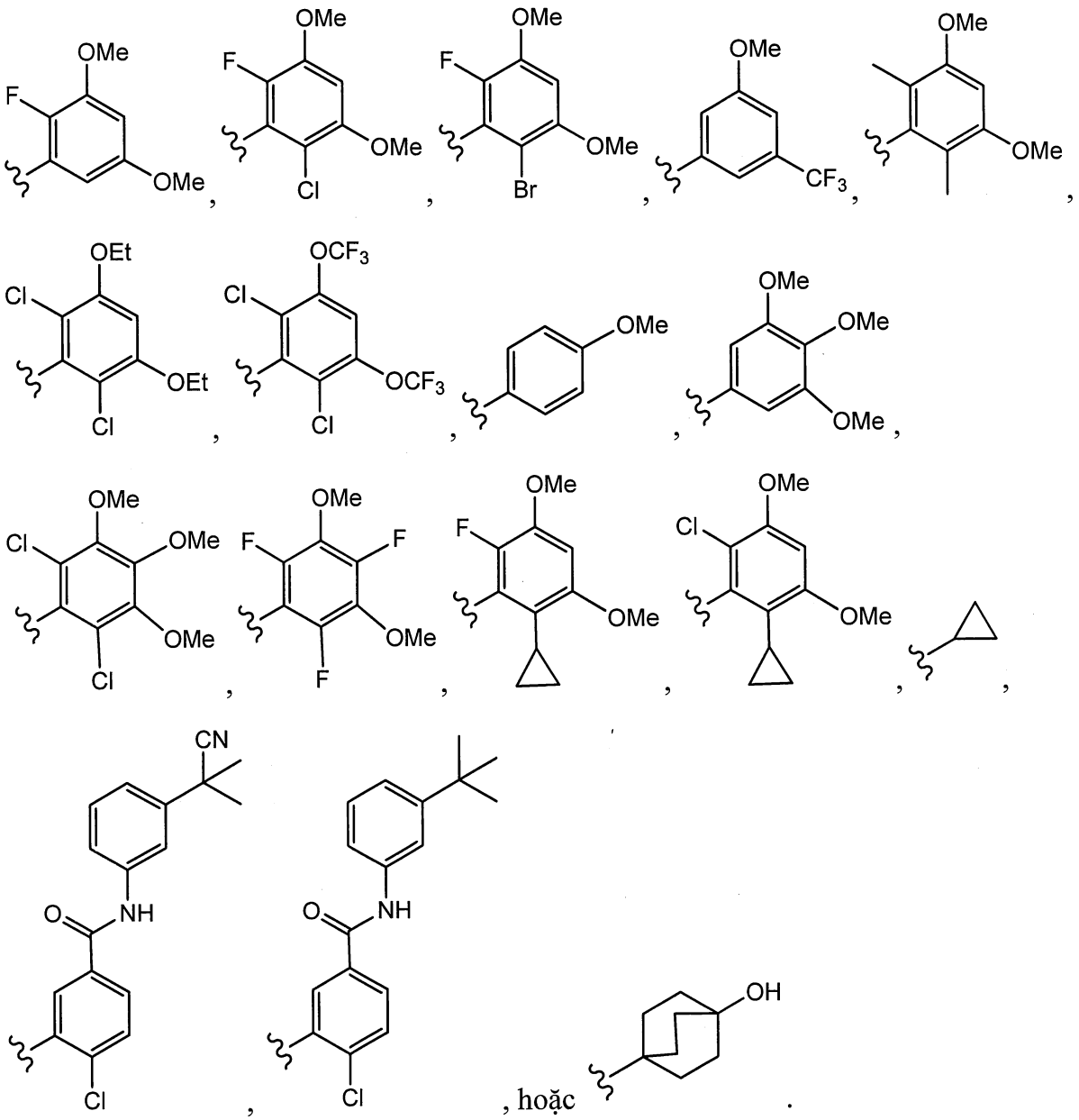
Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là phenyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là vòng béo được thế tuỳ ý có từ 1 đến 6 cacbon. Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh. Theo các phương án khác, mỗi trong số $R^4$and $R^{4'}$ độc lập là nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh được thế tuỳ ý có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là phenyl được thế tuỳ ý hoặc nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh. Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là phenyl được thế tuỳ ý.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là xyclopropyl được thế tuỳ ý, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, oxetanyl, phenyl, piperidinyl, pyriđinyl, pyrazolyl, thiazolyl, hoặc pyriđin-on-yl.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ độc lập là etyl, phenyl, xyclohexyl,





Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là –R.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H. Theo một số phương án, R^5 và $R^{5'}$ cùng là H. Theo một số phương án, một trong số R^5 và $R^{5'}$ là H. Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, hoặc –Me.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là halogen, –OR, –SR, –CN, $–NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, hoặc $–N(R)_2$.

Theo một số phương án, R^a là hyđro. Theo một số phương án, R^a là nhóm béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý.

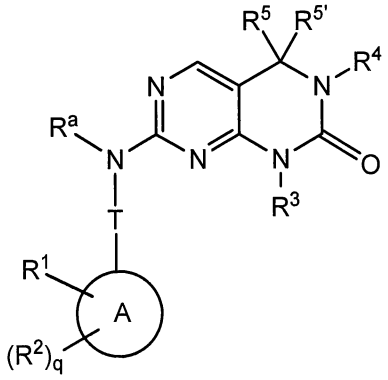
Theo phương án khác, T là liên kết cộng hoá trị. Theo phương án khác, T là mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-N(R)SO_2N(R)-$.

Theo phương án khác, T là mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-N(R)SO_2N(R)-$.

Theo phương án khác, T là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai.

Theo một số phương án, q là 0. Theo các phương án khác, q là 1. Theo các phương án khác, q là từ 2 đến 6.

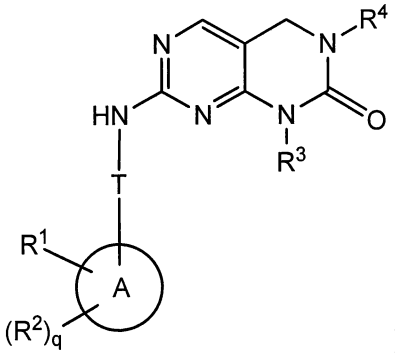
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-a**,



I-a;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số R^1, R^2,R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^a, T, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

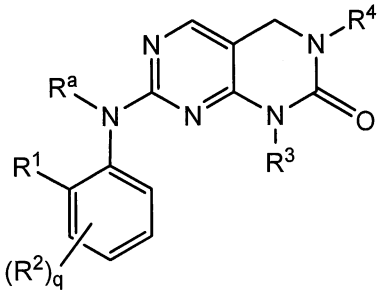
Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-b**:



I-b;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, T, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

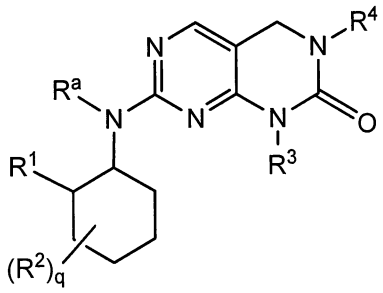
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-c**:



I-c;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

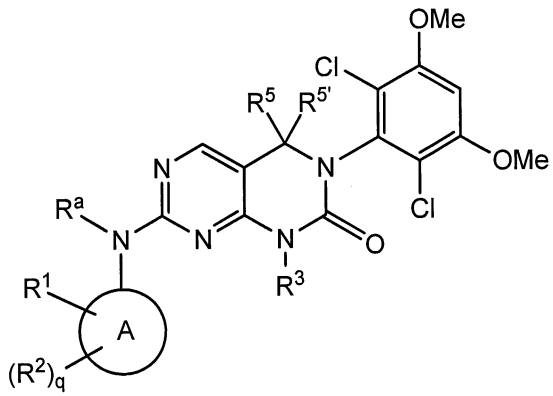
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-d**:



I-d;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

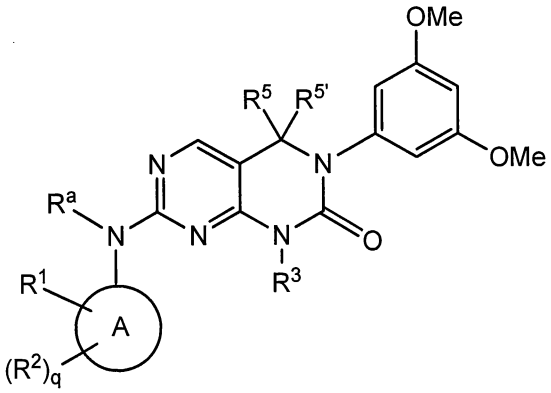
Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-e**:



I-e;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2, R^3, R^5, $R^{5'}$, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

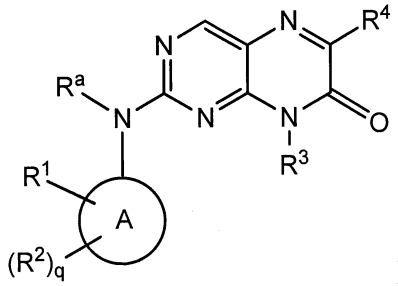
Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-f**:



I-f;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^5, $R^{5'}$, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

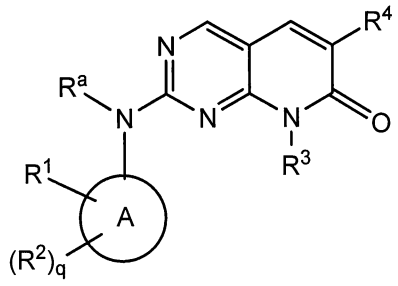
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-g**:



I-g;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-h**:



I-h;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-h**, trong đó Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, vòng heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc vòng aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là nhân vòng đơn được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là vòng cacbon một vòng được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là dị nhân vòng đơn được thế tuỳ ý.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là aryl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là phenyl được thế tuỳ ý.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là heteroaryl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là pyriđinyl được thế tuỳ ý.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh được thế tuỳ ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là nhân dị vòng bão hòa có 5 cạnh được thế tuỳ ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là phenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, pyriđin, pyrmiđin, pyrazin, pyriđazin, pyrol, pyrazol, piperiđin, piperiđin-on, pyroliđin, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen đioxit, hoặc xyclobuten đion.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, hoặc tetrahyđrothiophen đioxit. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahydropyran được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahydropyran không được thế. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h**

và Vòng A là tetrahyđrofuran được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahyđrofuran không được thế. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahyđrothiophen đioxit được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahyđrothiophen đioxit không được thế.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn. Các phần tử thế lấy làm ví dụ đối với Vòng A bao gồm Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -OR, $-N(R)_2$, pyrazolyl, thiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn. Các phần tử thế lấy làm ví dụ đối với Vòng A bao gồm Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, -OMe, -OR, $-N(R)_2$, -C(O)R', =O, hoặc nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ xycloalkyl, pyrazolyl, thiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridizinyl, imidazolyl, hoặc morpholinyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Vòng A là được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahydropyran được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahyđrofuran được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và Vòng A là tetrahyđrothiophen đioxit được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 mỗi trong số chúng độc lập là được chọn.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và mỗi R^2 độc lập là metyl, etyl, propyl, i-propyl, F, Cl, Br, I, CF_3, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyriđinyl, pyrazolyl, thiazolyl, hoặc tetrazolyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là pyrazolyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là pyrazolyl được thế n lần. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-alkyl pyrazolyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-metyl pyrazolyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là pyriđinyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là pyriđinyl không được thế.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là tetrazolyl được thế n lần. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-alkyl tetrazolyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-metyl tetrazolyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là piperazinyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là piperazinyl được thế n lần. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-alkyl piperazinyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-metyl piperazinyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là n-etyl piperazinyl.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và mỗi R^2 độc lập là halogen, -haloalkyl, –OR, –SR, –CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, hoặc $-N(R)_2$.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là –OR. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là –OH.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là –C(O)R. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là –C(O)Me.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và mỗi R^2 độc lập là –R.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là xycloalkyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là xyclopropyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^2 là xyclopropyl không được thế.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{2-6}alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –CN, oxo, –OR', hoặc $-C(O)O(C_{1-6}$ alkyl).

Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm –OH. Theo một số phương án,

hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm –OH. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{3-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm –OH. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{3-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm –OH.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là metyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là etyl. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là propyl, ví dụ, isopropyl.

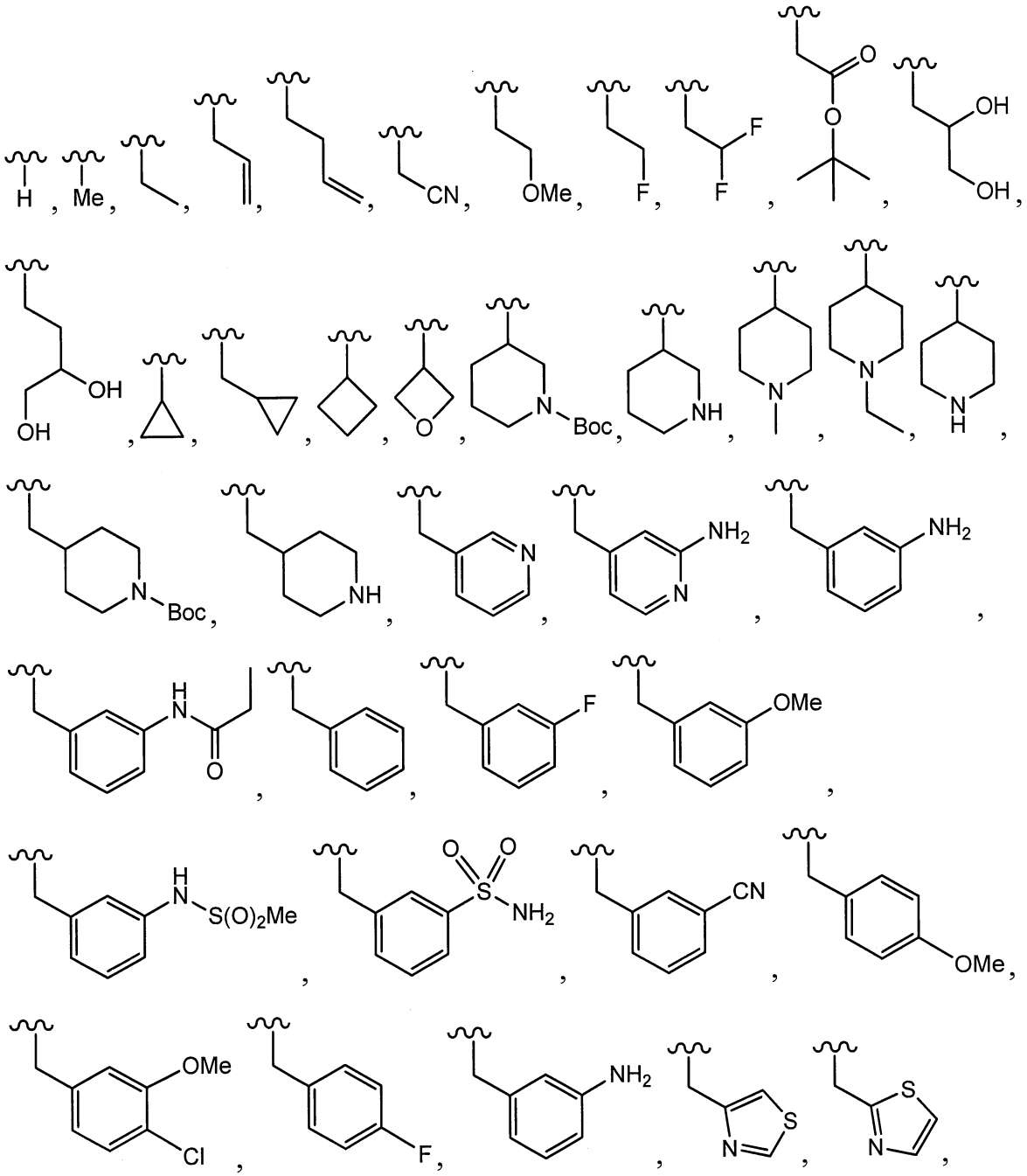
Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là –W-Cy. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, và W là không có mặt (nghĩa là, W là liên kết cộng hoá trị).

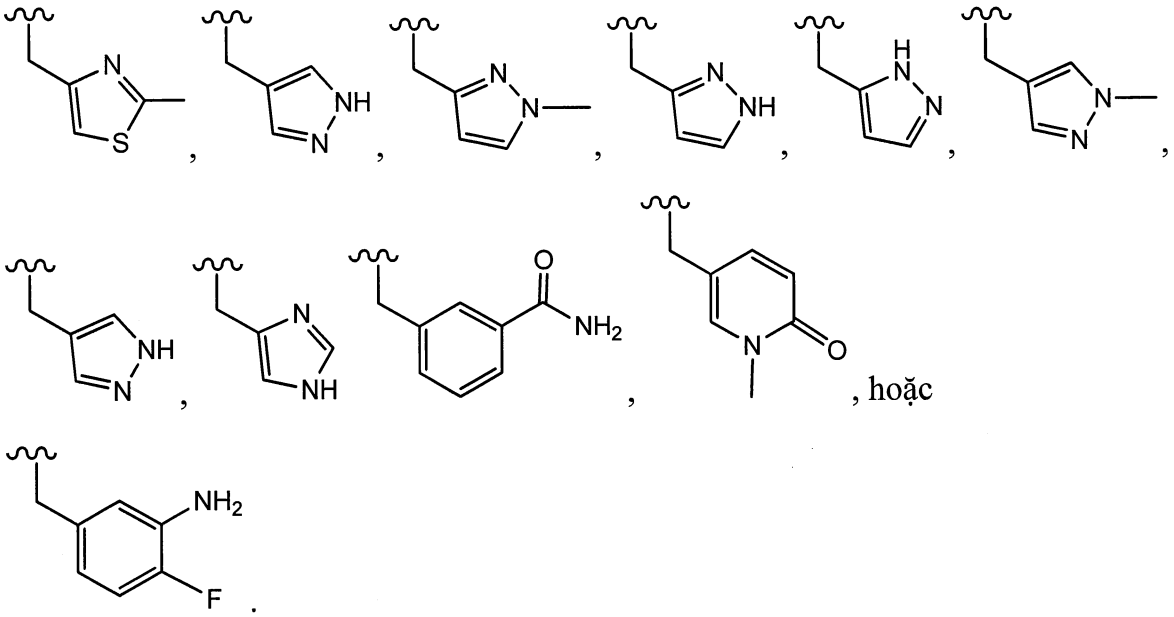
Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, và W là mạch C_{1-3} alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'' và trong đó một đơn vị metylen của W tuỳ ý được thay thế bằng –O-, -S-, hoặc -NR'-. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, và Cy là C_{3-7}xycloalkyl trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, và Cy là vùng bão hòa một vòng có từ 3 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, W là mạch C_{1-3}alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'', và Cy là vòng bão hòa một vòng có từ 3 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, W là mạch C_1alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'', và Cy là vòng bão hòa một vòng có từ 3 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, W là mạch C_{1-3}alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'', và Cy là vòng bão hòa một vòng có từ 3 đến 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, W là mạch C_1alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'', và Cy là vòng bão hòa một vòng có 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số

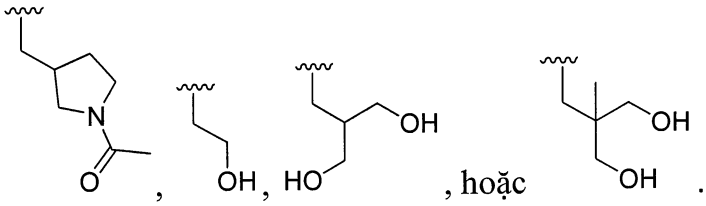
phương án, hợp chất là có công thức **I-h,** R^3 là –W-Cy, W là mạch C_1alkylen hoá trị hai tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R'', và Cy là vòng bão hòa một vòng có 5 cạnh có 1 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^x. Theo một số phương án, R^3 là như được mô tả trên đây và R^x là –C(O)R'. Theo một số phương án, R^3 là như được mô tả trên đây và R^x là –C(O)Me.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là



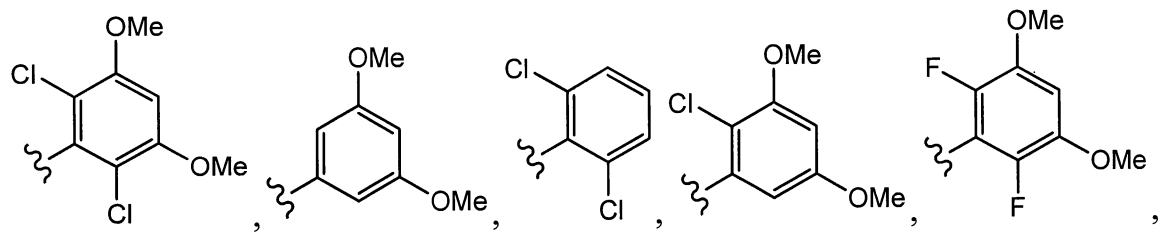


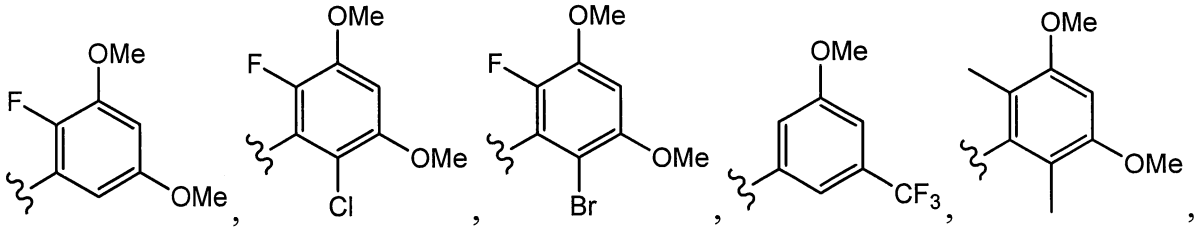
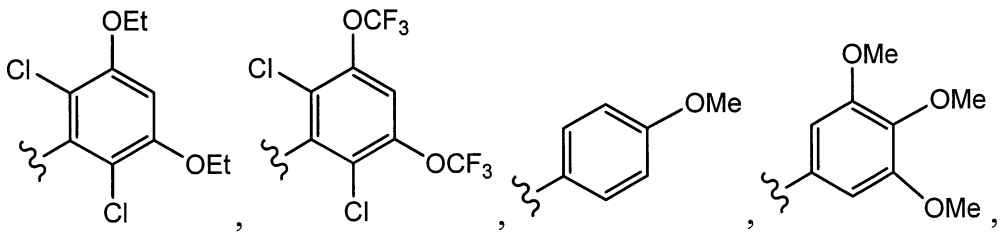
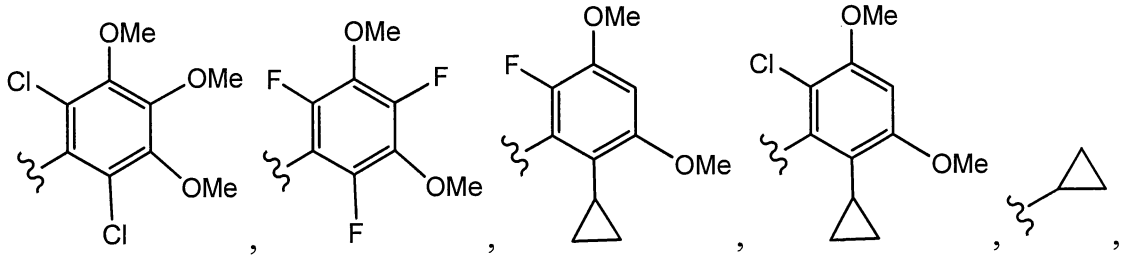
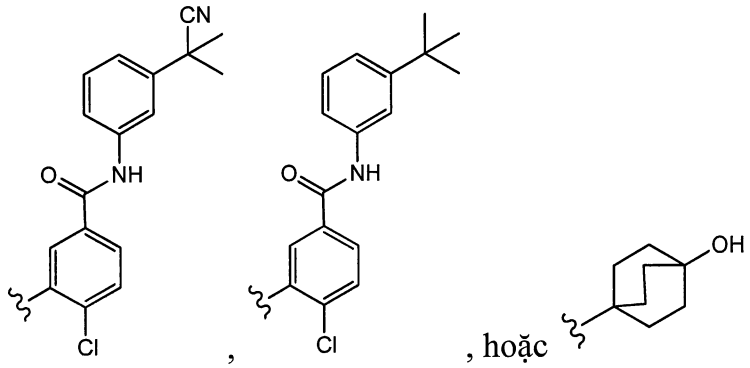
Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^3 là:



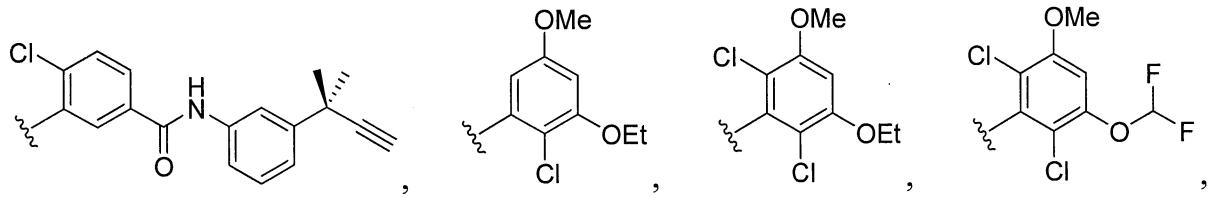
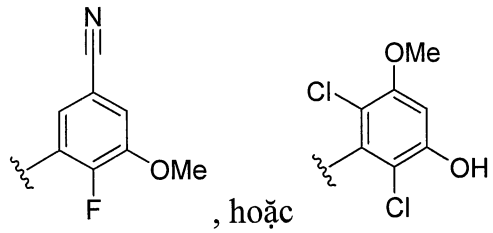
Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 5 halogen. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm alkoxy. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm độc lập được chọn từ halogen và các nhóm alkoxy. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm độc lập được chọn từ clo, flo, metoxy, và etoxy. Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là phenyl được thế tuỳ ý, trong đó sự thế tuỳ ý là bất kỳ trong số các sự thế được mô tả trên đây và trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là etyl, phenyl, xyclohexyl,

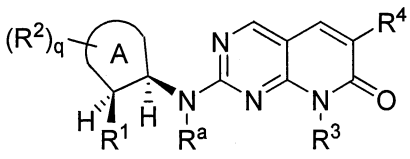
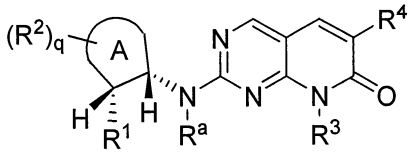


Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-h** và R^4 là

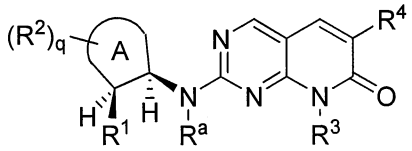
Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I-h** là có công thức **I-h(cis)(1)** hoặc **I-h(cis)(2)**:


hoặc


I-h(cis)(1) **I-h(cis)(2)**

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

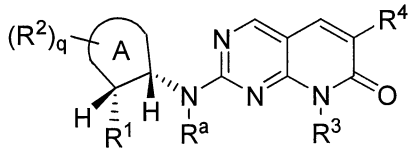
Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I-h** là có công thức **I-h(cis)(1)**:



I-h(cis)(1)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

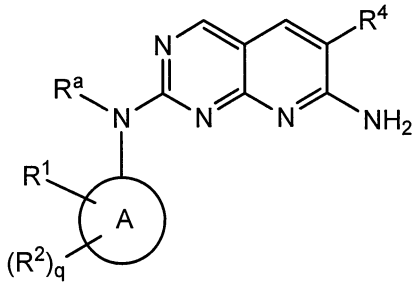
Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I-h** là có công thức I-H(cis)(2):



I-h(cis)(2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

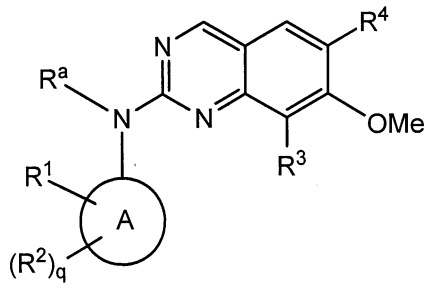
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-j**:



I-j;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

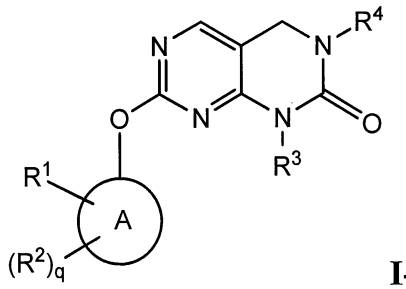
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I-k**:



I-k;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, R^a, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

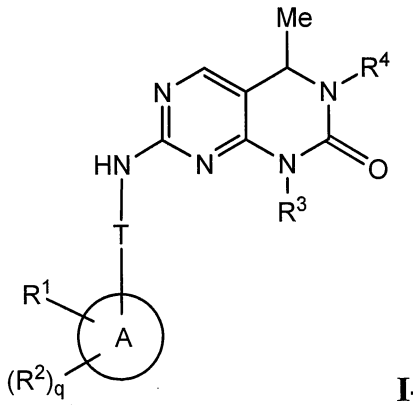
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ hợp chất có công thức **I-n**:



I-n;

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Theo một số phương án, hợp chất là có công thức **I-q**:

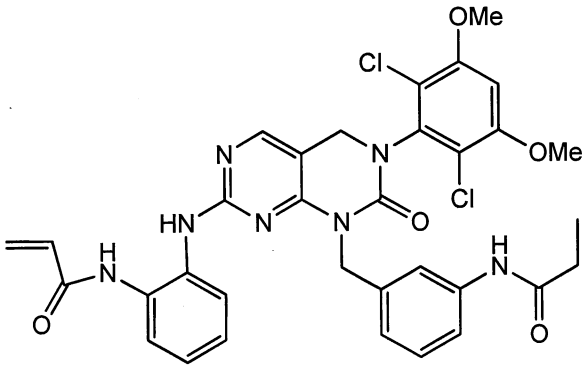


I-q;

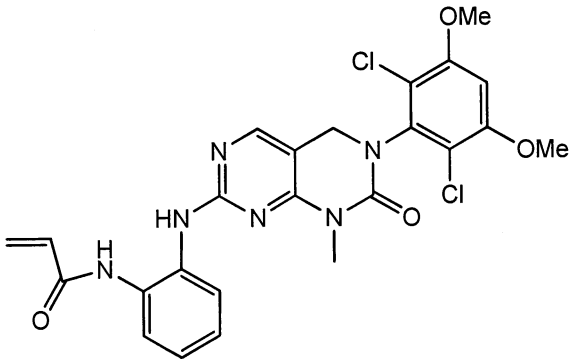
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2,R^3, R^4, T, và q là như được xác định trên đây và được mô tả trong các phương án, nhóm và phân nhóm trên đây và trong bản mô tả này, theo cách đơn lẻ hoặc trong tổ hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bảng 1 hoặc bảng 2 (các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được để xuất để làm ví dụ tham chiếu):

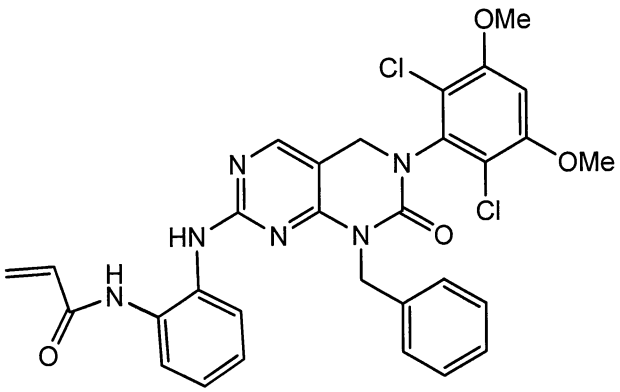
Bảng 1



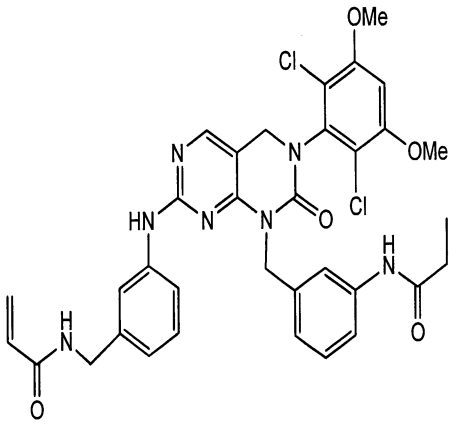
I-1



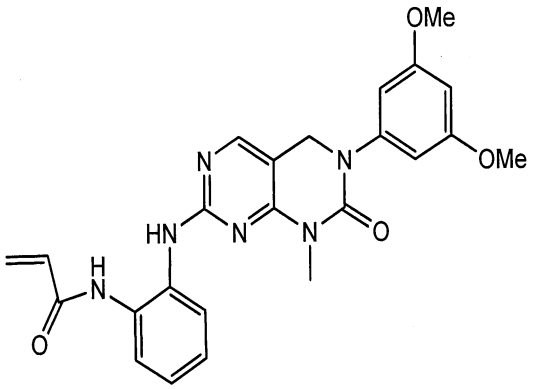
I-2

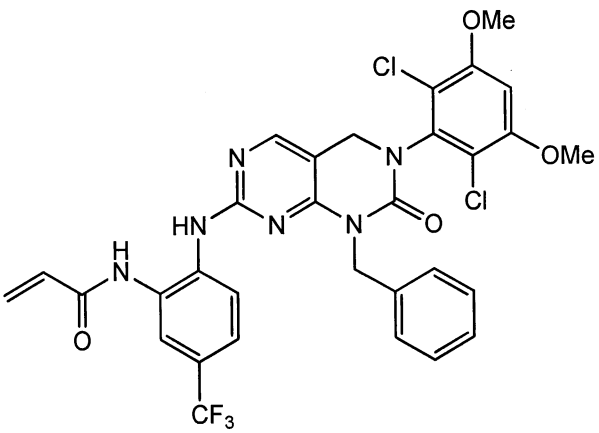


I-3



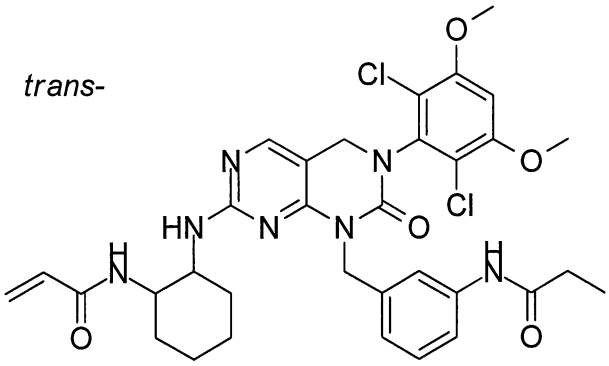
I-4





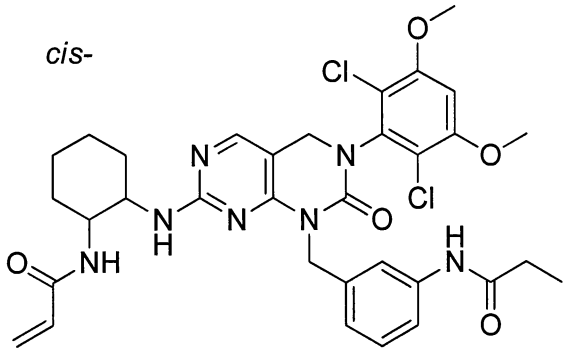
I-5

trans-

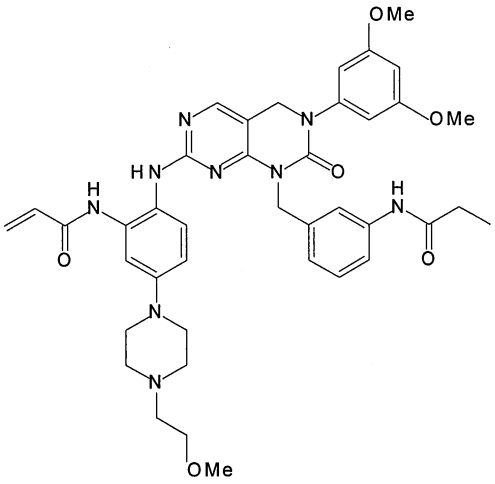


I-6

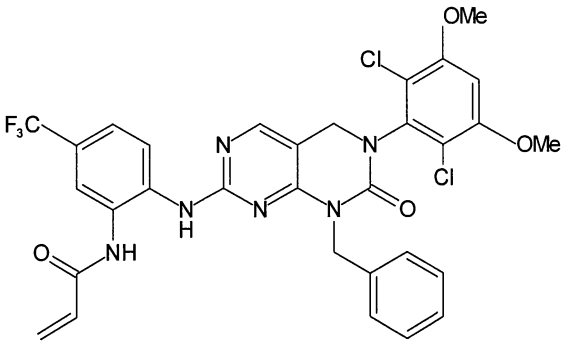
cis-



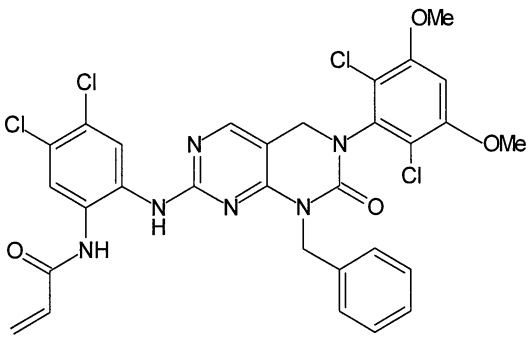
I-7



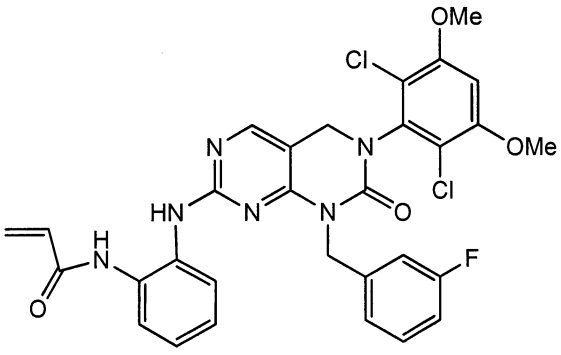
I-8



I-9

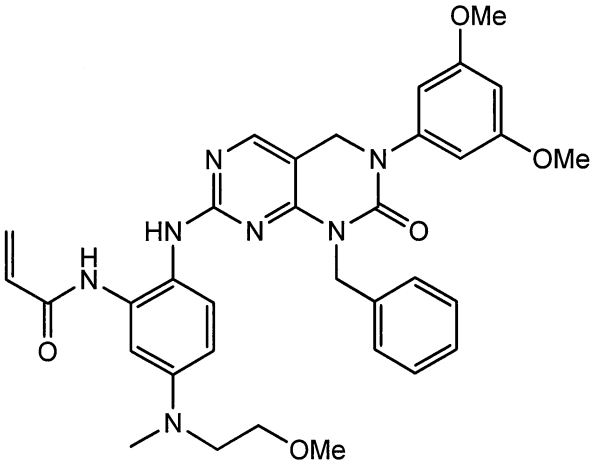


I-10

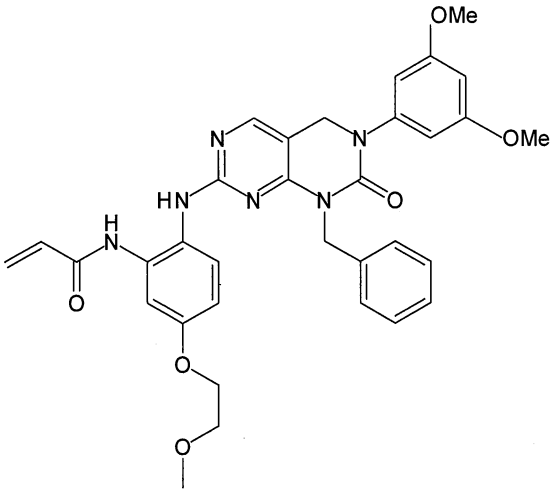


I-11

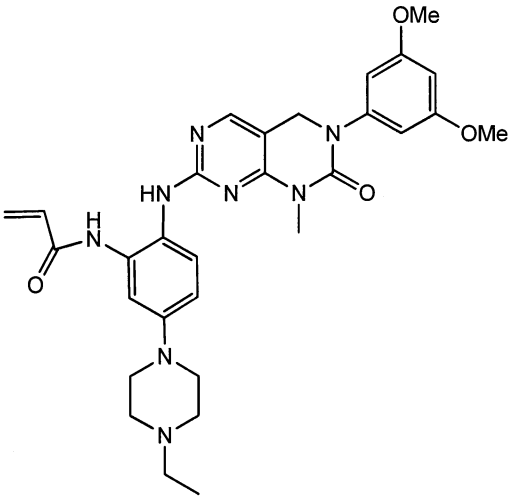
I-12



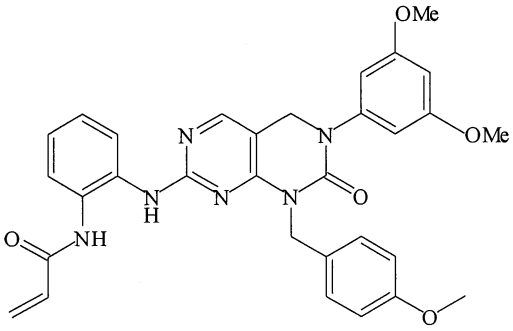
I-13



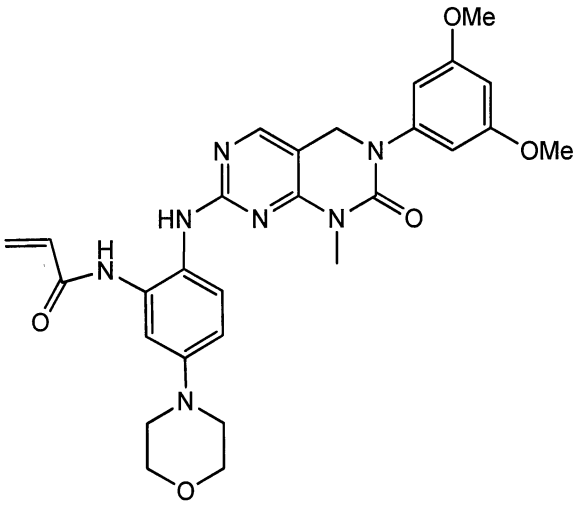
I-14



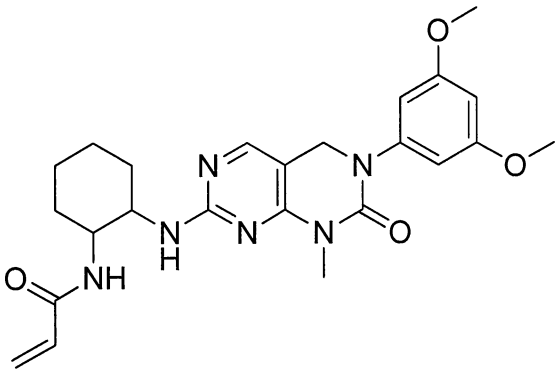
I-15



I-16

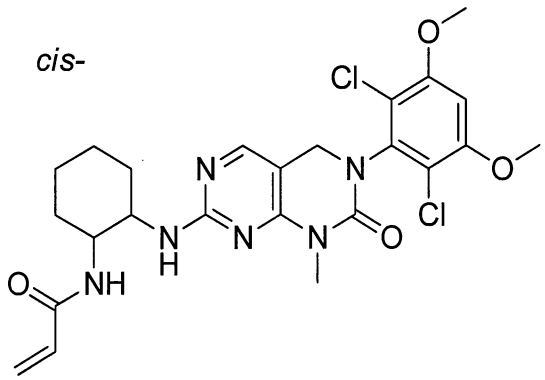


I-17

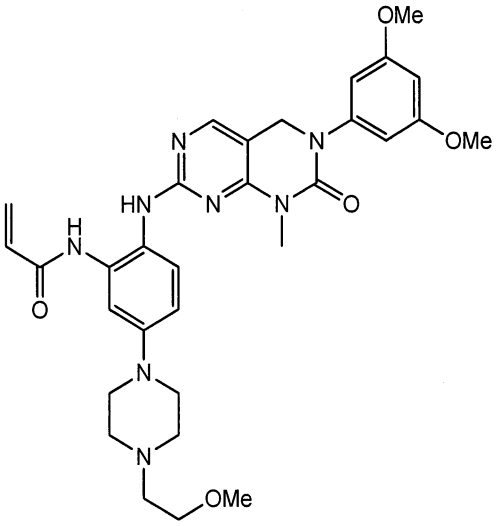


I-18

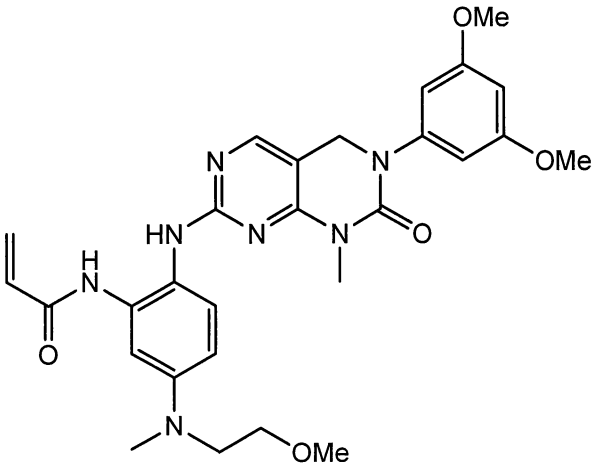
cis-



I-19

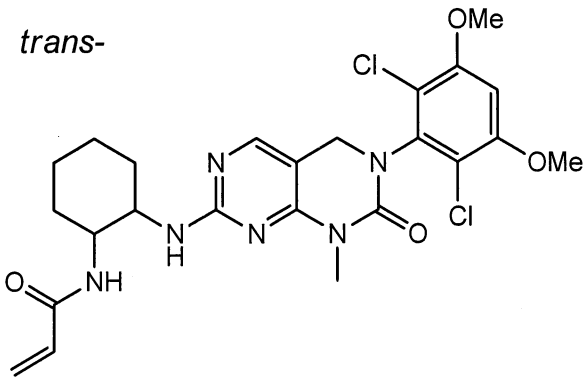


I-20

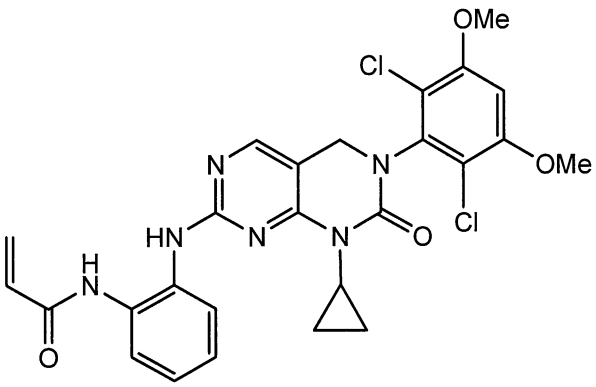


I-21

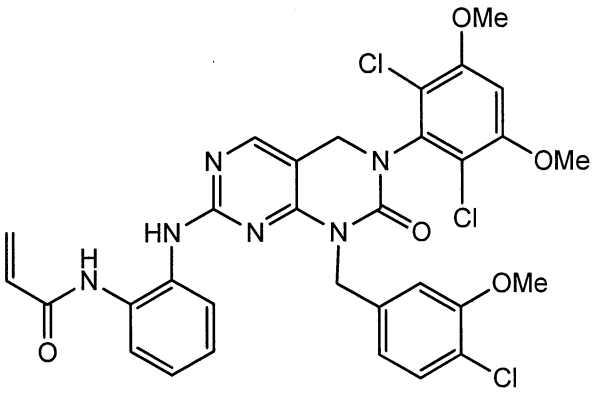
trans-



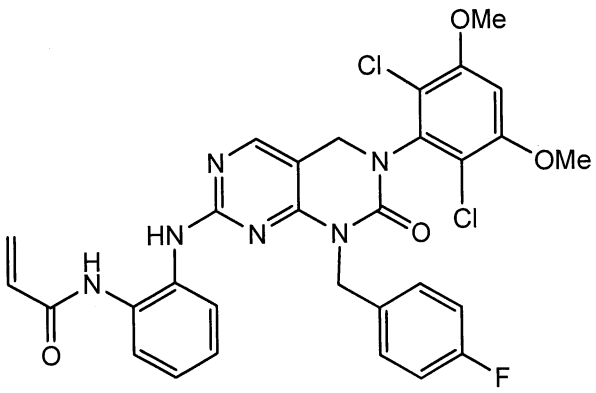
I-22



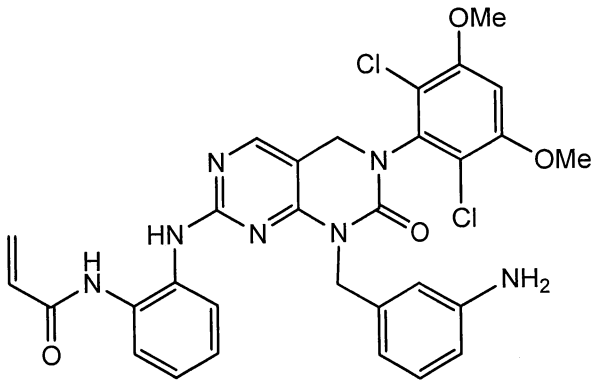
I-23



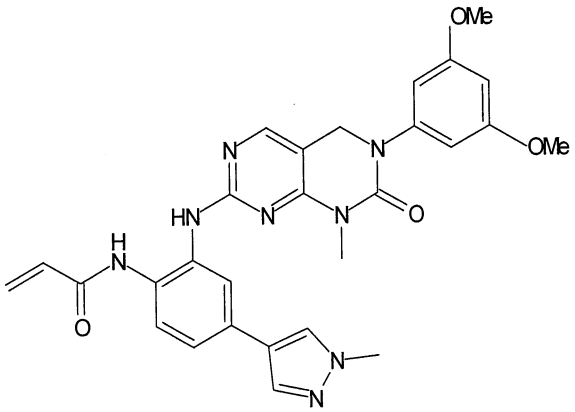
I-24



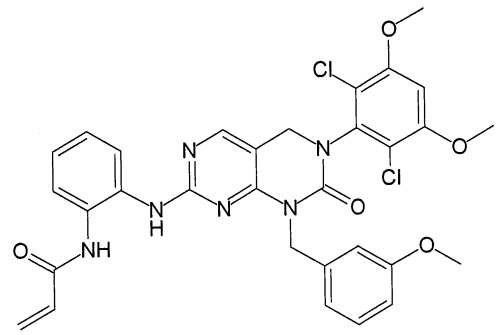
I-25



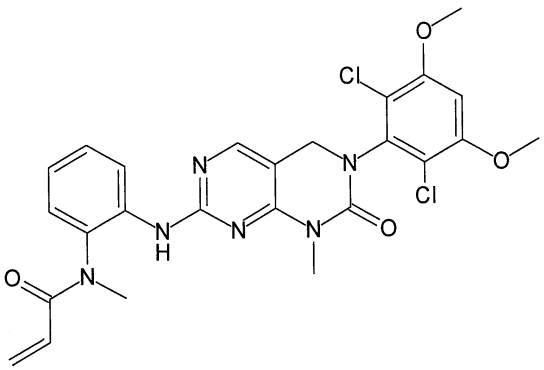
I-26



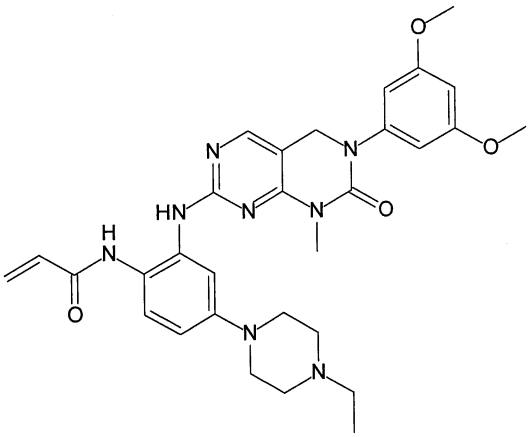
I-27



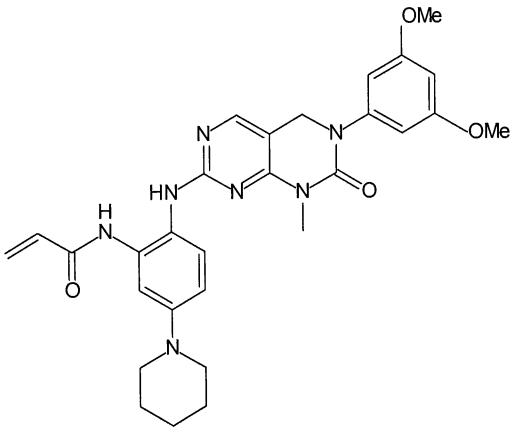
I-28



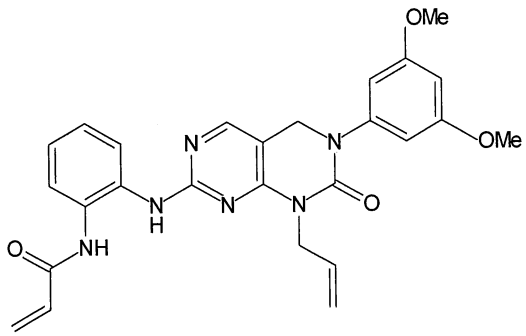
I-29



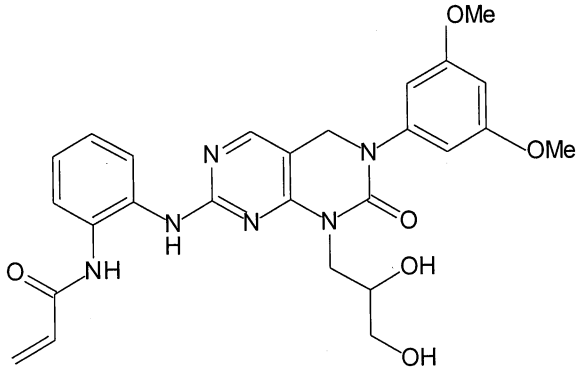
I-30



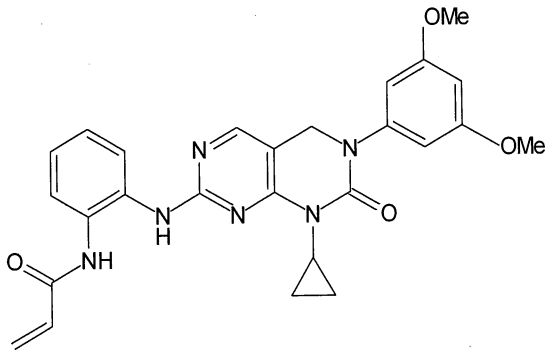
I-31



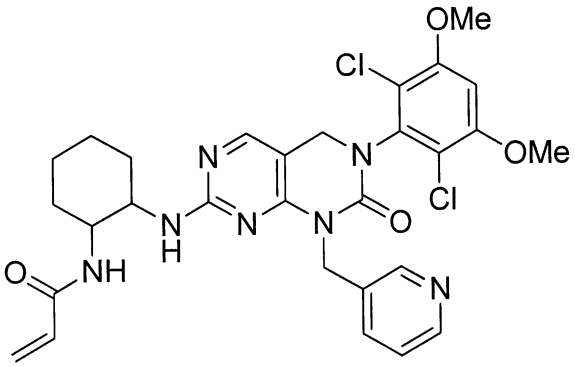
I-32



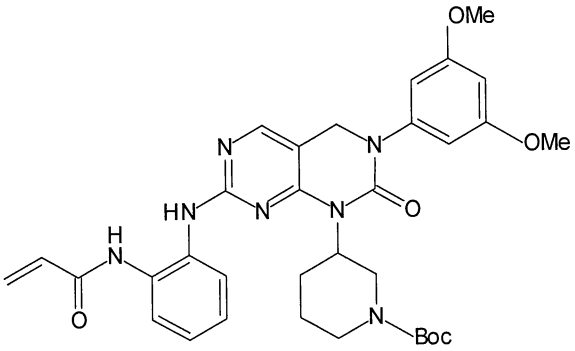
I-33



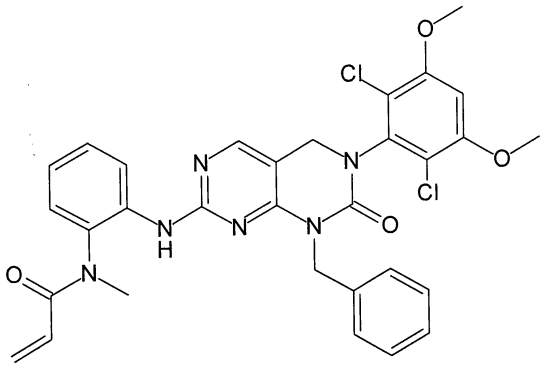
I-34

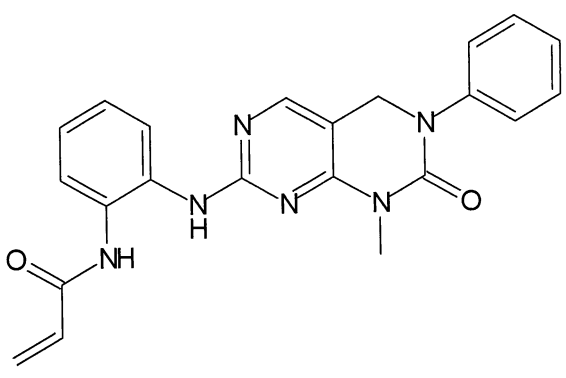


I-35

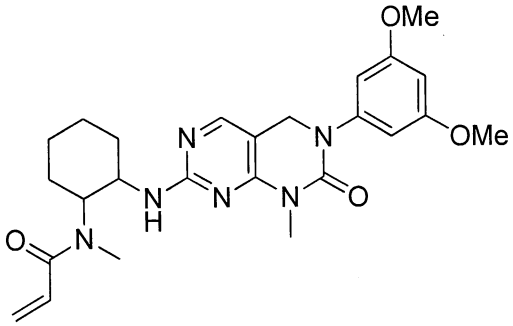


I-36

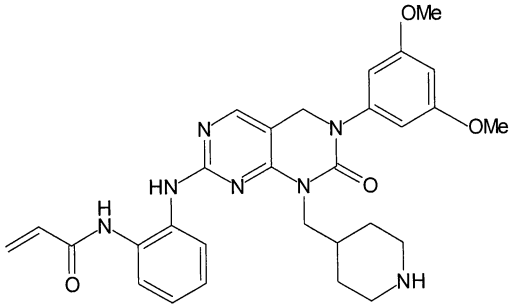




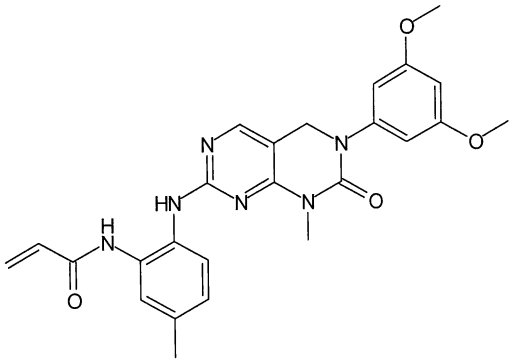
I-37



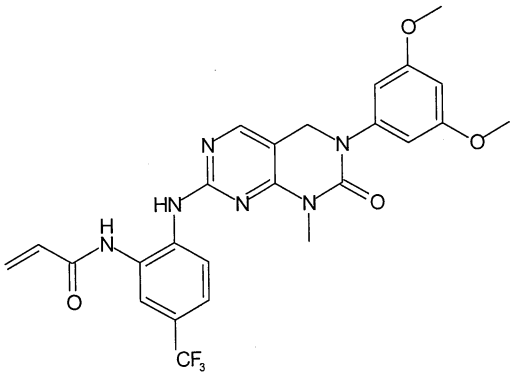
I-38



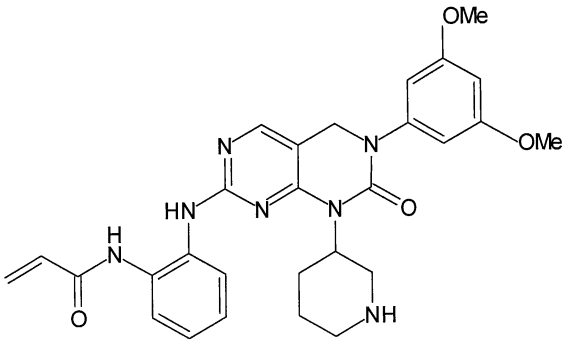
I-39



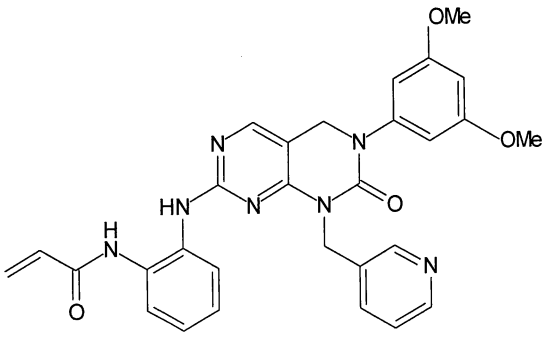
I-40



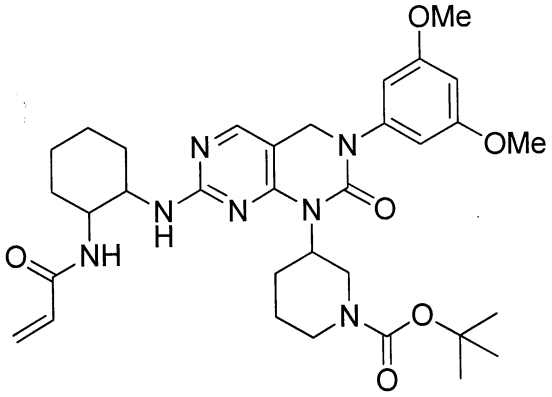
I-41



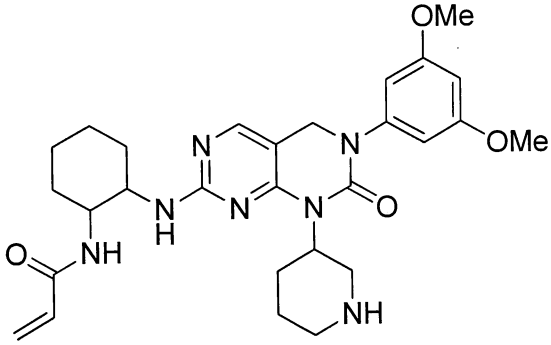
I-42



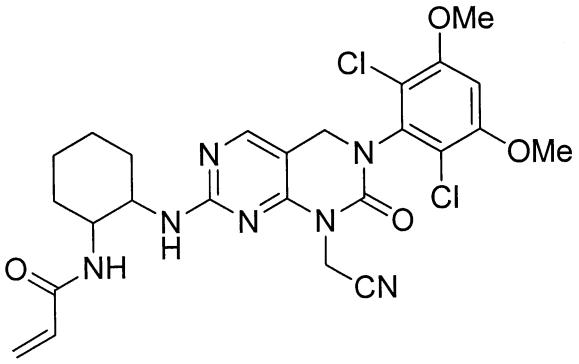
I-43



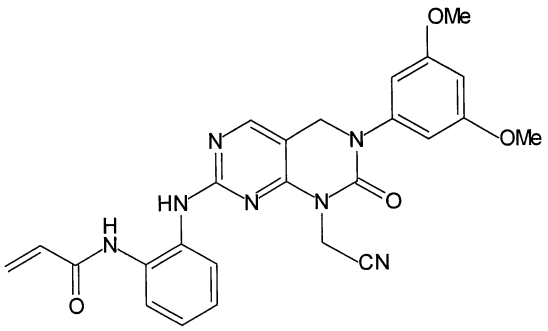
I-44



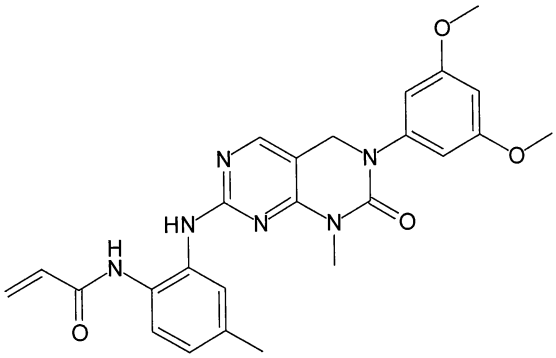
I-45



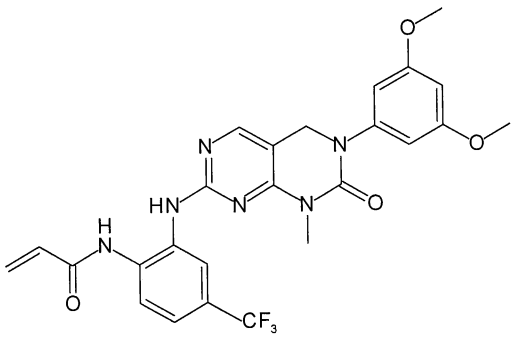
I-46



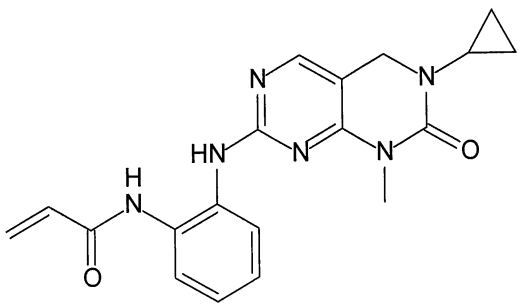
I-47



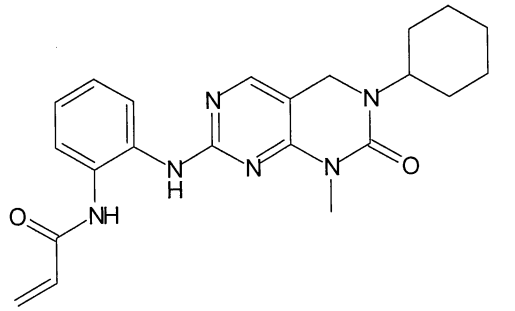
I-48



I-49

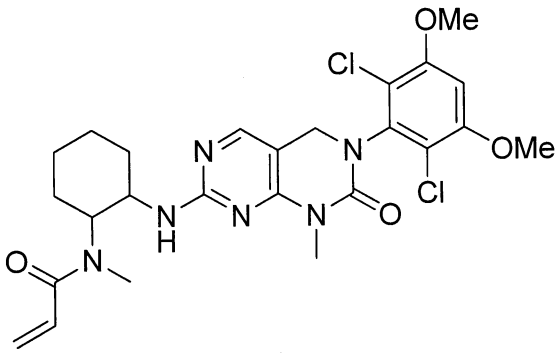


I-50

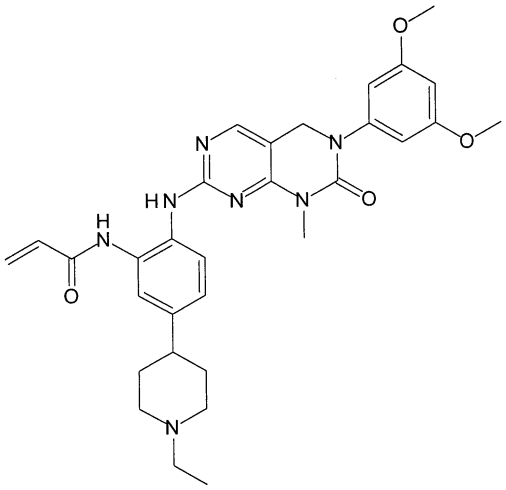


I-51

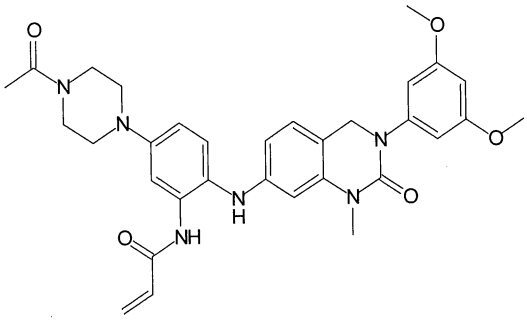
I-52



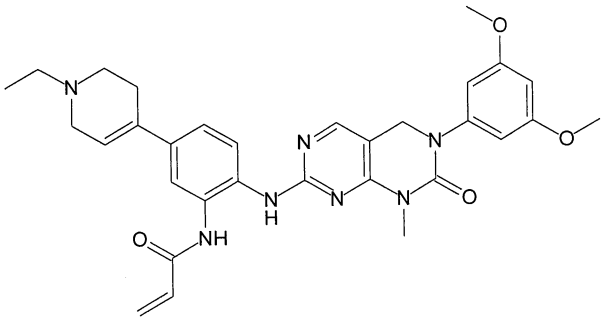
I-53



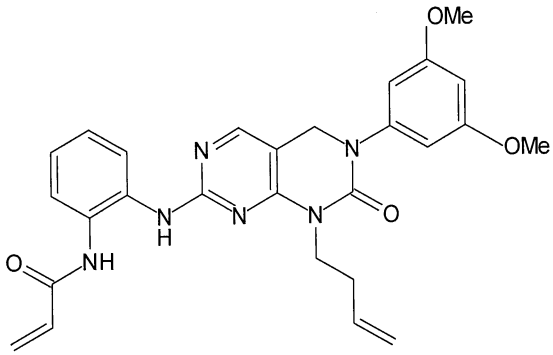
I-54



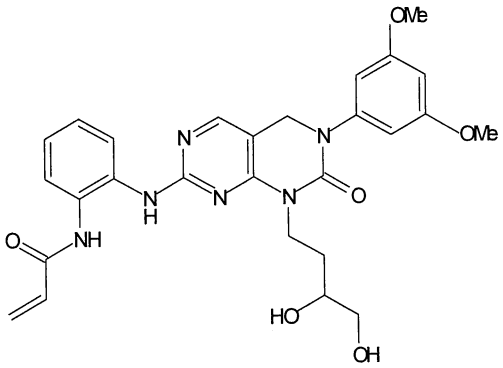
I-55



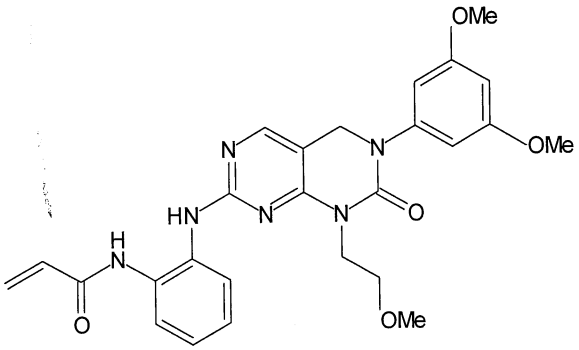
I-56

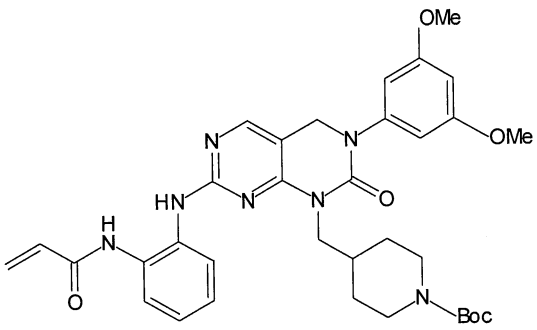


I-57

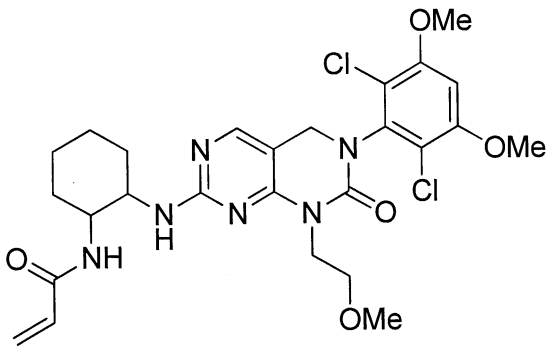


I-58

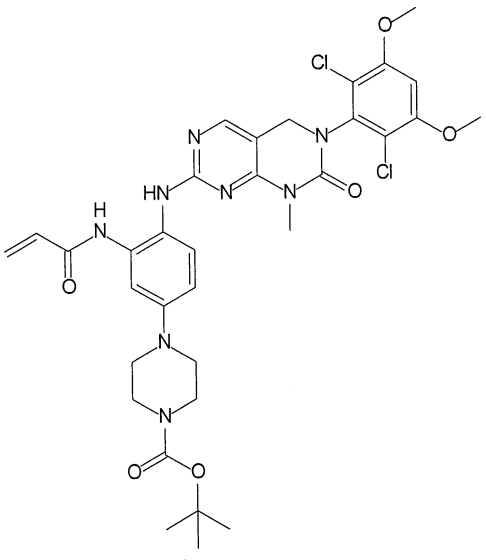




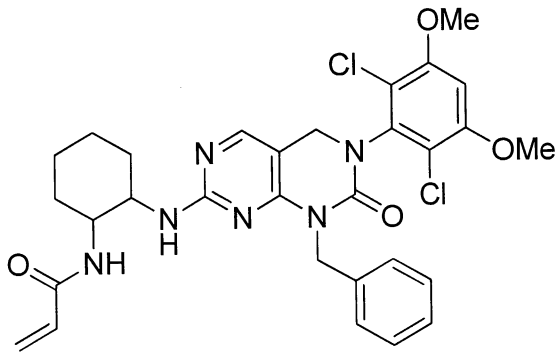
I-59



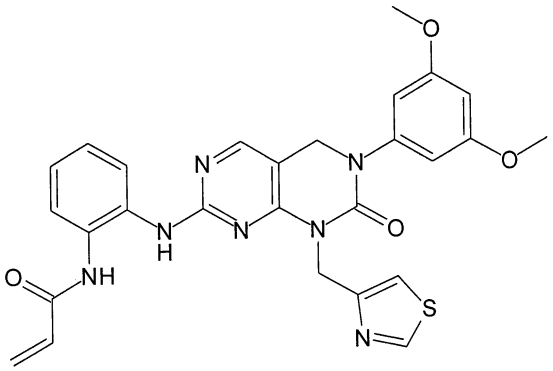
I-60



I-61



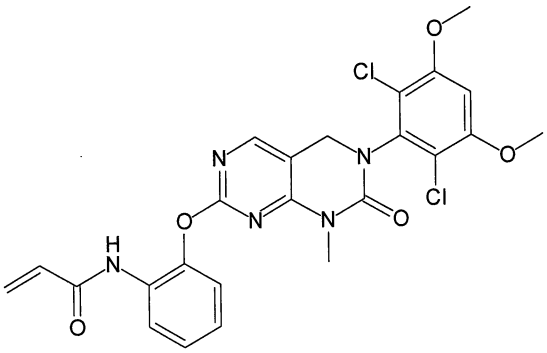
I-62



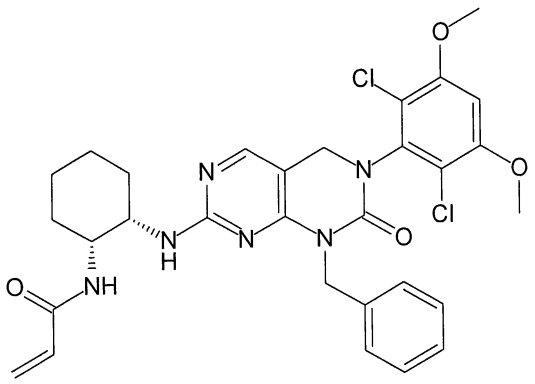
I-63

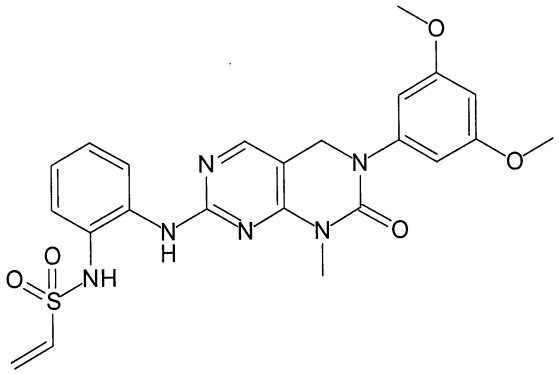
I-64

I-65

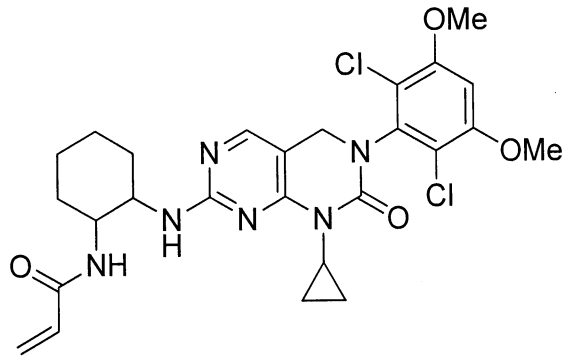


I-66

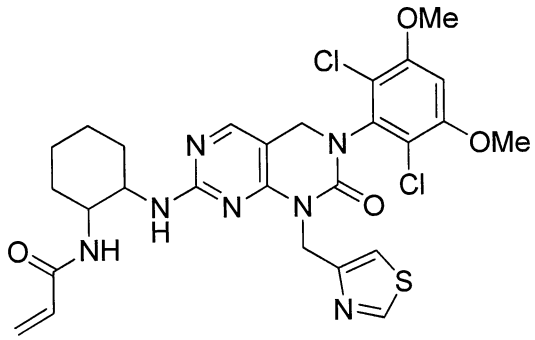




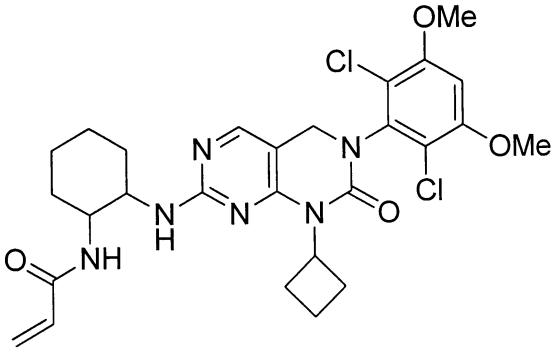
I-67



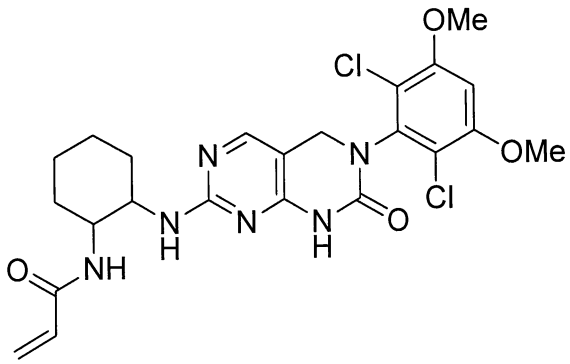
I-68



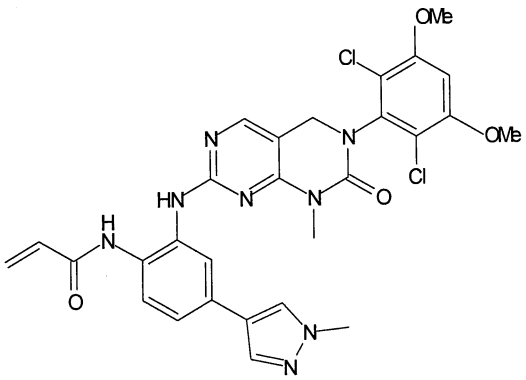
I-69



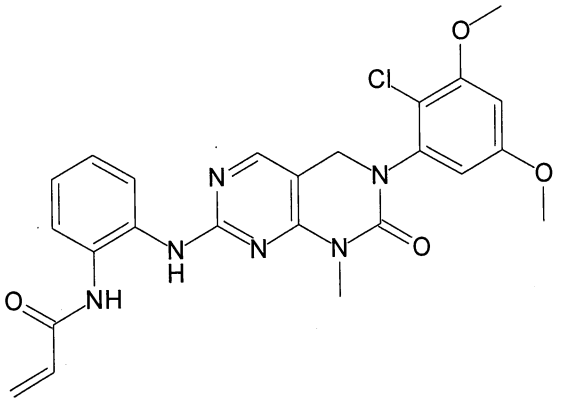
I-70

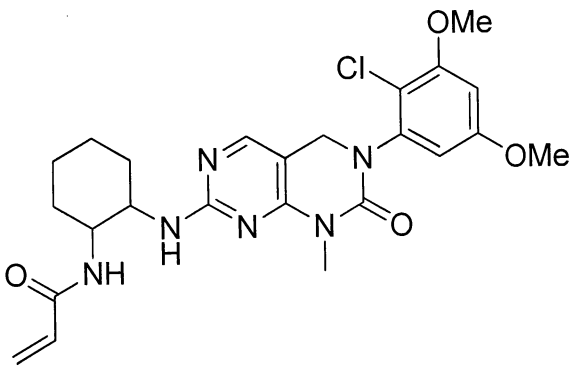


I-73

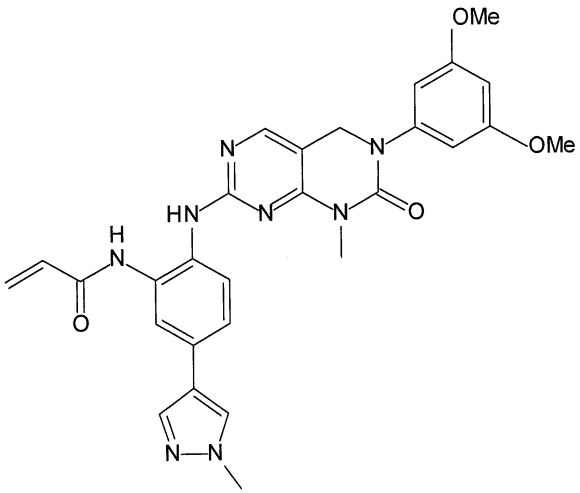


I-74

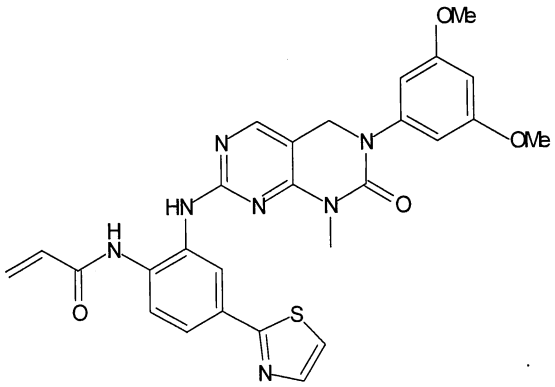




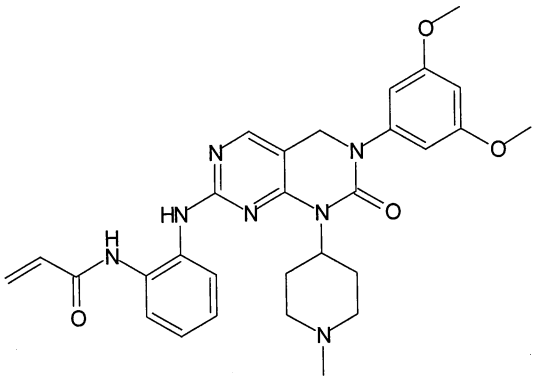
I-75



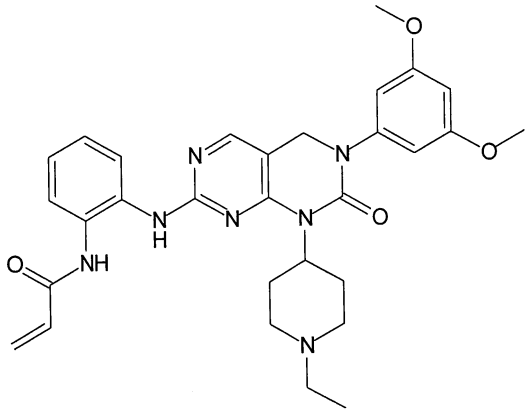
I-76



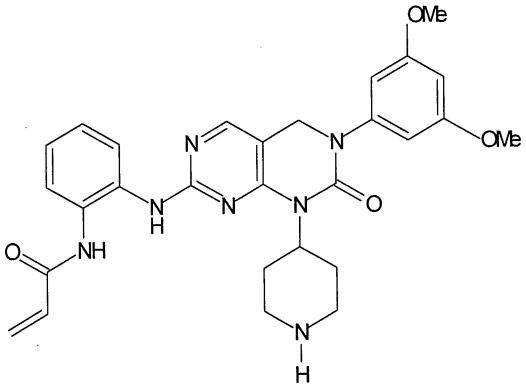
I-77



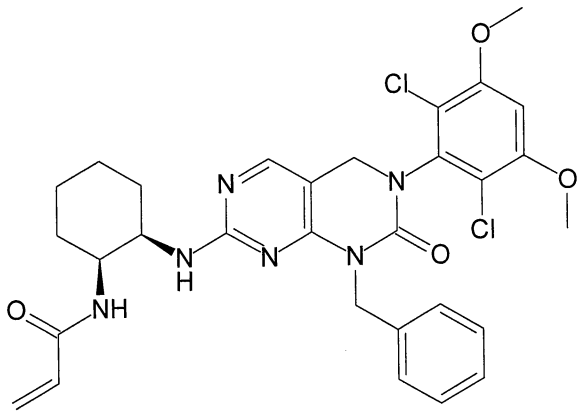
I-78



I-79

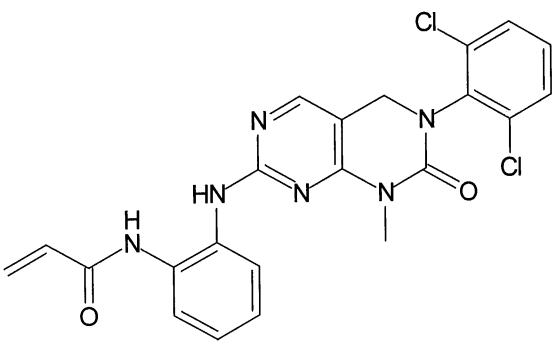


I-80

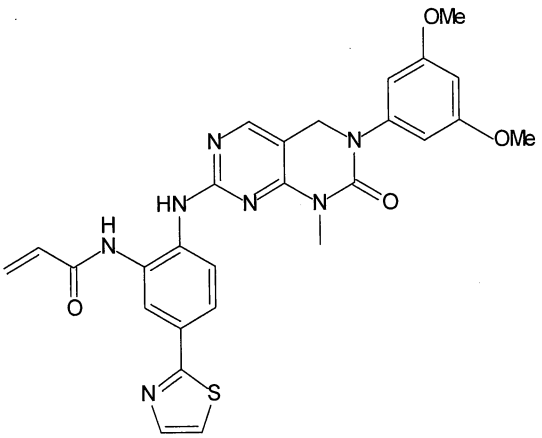


I-81

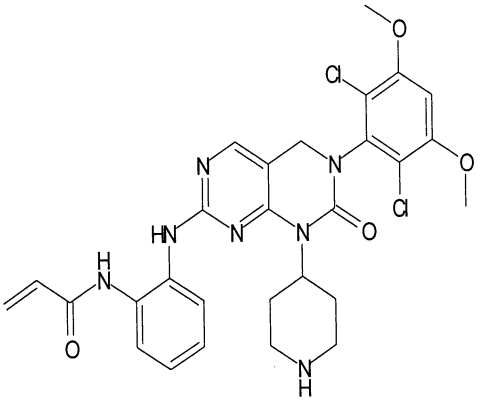
I-82



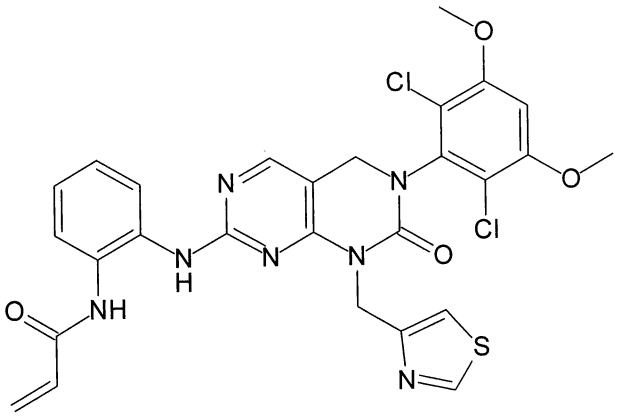
I-83



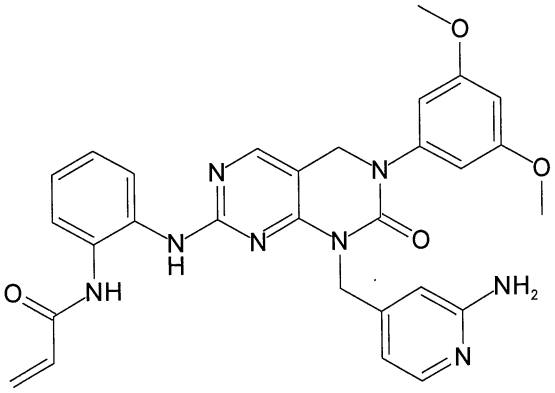
I-84



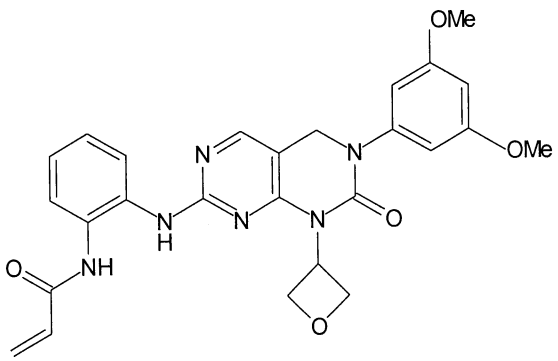
I-85



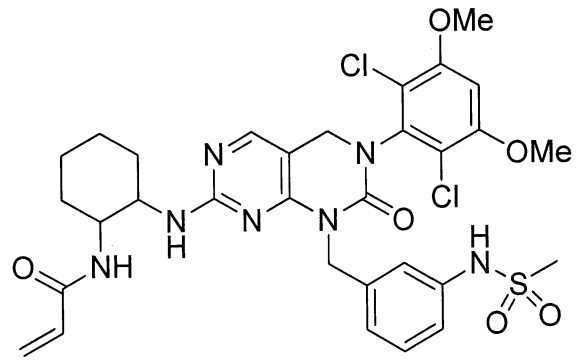
I-86



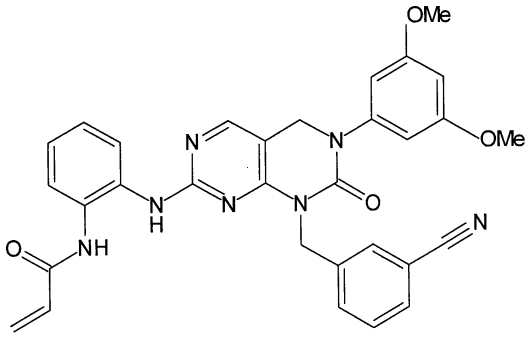
I-87



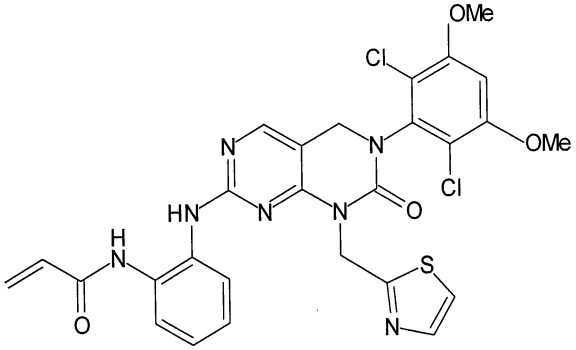
I-88



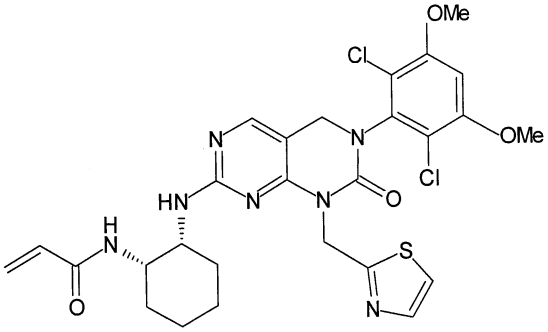
I-89



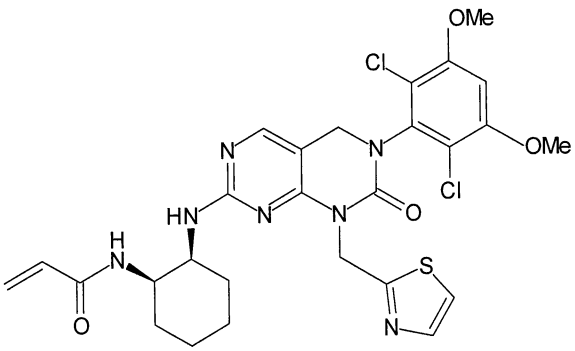
I-90



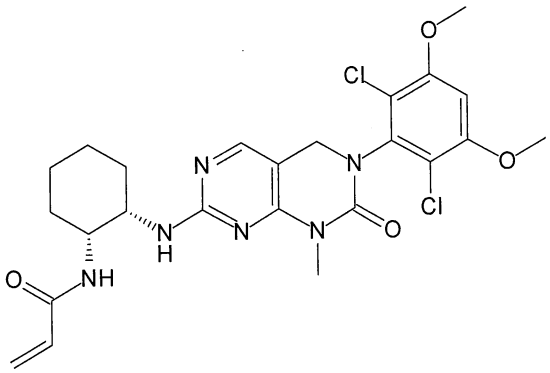
I-91



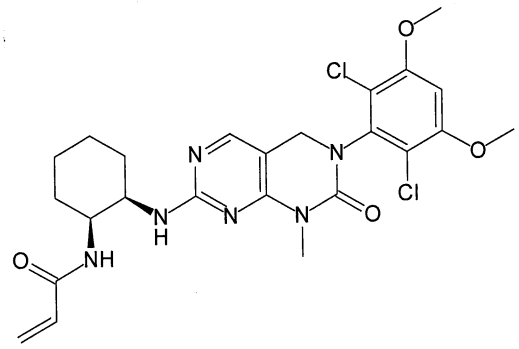
I-92

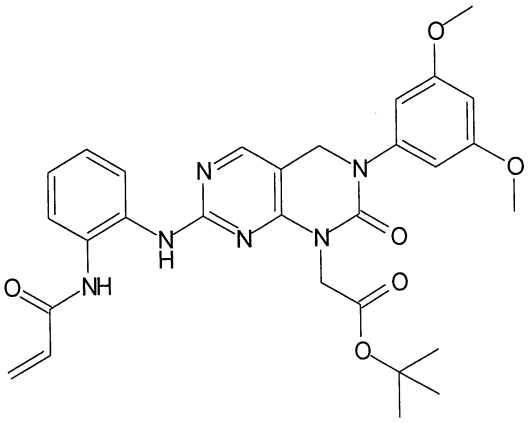


I-93

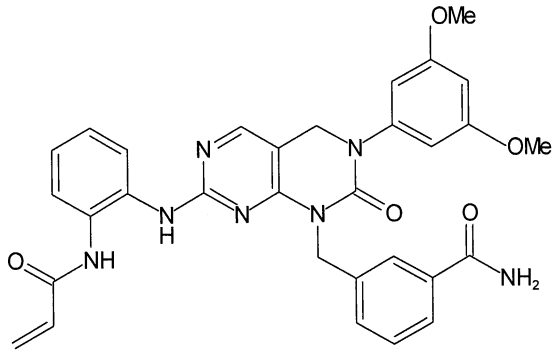


I-94

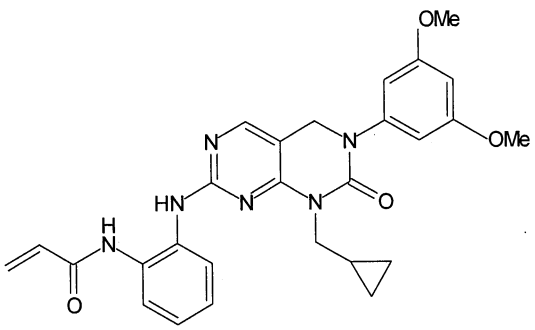




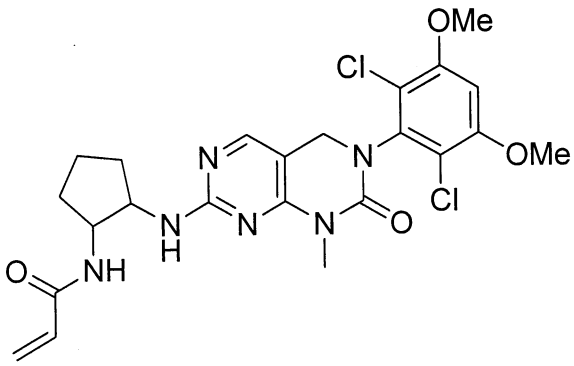
I-95



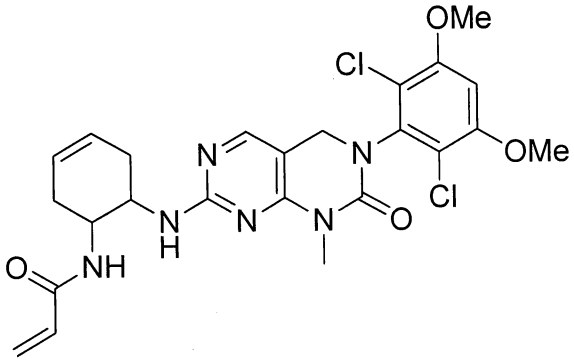
I-96



I-97

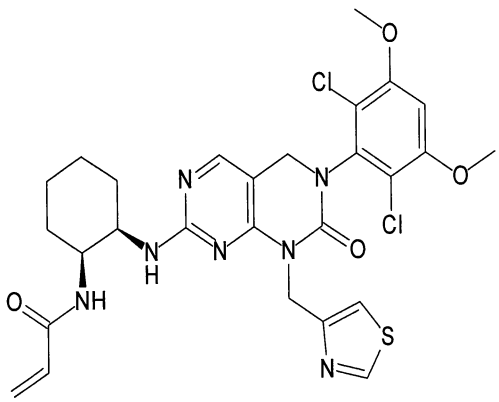


I-98

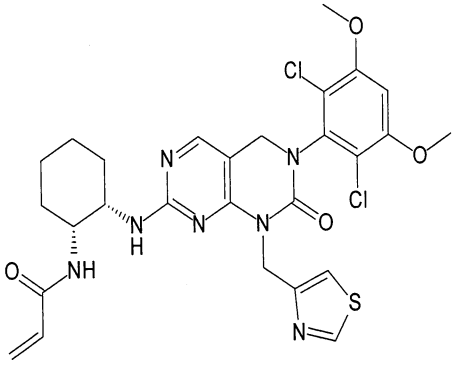


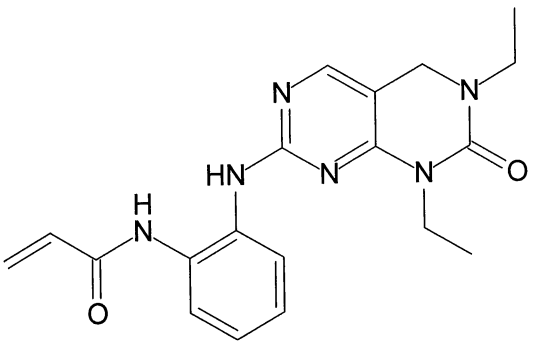
I-112

I-113

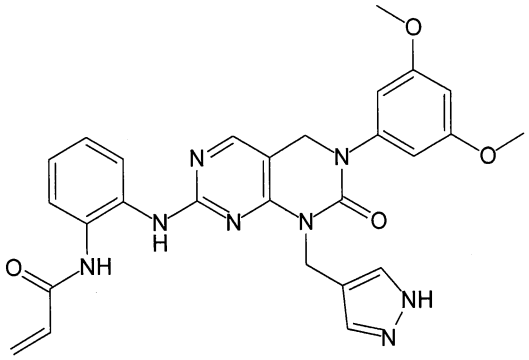


I-114

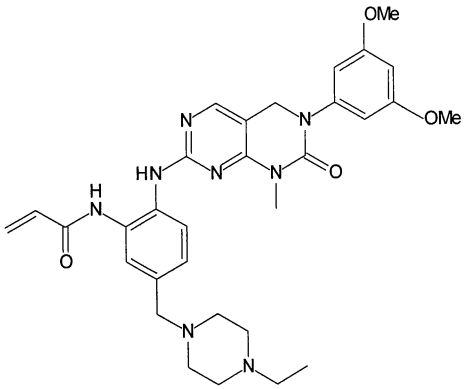




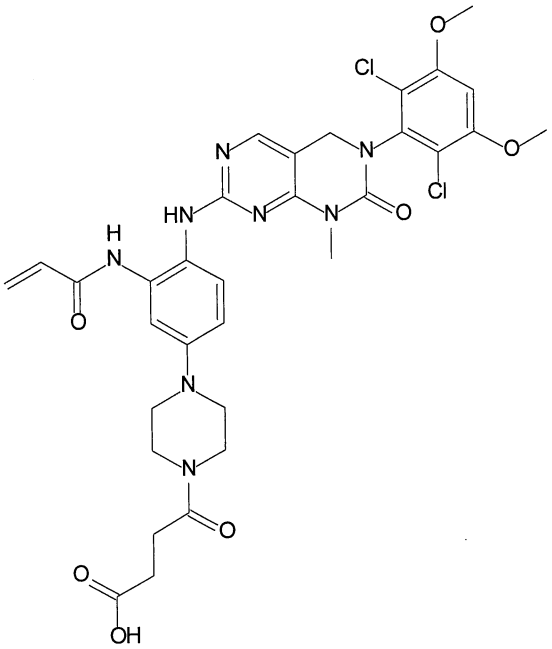
I-119



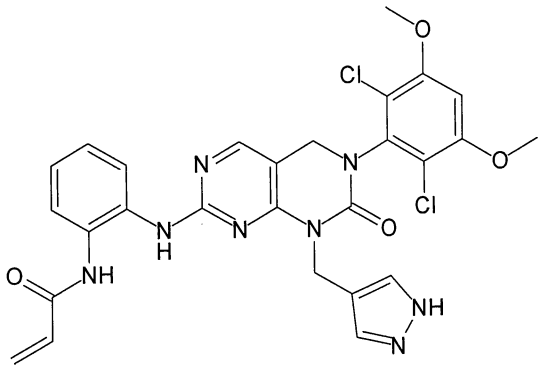
I-120



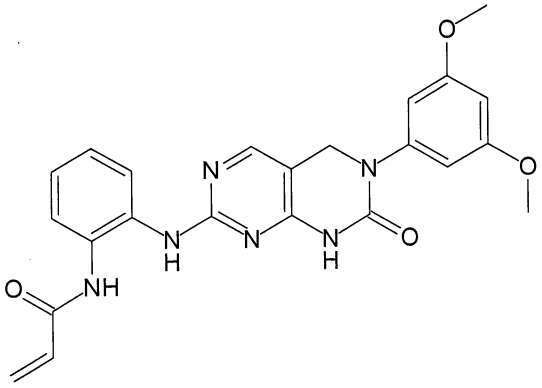
I-121



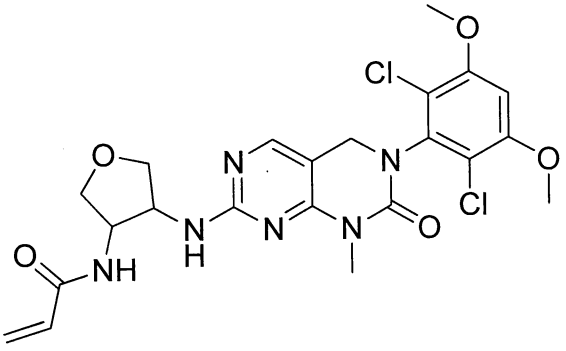
I-122



I-123

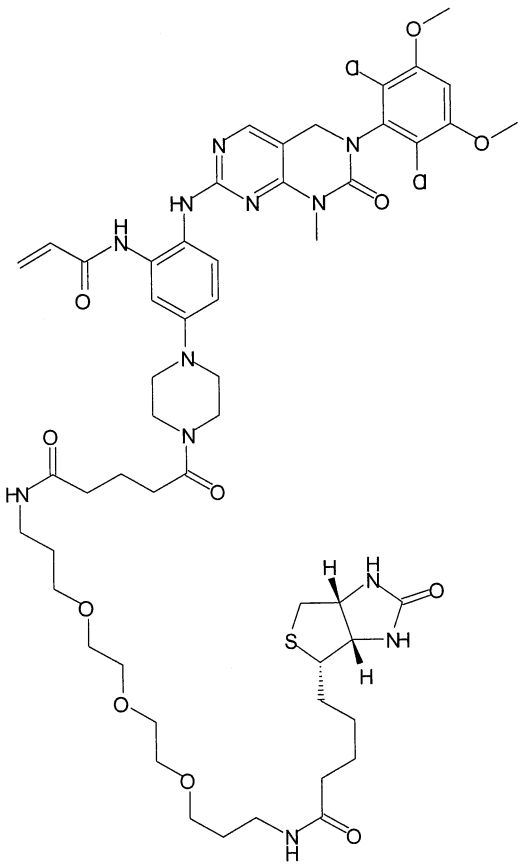


I-124

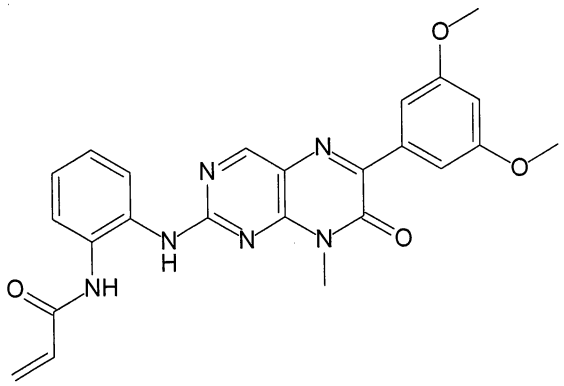


I-125

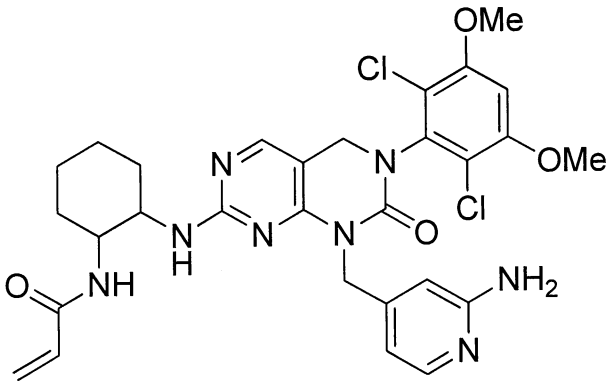
I-126



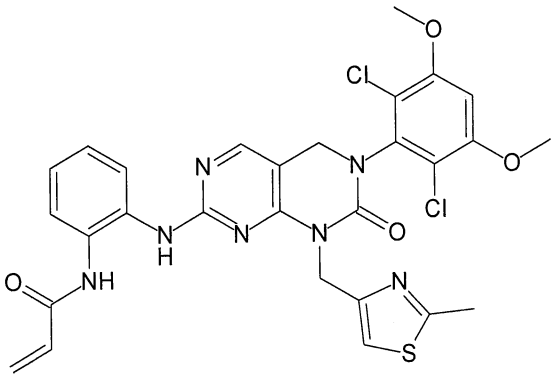
I-127



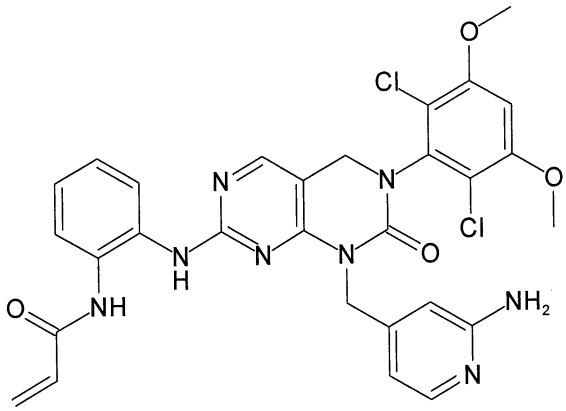
I-128

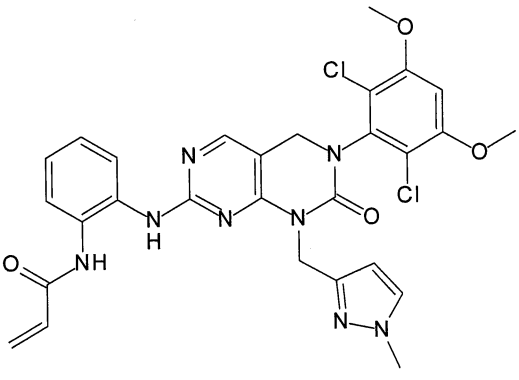


I-133

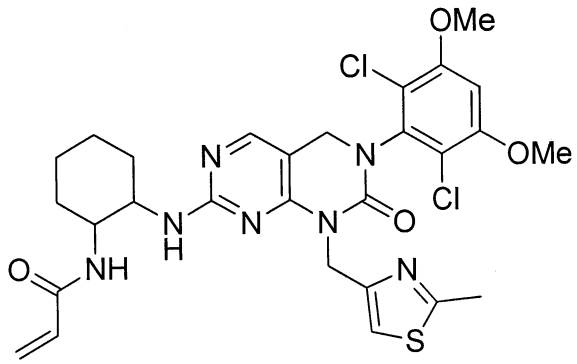


I-134

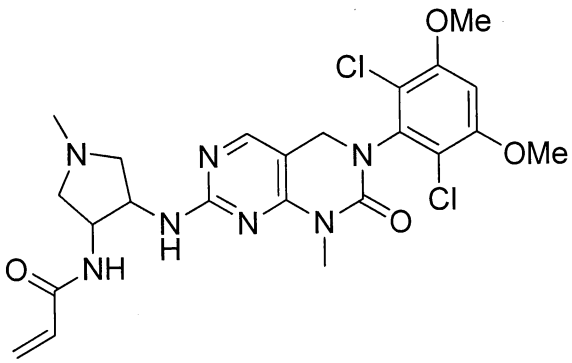




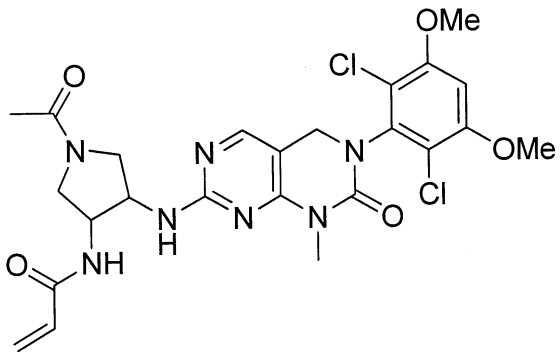
I-135



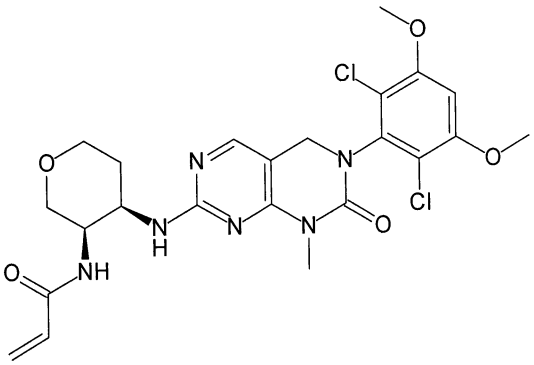
I-136



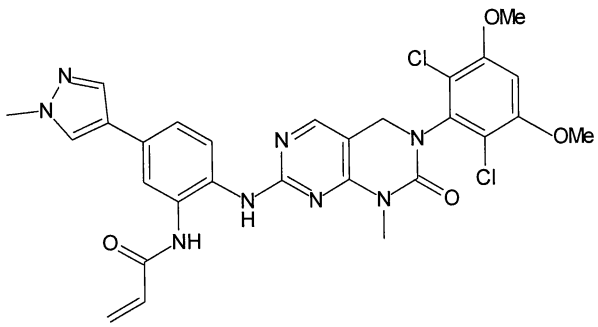
I-137



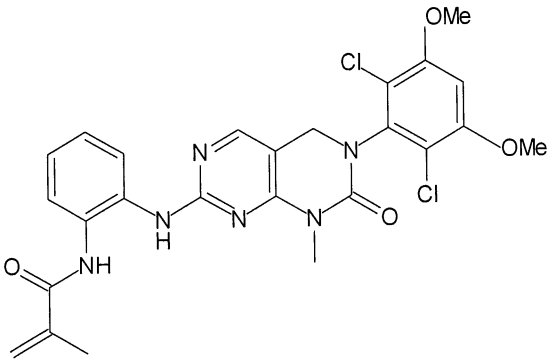
I-138



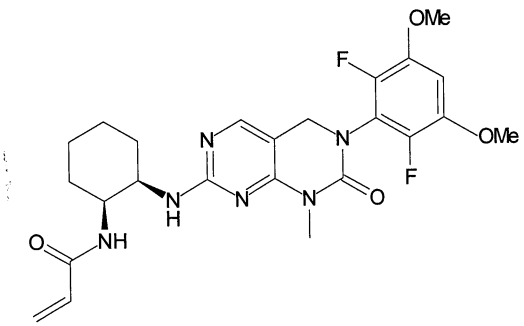
I-139



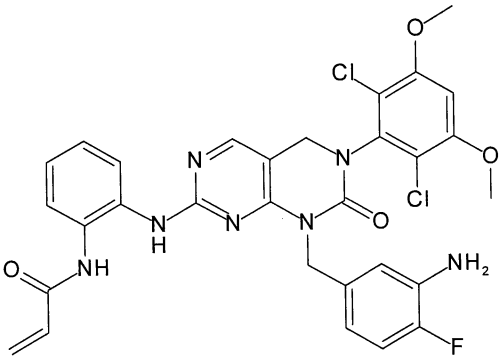
I-140



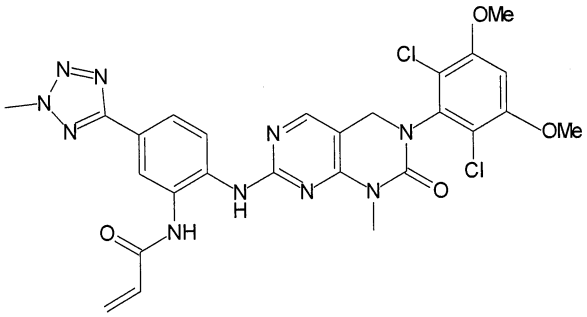
I-141



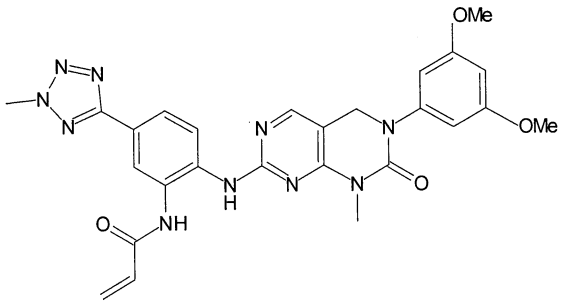
I-142



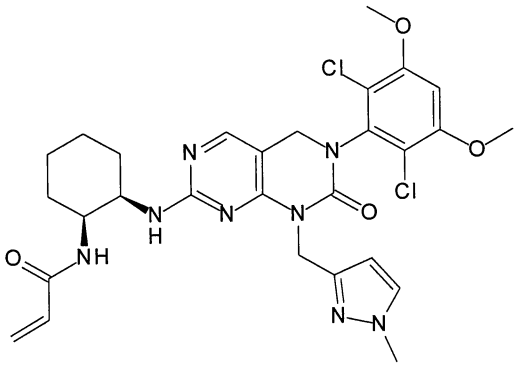
I-143



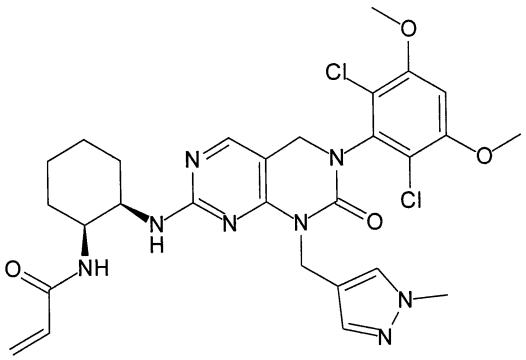
I-144



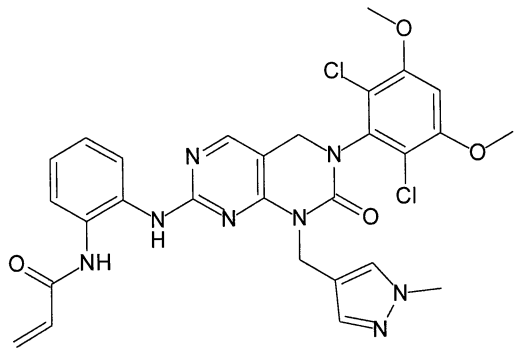
I-145



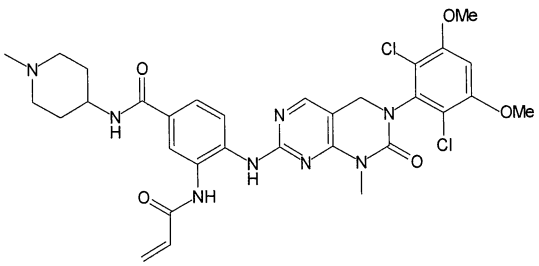
I-146



I-147



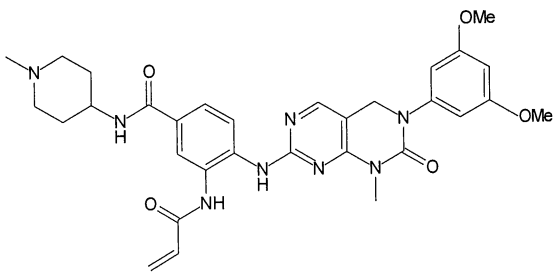
I-148



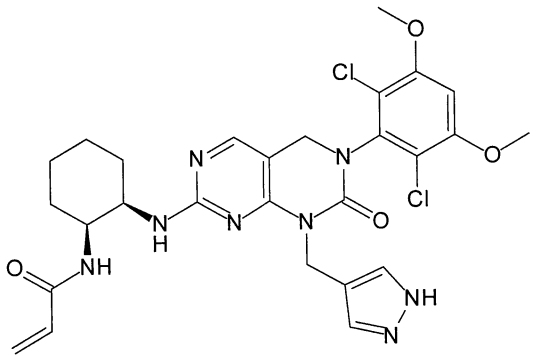
I-149

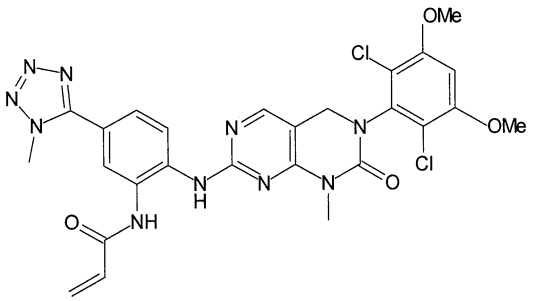
I-150

I-151

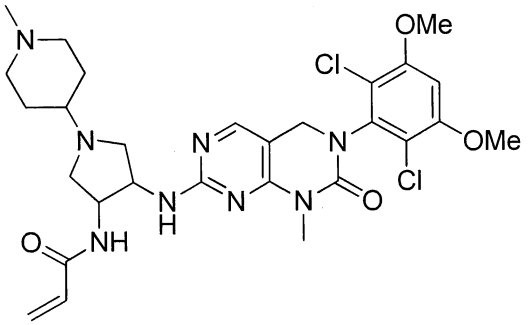


I-152

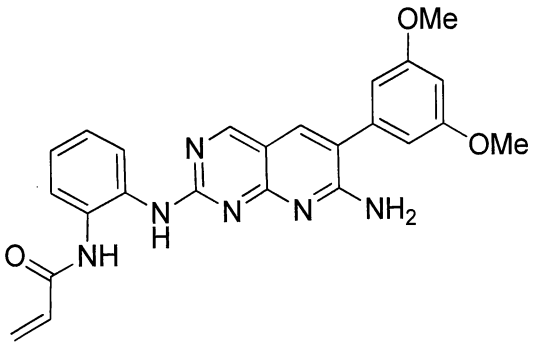




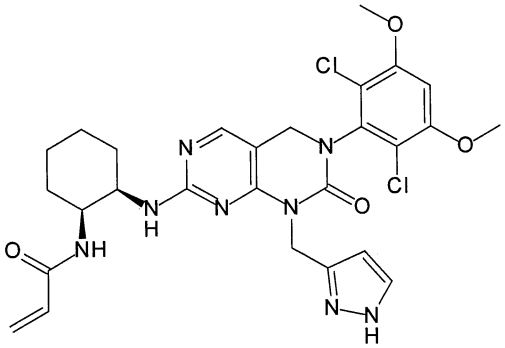
I-153



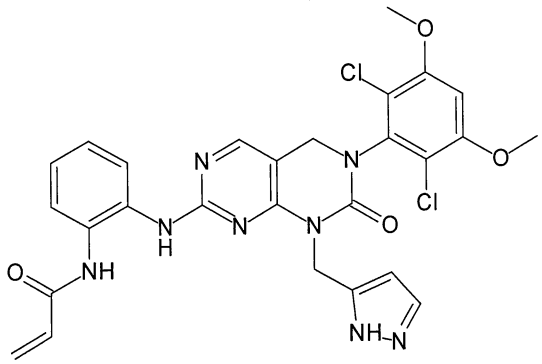
I-154



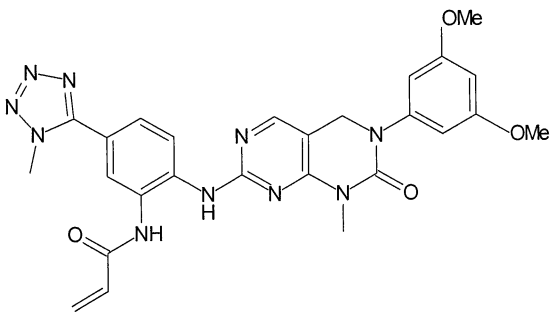
I-155



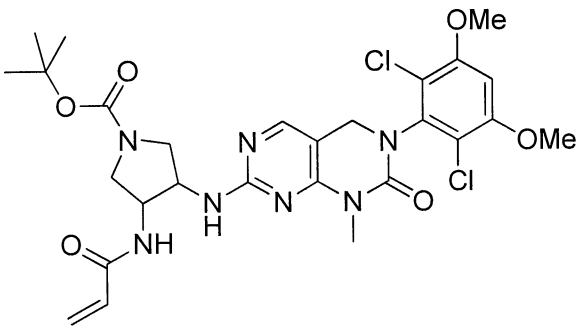
I-156



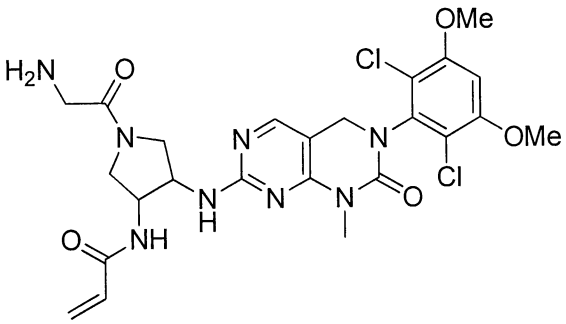
I-157



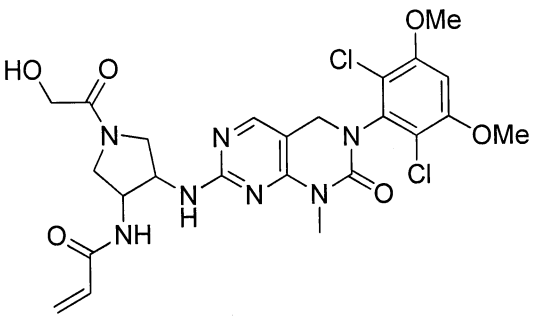
I-158



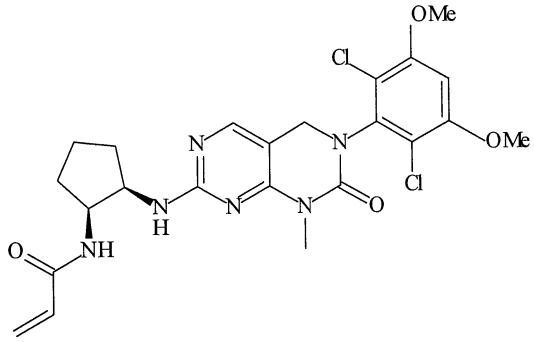
I-159



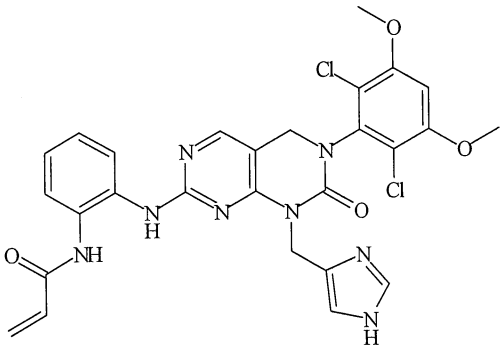
I-160



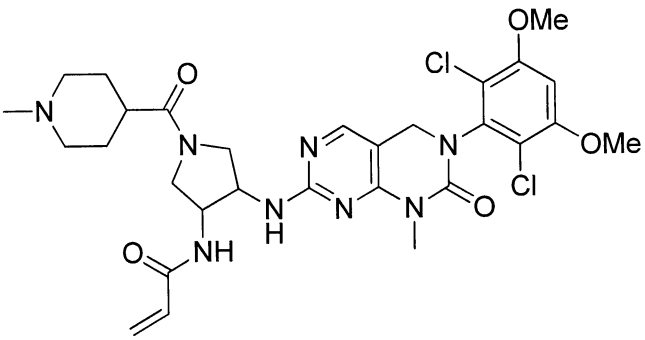
I-161



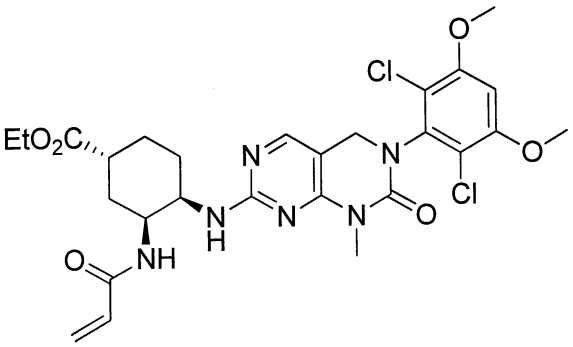
I-162



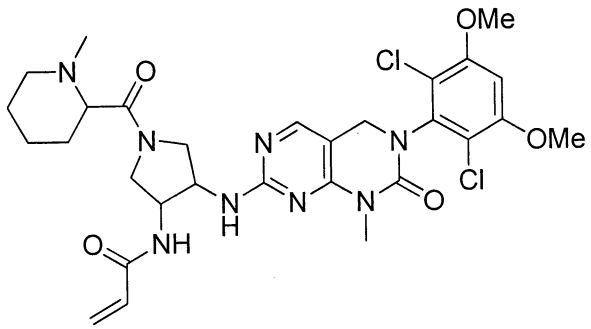
I-163



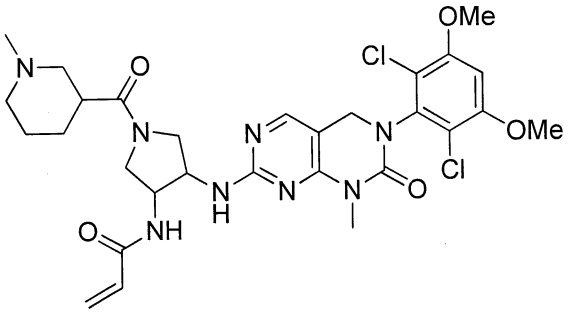
I-164



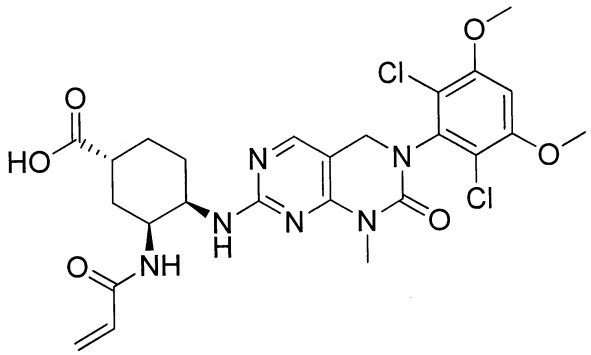
I-165



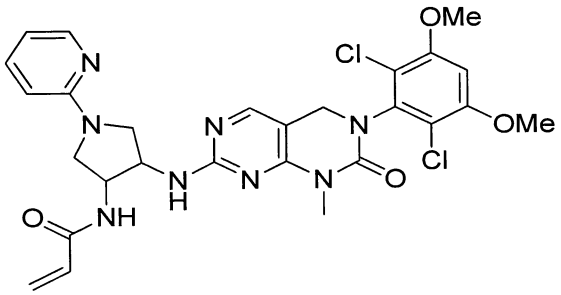
I-166



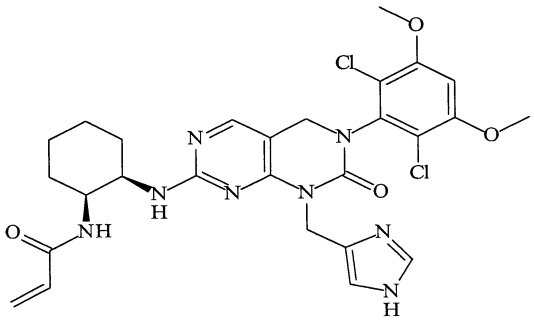
I-167



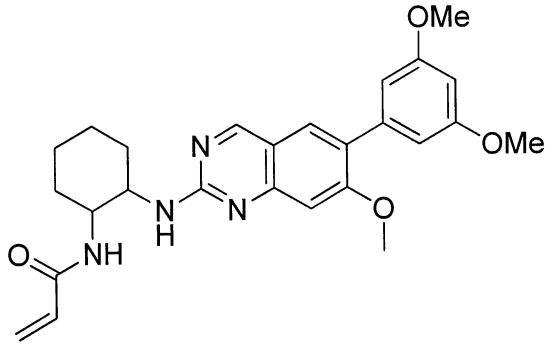
I-168



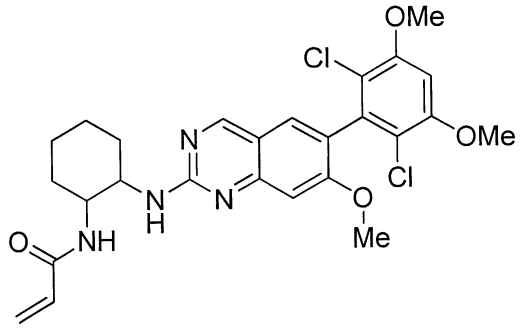
I-170



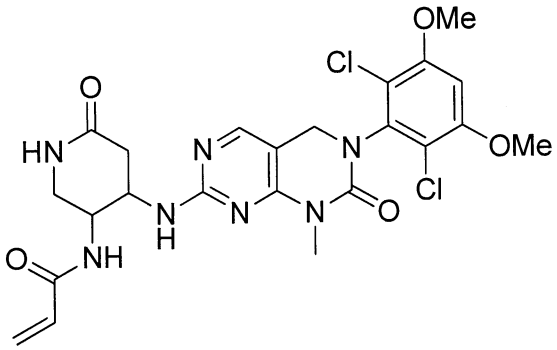
I-171



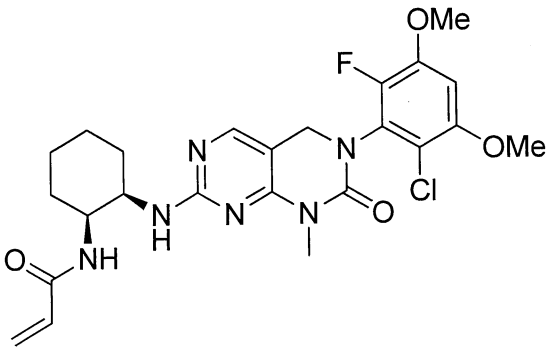
I-172



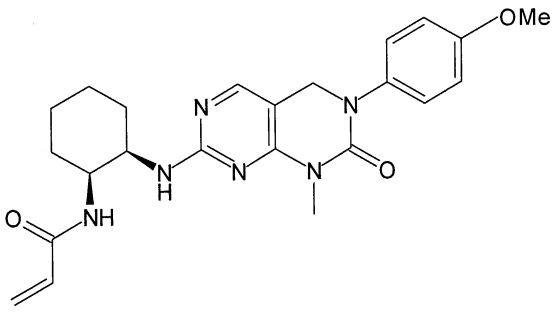
I-173



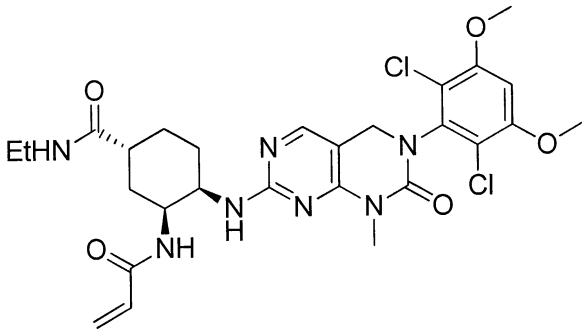
I-174



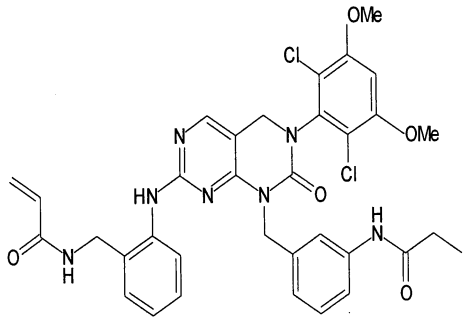
I-175



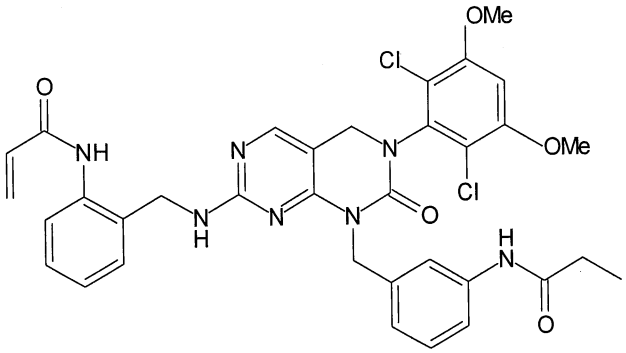
I-176



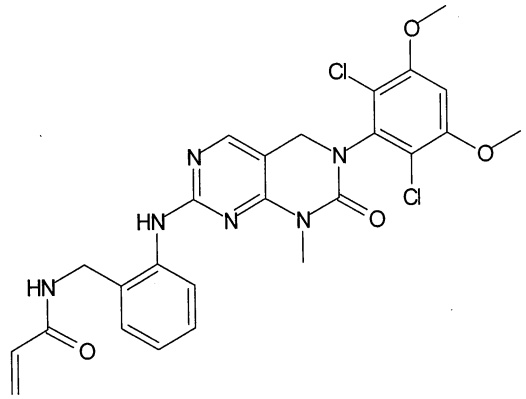
I-177



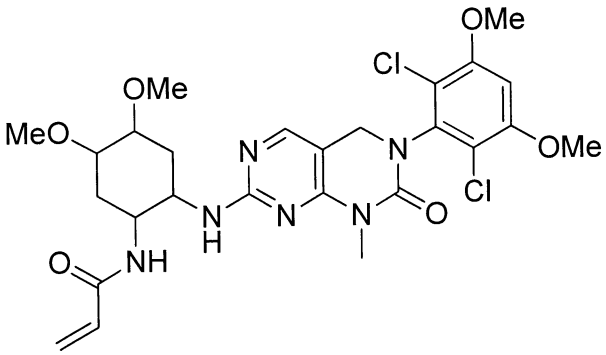
I-179



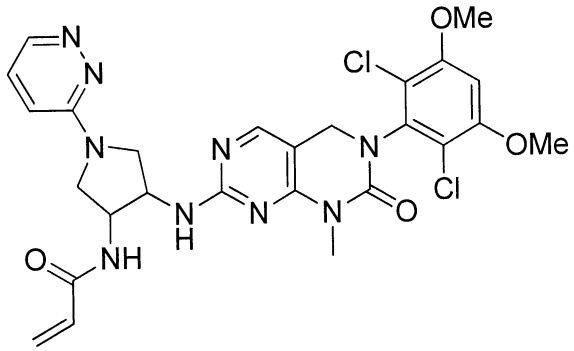
I-180



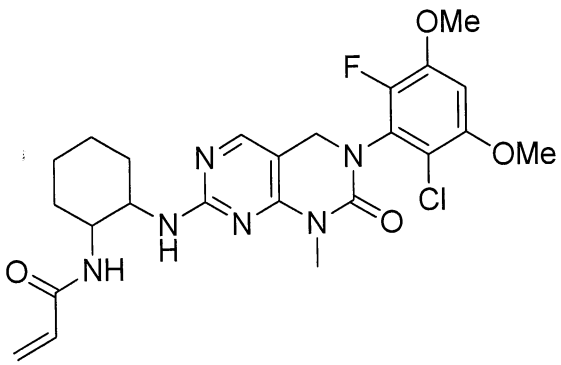
I-181



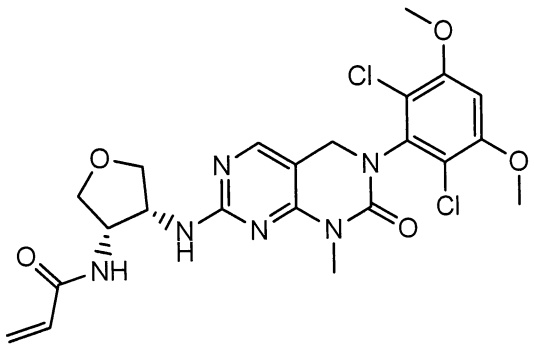
I-182



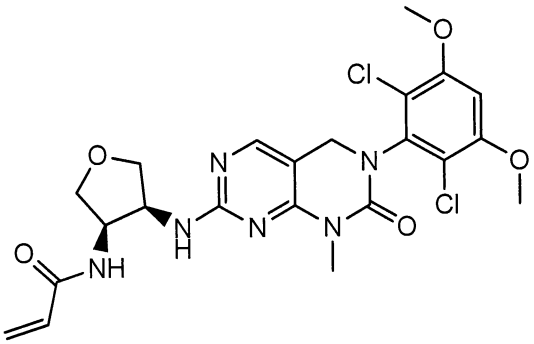
I-183



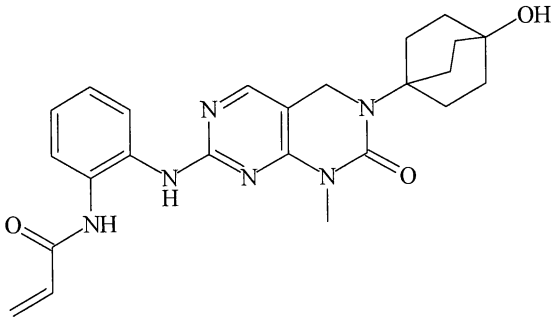
I-184



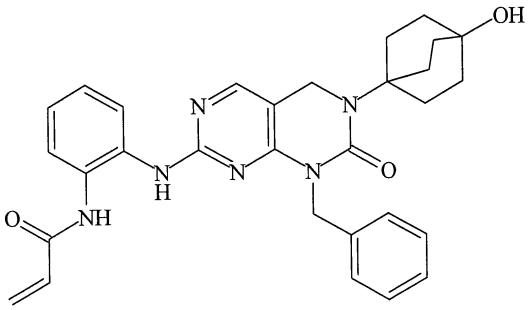
I-185



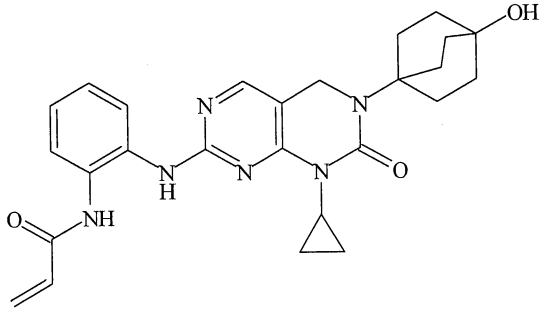
I-186



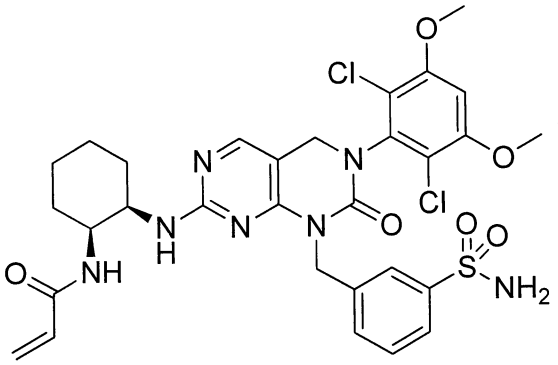
I-187



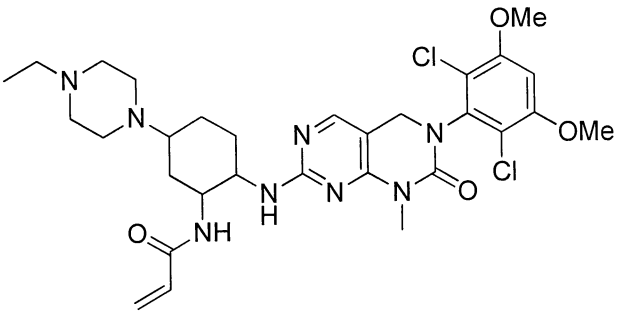
I-188



I-189

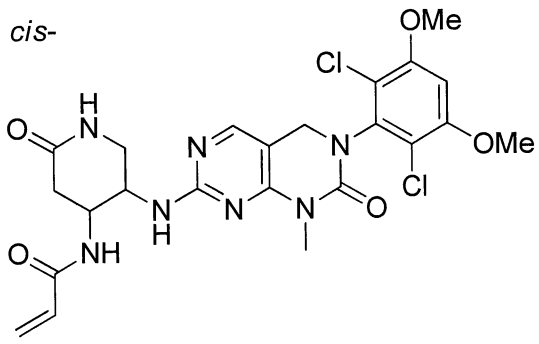


I-190

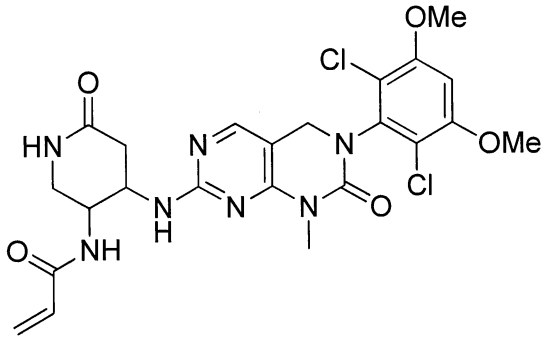


I-191

cis-

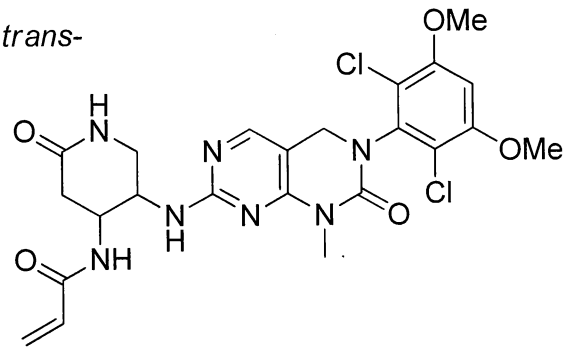


I-193

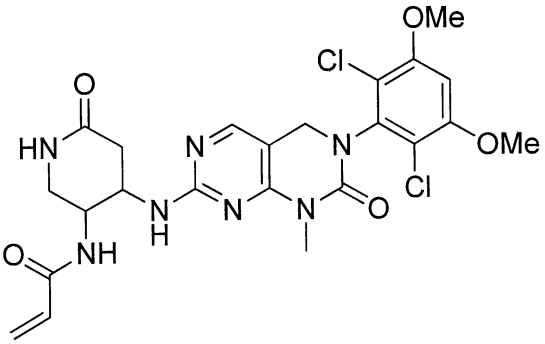


I-194

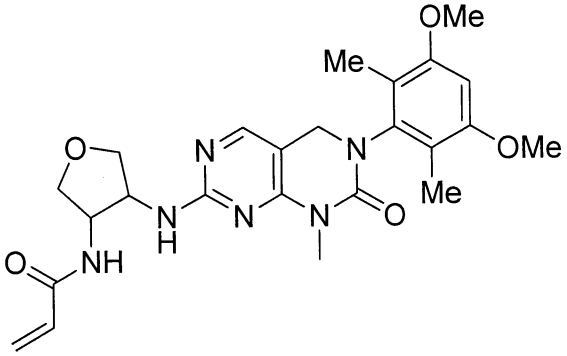
trans-



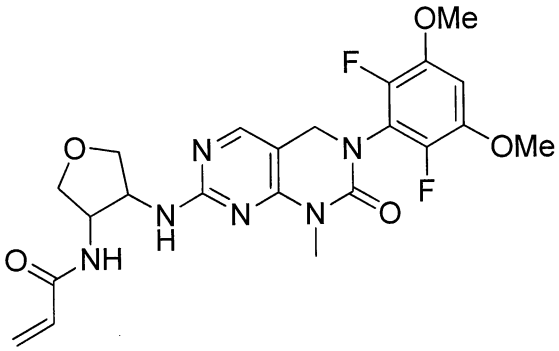
I-195



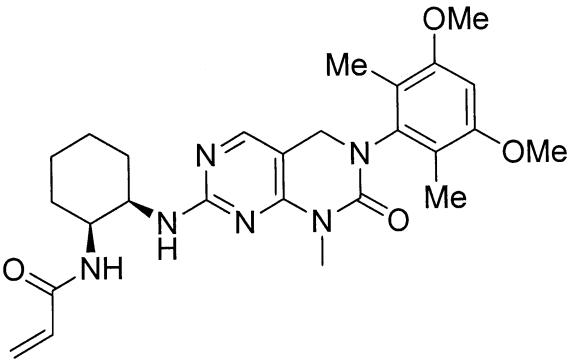
I-196



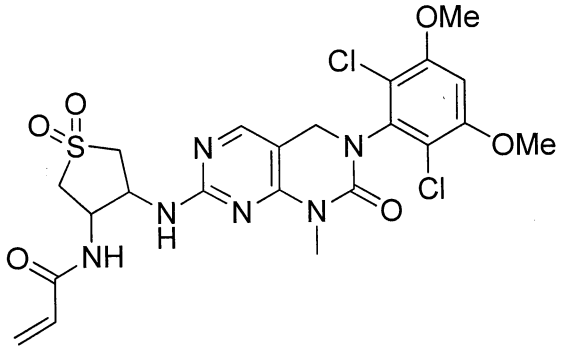
I-197



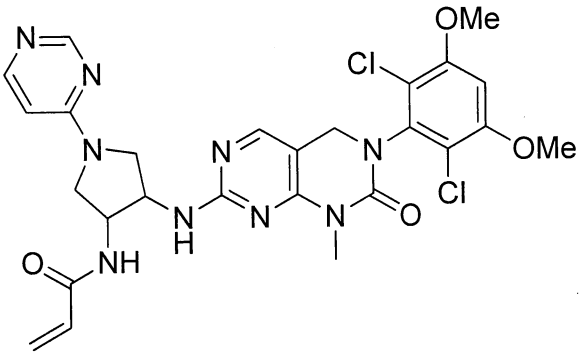
I-198



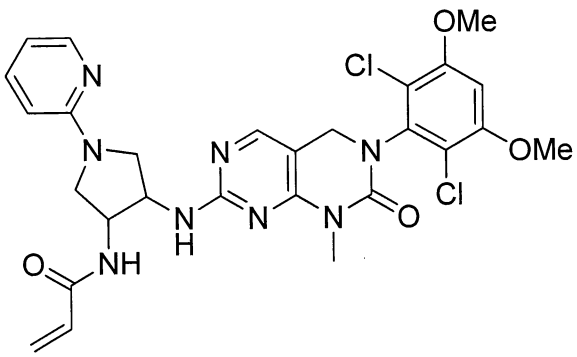
I-199



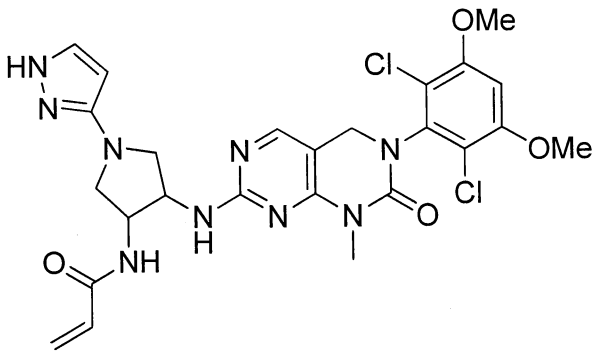
I-200



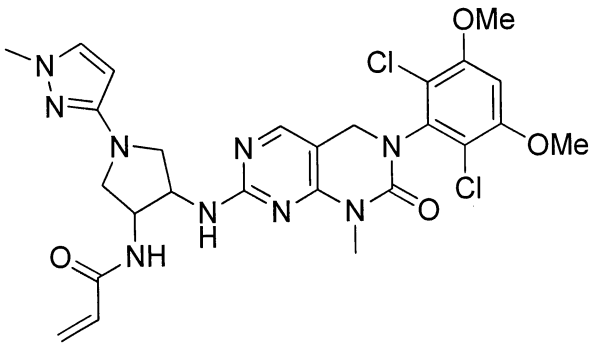
I-201



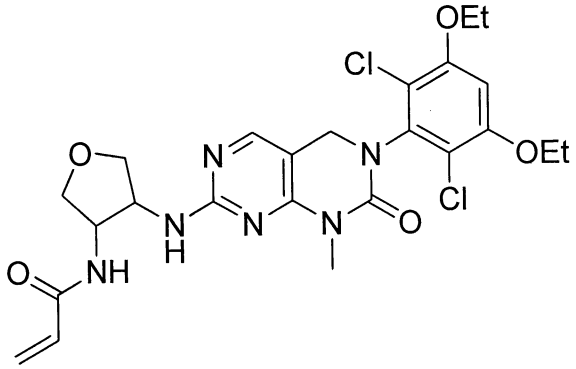
I-202



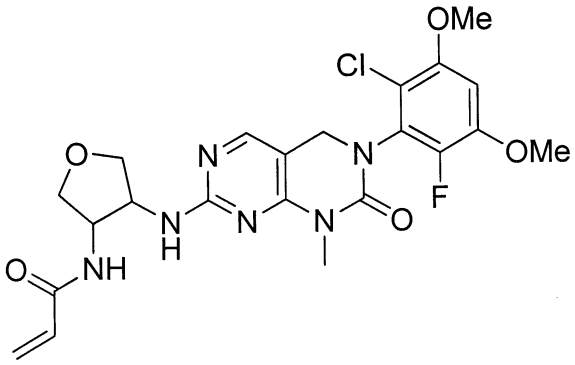
I-203



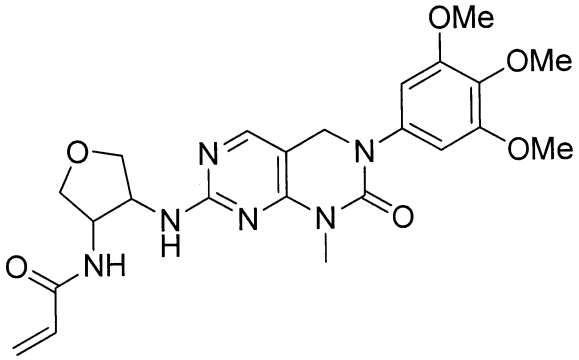
I-204



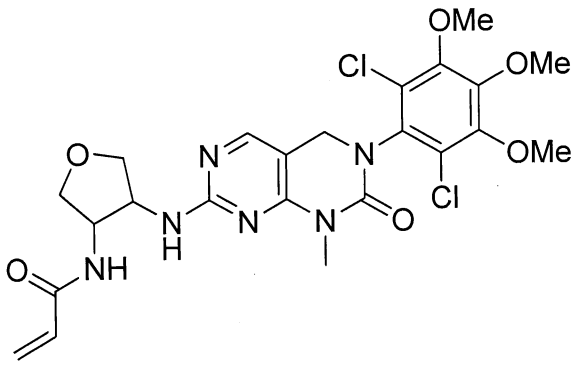
I-205



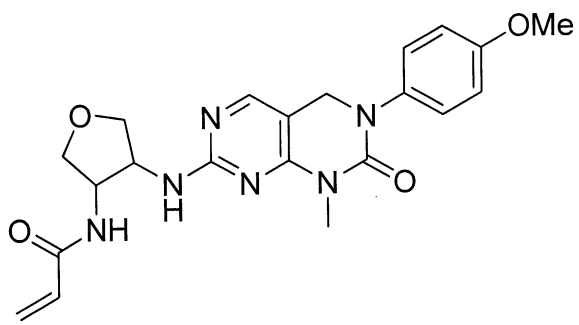
I-206



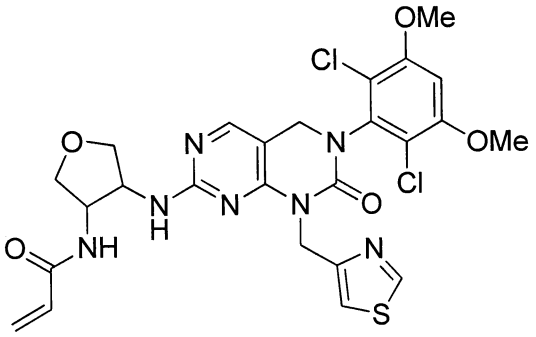
I-207



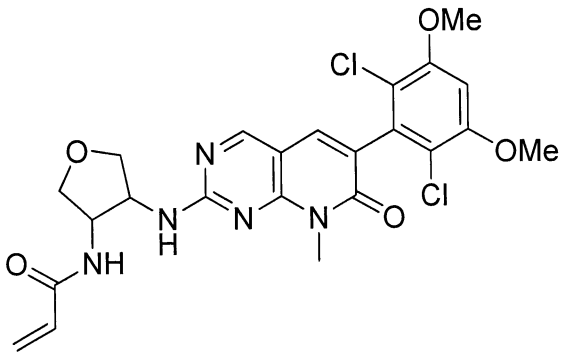
I-208



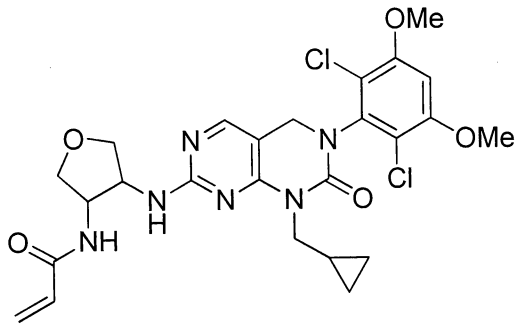
I-209



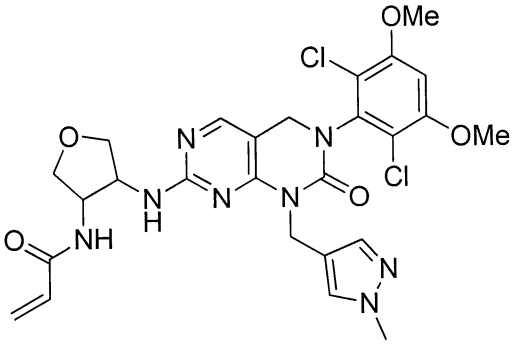
I-210



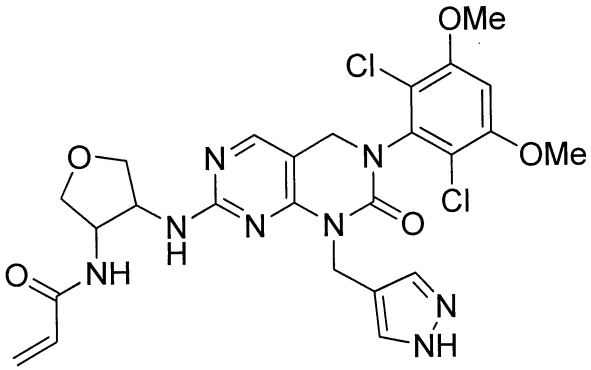
I-211



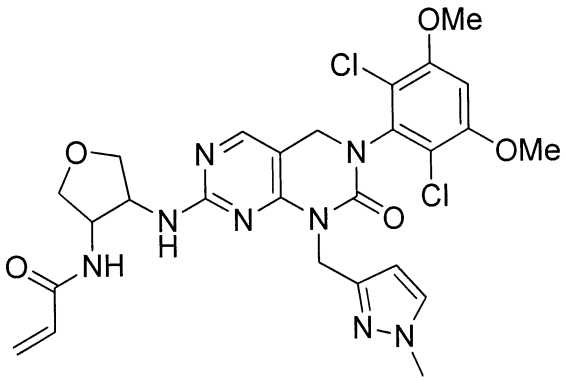
I-212



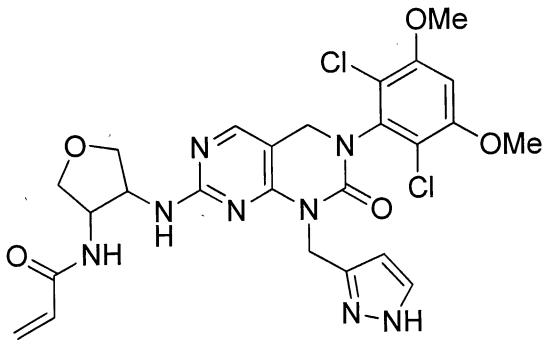
I-213



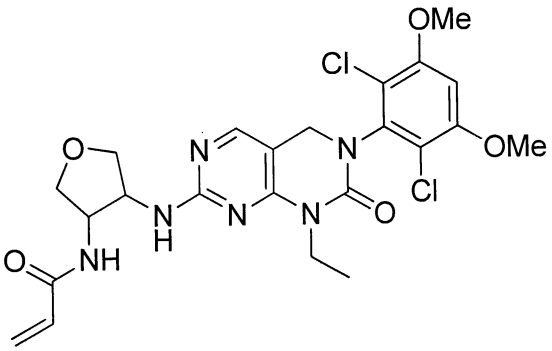
I-214



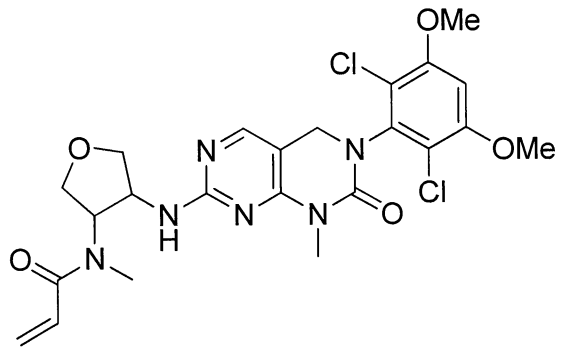
I-215



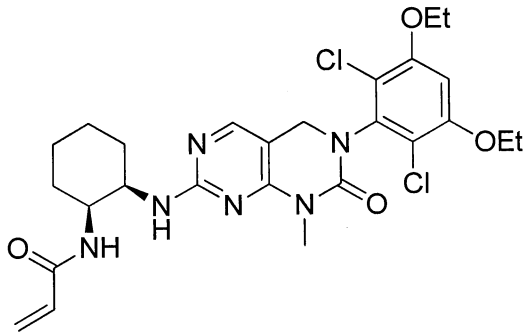
I-216



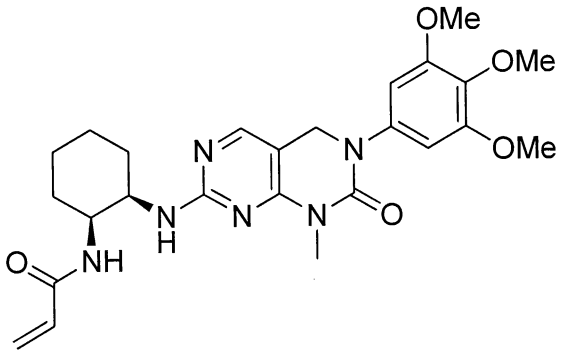
I-217



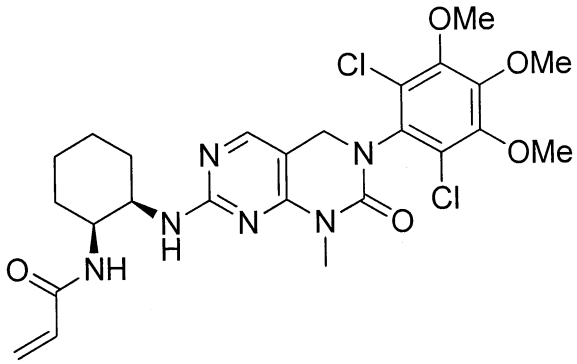
I-218



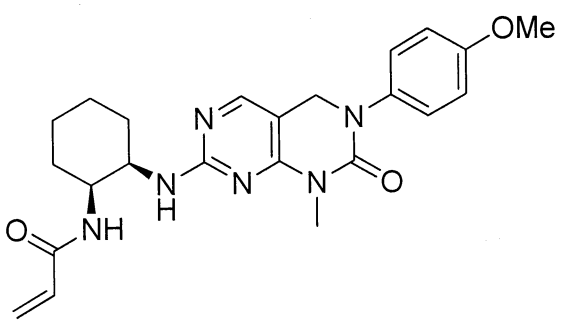
I-219



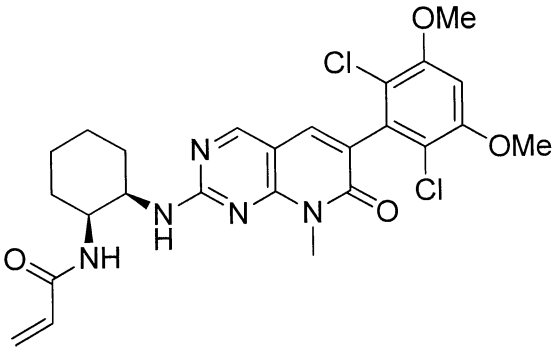
I-220



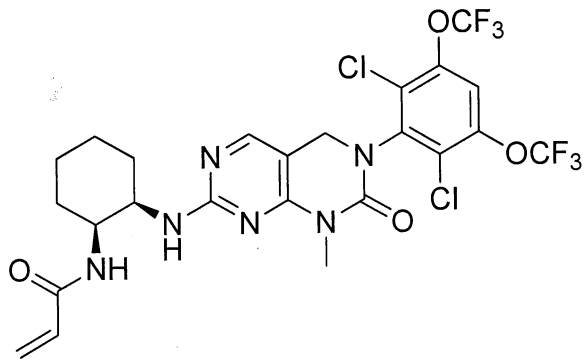
I-221



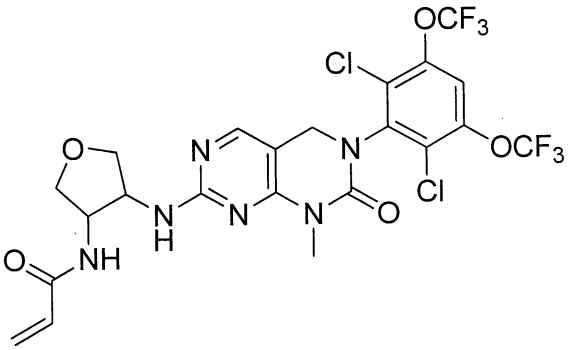
I-222



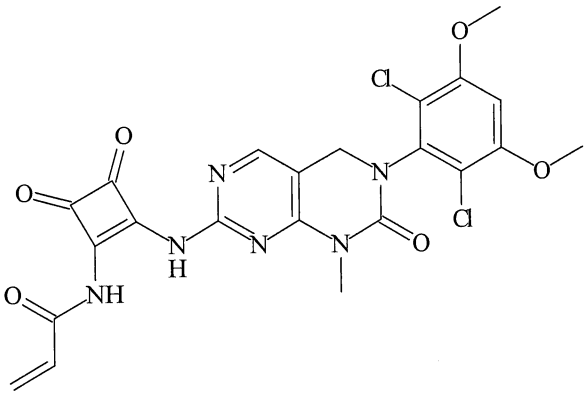
I-223



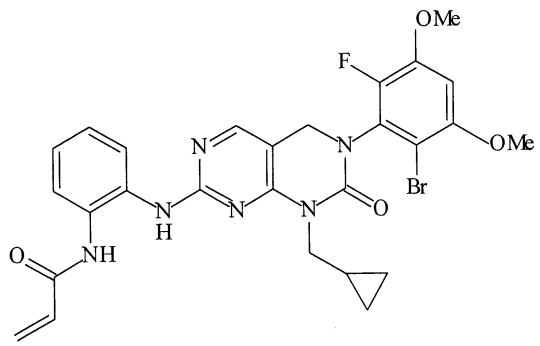
I-224



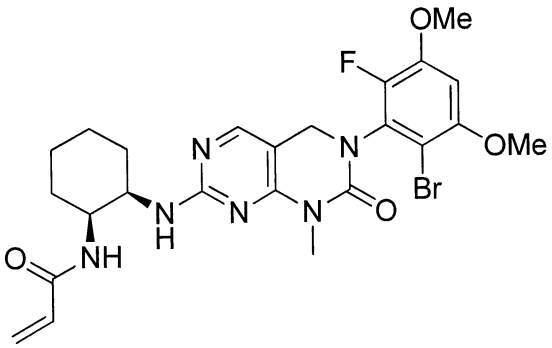
I-225



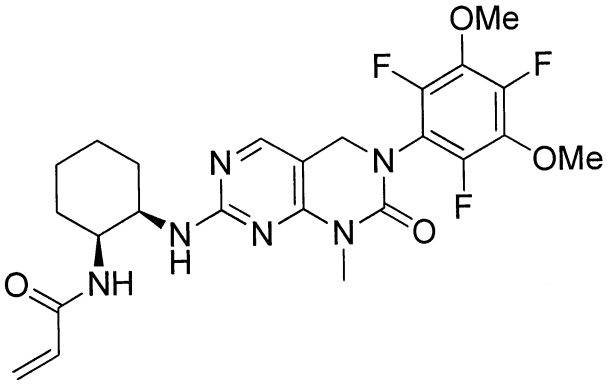
I-226



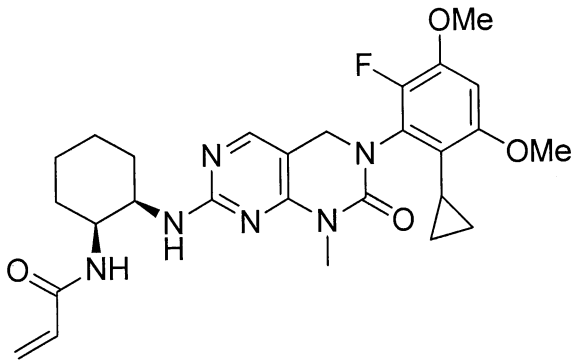
I-227



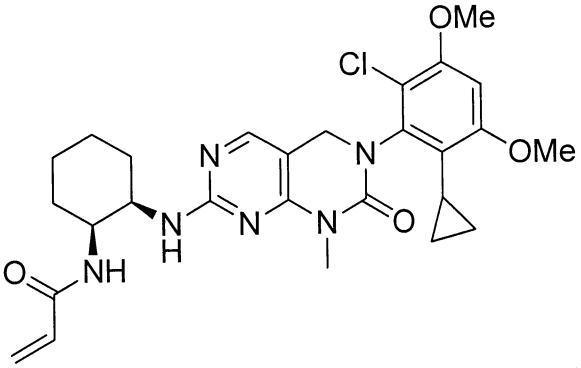
I-228



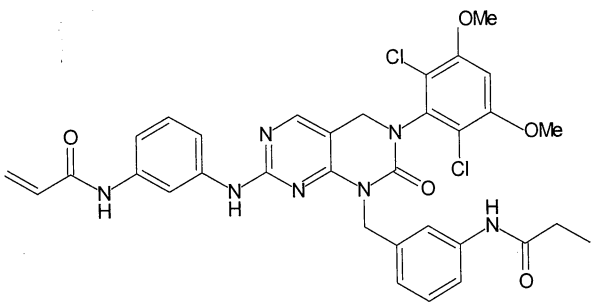
I-229

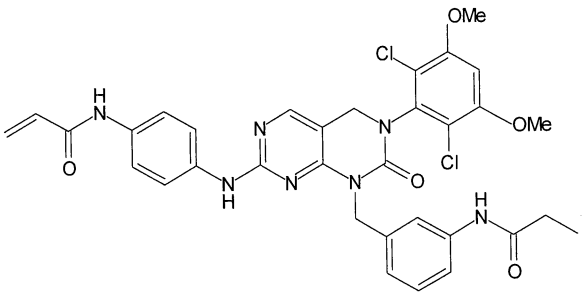


I-230

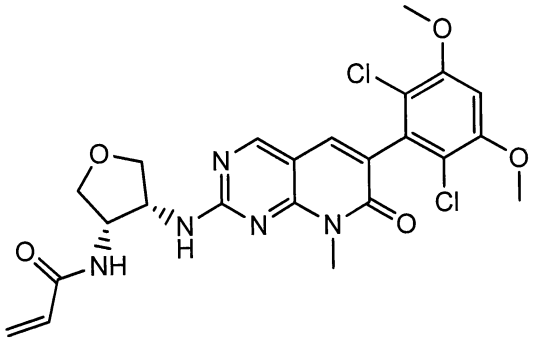


I-231

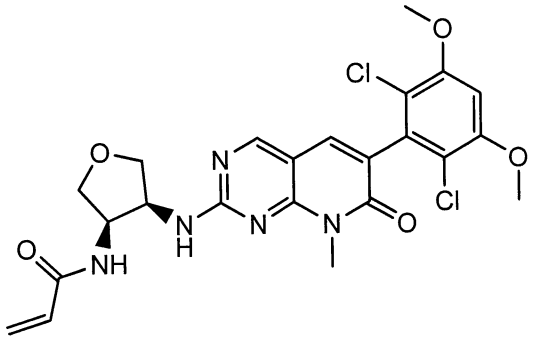




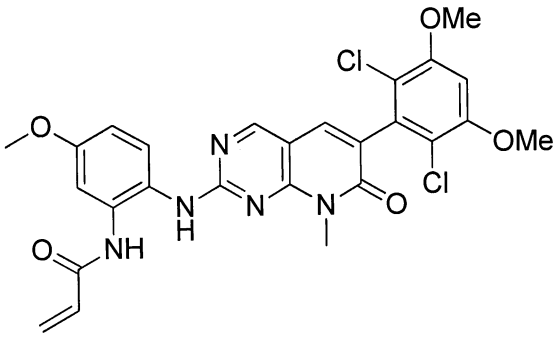
I-232



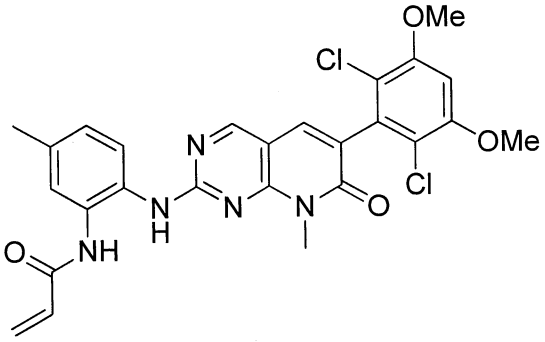
I-233



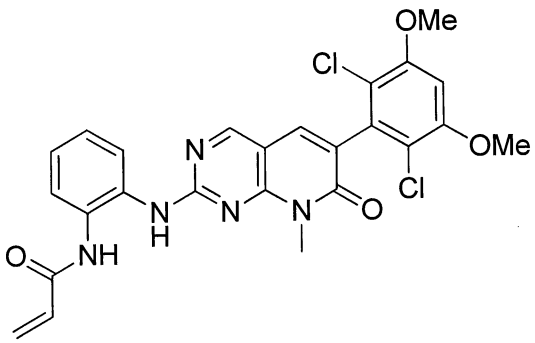
I-240



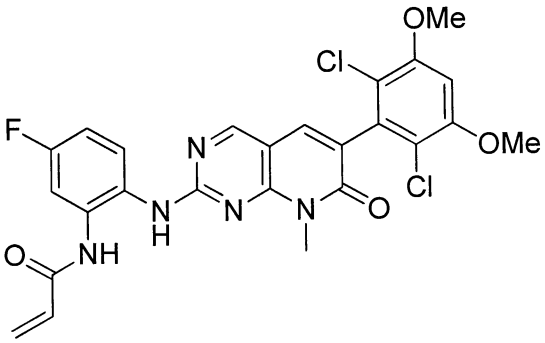
I-241



I-242

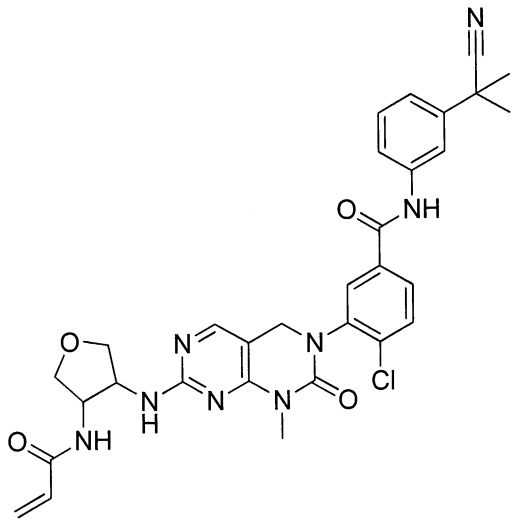


I-243

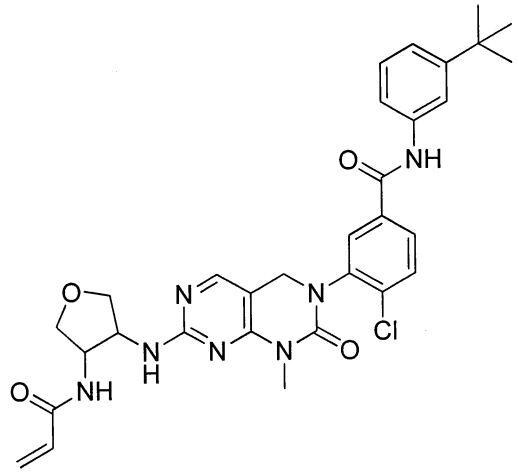


I-244

I-245



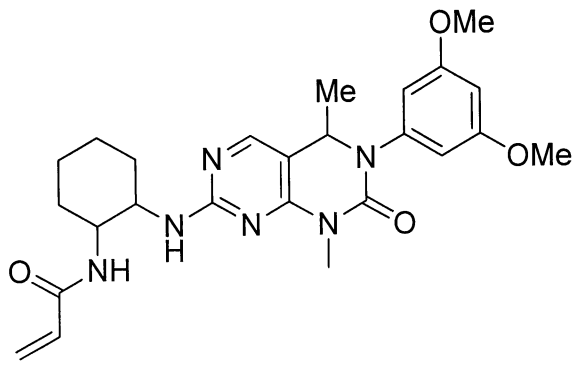
I-246



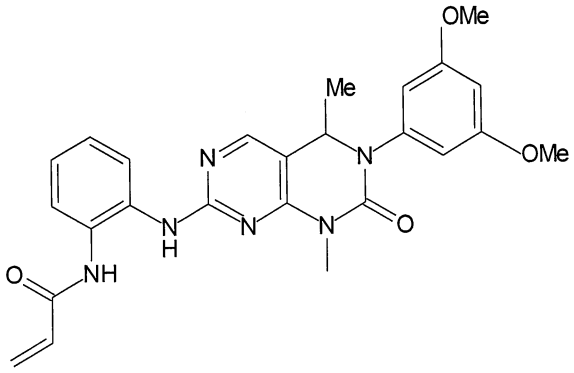
I-247

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bảng 2 (các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xuất để làm ví dụ tham chiếu):

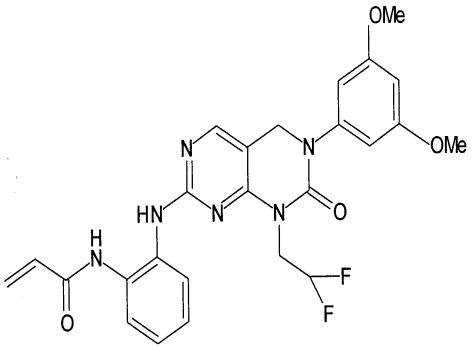
Bảng 2



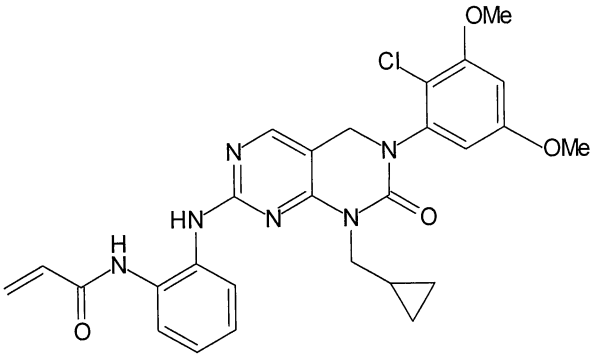
I-71



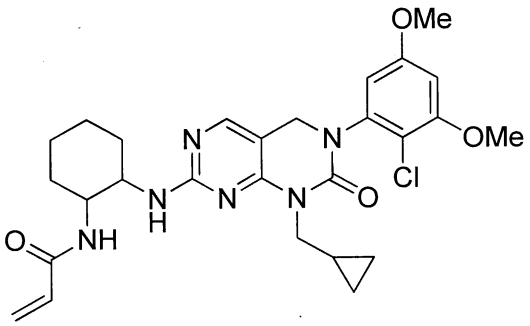
I-72



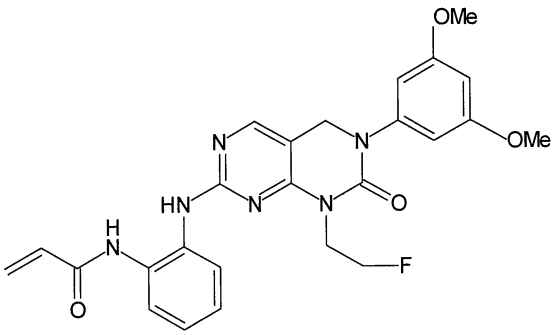
I-99



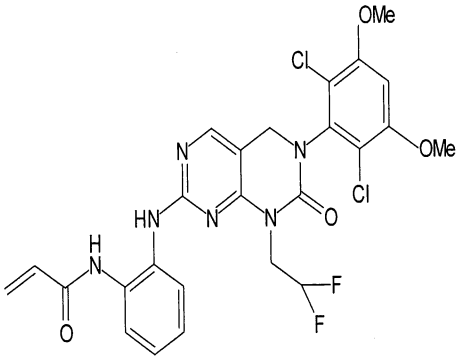
I-100



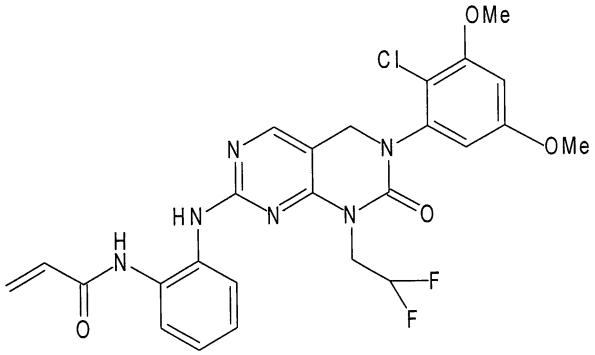
I-101



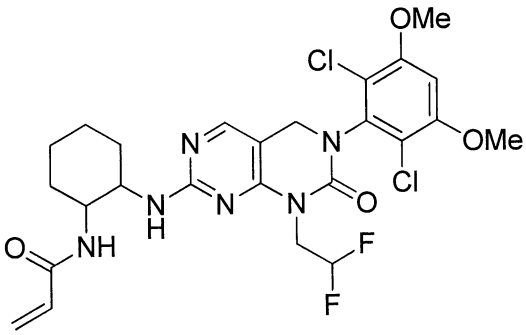
I-102



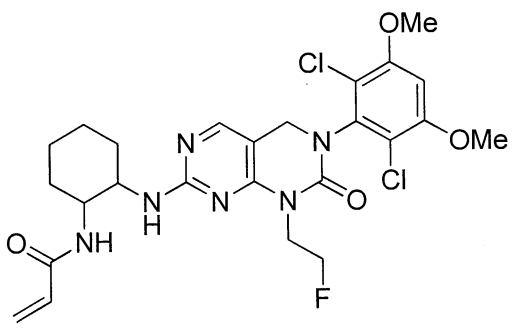
I-103



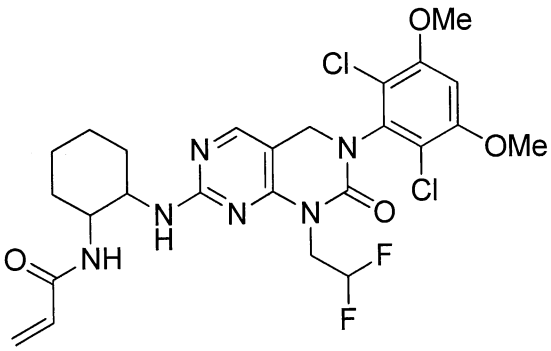
I-104



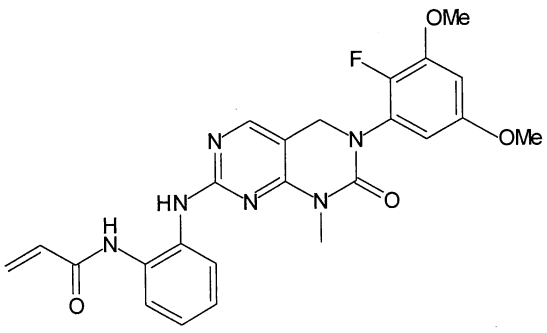
I-105



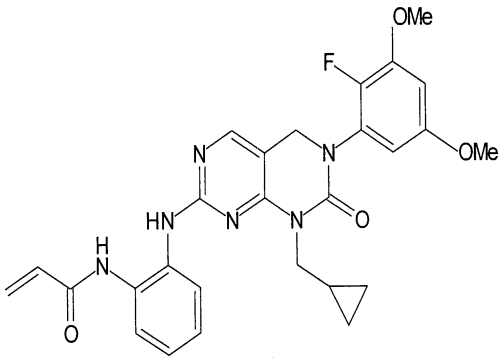
I-106



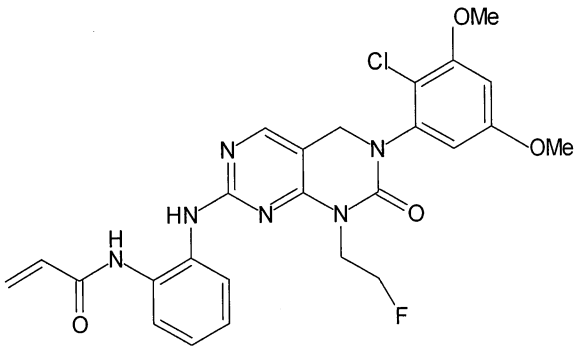
I-107



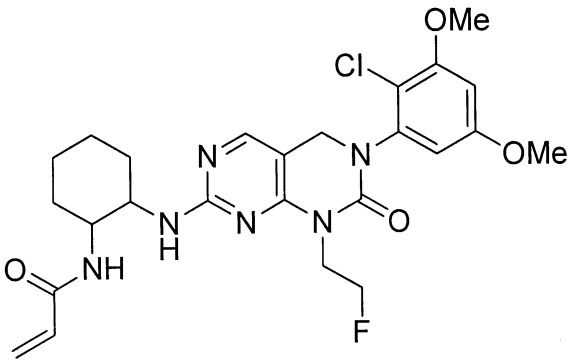
I-108



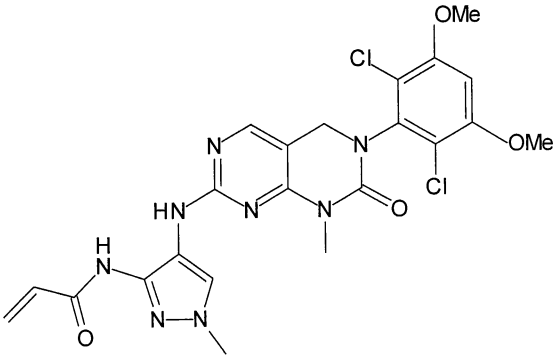
I-109



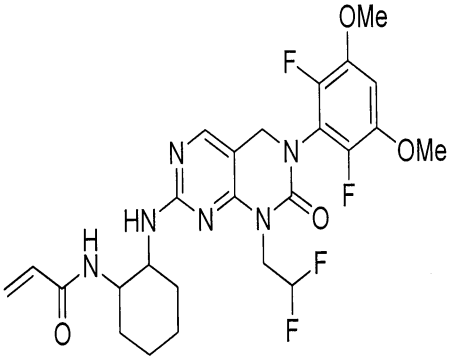
I-110



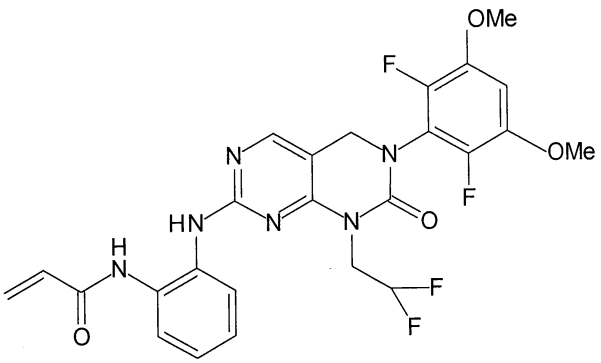
I-111



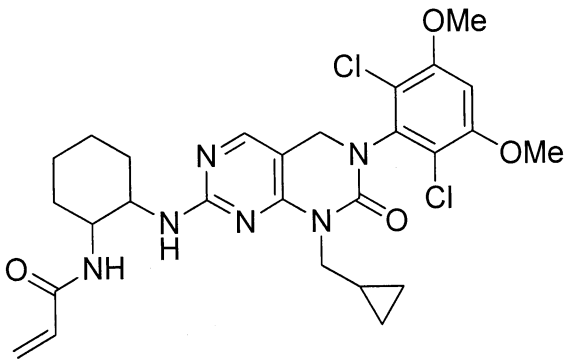
I-117

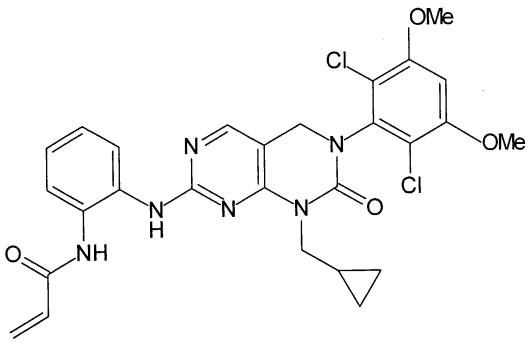


I-115

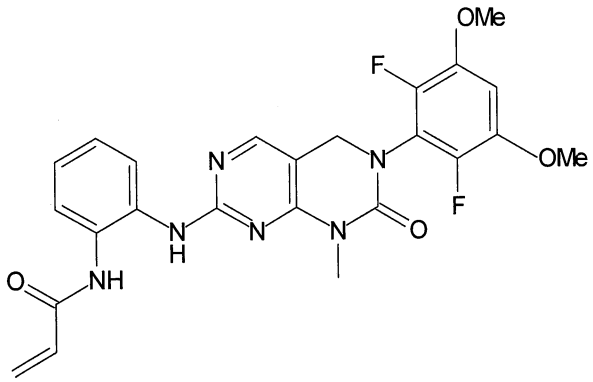


I-116

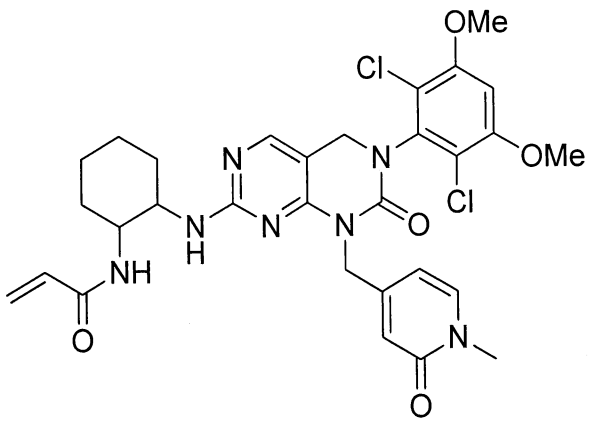




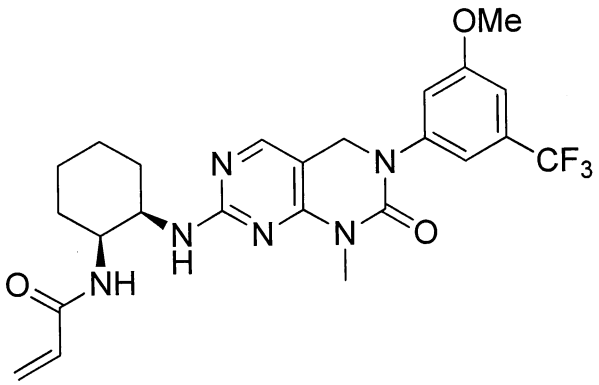
I-129



I-130



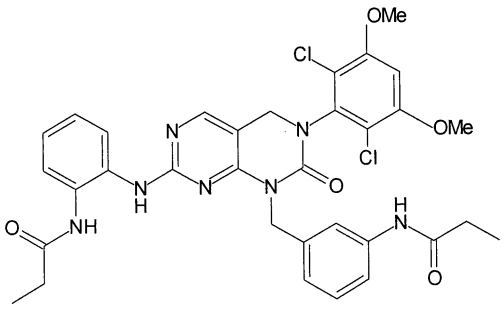
I-131



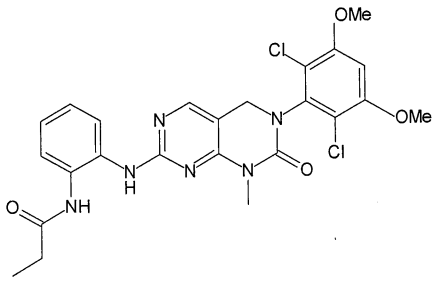
I-132 và

I-169

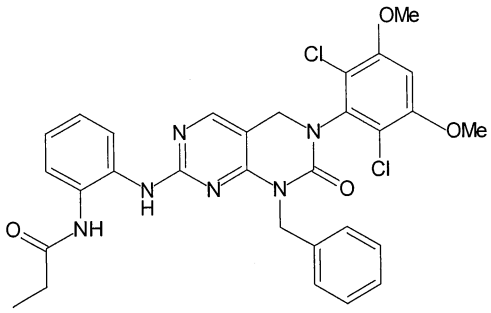
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ (các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xuất để làm ví dụ tham chiếu):



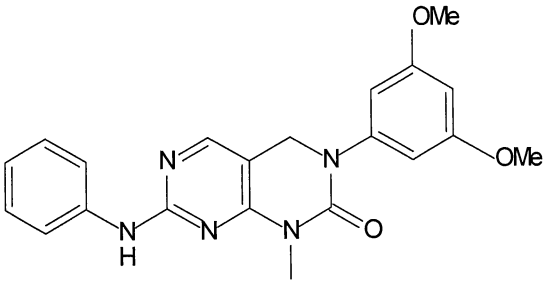
I-234



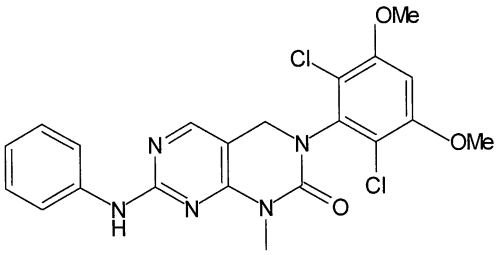
I-235



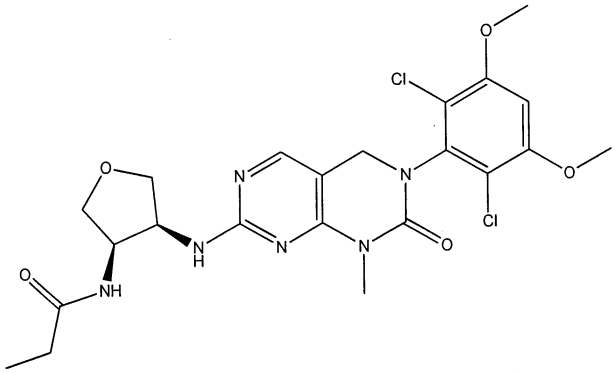
I-236



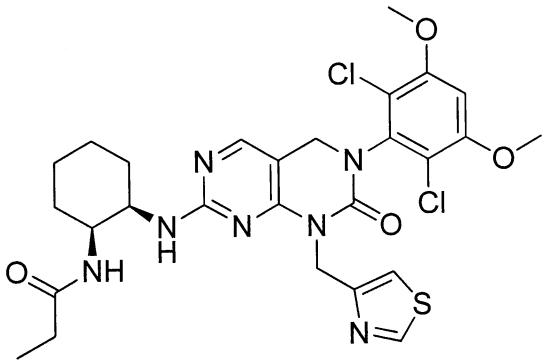
I-237



I-238



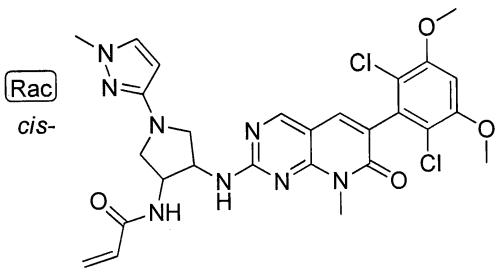
I-239



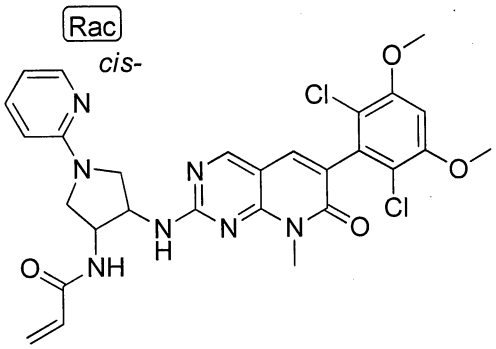
I-118.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bảng 3 (các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xuất để làm ví dụ tham chiếu):

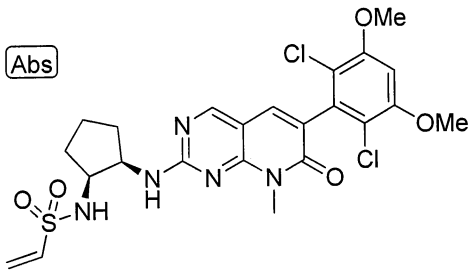
Bảng 3:



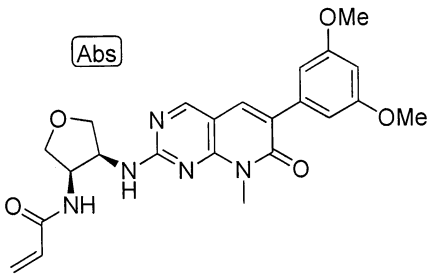
I-248



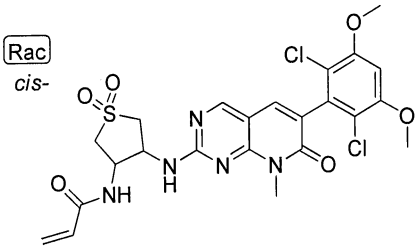
I-252



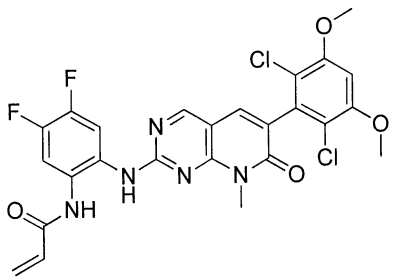
I-253



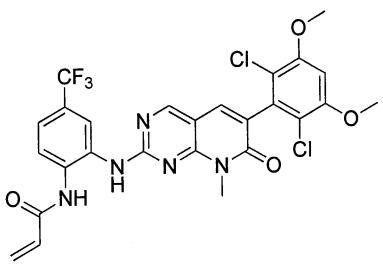
I-255



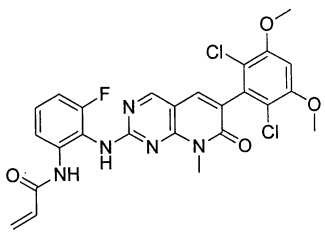
I-256



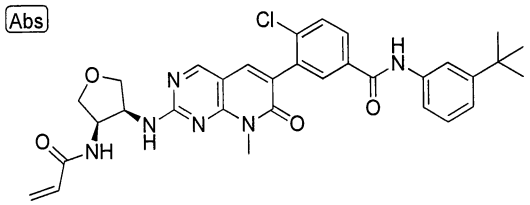
I-257



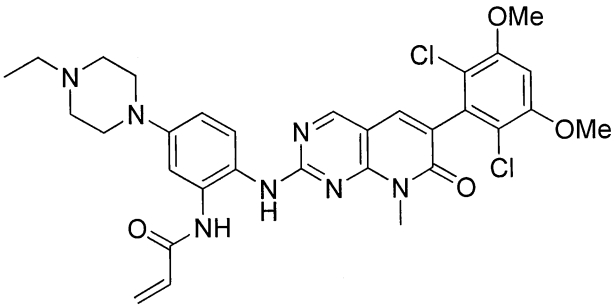
I-258



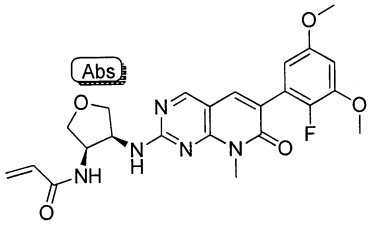
I-259



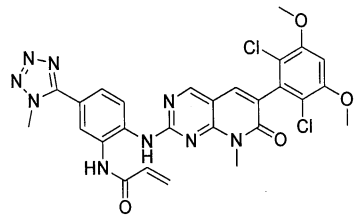
I-265



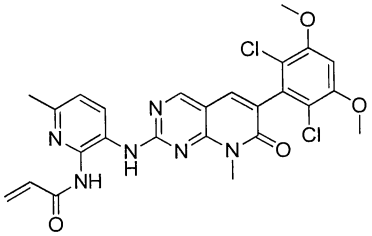
I-269



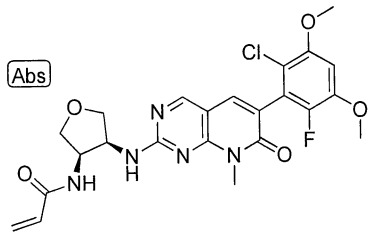
I-274



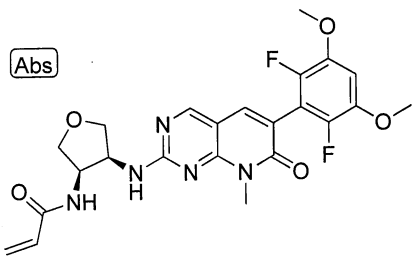
I-276



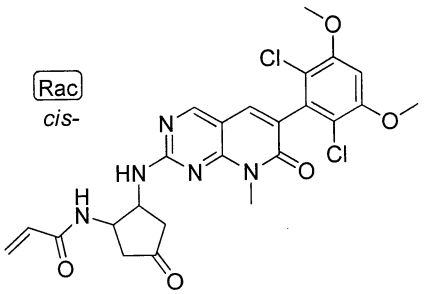
I-278



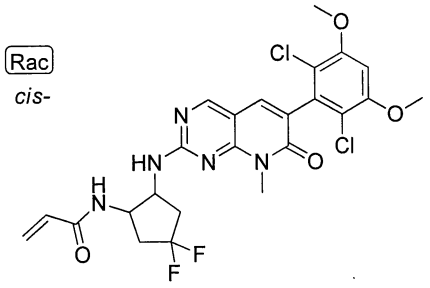
I-279



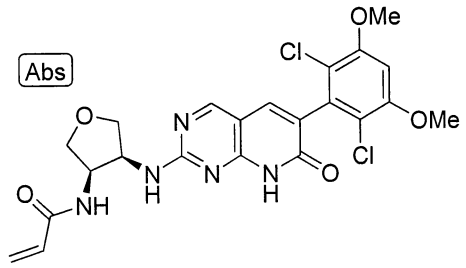
I-281



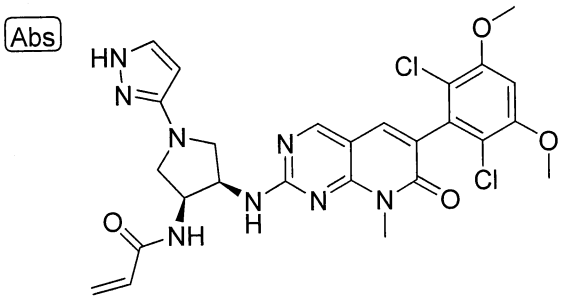
I-286



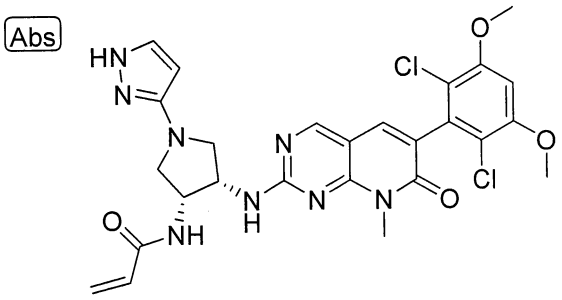
I-288



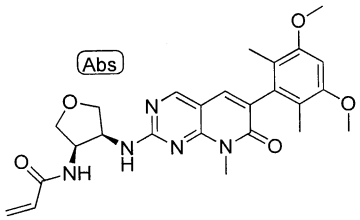
I-290



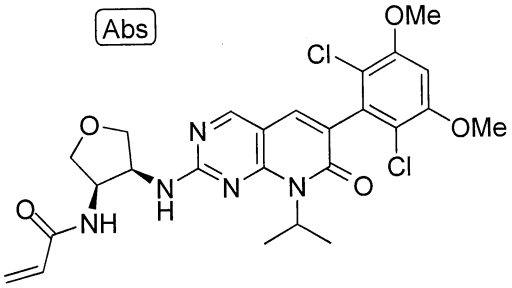
I-292



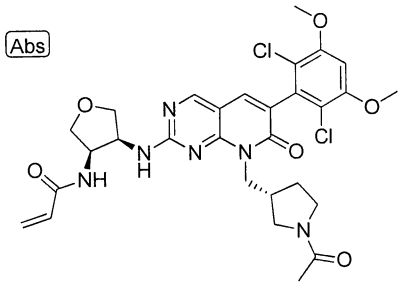
I-293



I-294



I-296



I-307

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các hợp chất được mô tả trên đây hoặc muối dược dụng của nó.

Như được xác định một cách tổng thể trên đây, nhóm R^1 có bất kỳ trong số các công thức trong bản mô tả này là –L-Y, trong đó:

L là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 cacbon hoá trị hai, trong đó một, hai hoặc ba đơn vị metylen của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -N=N-, hoặc -C(=N_2)-;

Y là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc hai vòng bão hòa, không bão hòa một phần hoặc vòng aryl có từ 3 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e; và

mỗi R^e là độc lập được chọn từ –Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, nhóm rời chuyển thích hợp, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, trong đó:

Q là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon hoá trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng –N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, hoặc -SO_2-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, hoặc –SO_2N(R)-; và

Z là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

Theo một số phương án, L là liên kết cộng hoá trị.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 cacbon hoá trị hai. Theo một số phương án, L là -CH_2-.

Theo một số phương án, L là liên kết cộng hoá trị, –CH_2-, -NH-, -CH_2NH-, -NHCH_2-, –NHC(O)-, -NHC(O)CH_2OC(O)-, -CH_2NHC(O)-, -NHSO_2-, -NHSO_2CH_2-, -NHC(O)CH_2OC(O)-, hoặc -SO_2NH-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và một hoặc hai đơn vị

metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, –C(O)O-, xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-.

Như được mô tả trên đây, theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng liên kết đôi có thể tồn tại nằm trong khung mạch hydrocacbon hoặc là "exo" với mạch khung và do đó tạo thành nhóm alkyliden. Bằng cách ví dụ, nhóm L có mạch nhánh alkyliden bao gồm -$CH_2C(=CH_2)CH_2$-. Thus, theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi alkylidenyl. Các nhóm L lấy làm ví dụ bao gồm -$NHC(O)C(=CH_2)CH_2$-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-. Theo một số phương án, L là -$C(O)CH=CH(CH_3)$-, -$C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$-, -$C(O)CH=CH(CH_3)$-, -C(O)CH=CH-, -$CH_2C(O)CH=CH$-, -$CH_2C(O)CH=CH(CH_3)$-, -$CH_2CH_2C(O)CH=CH$-, -$CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$-, hoặc -$CH_2CH_2C(O)CH=CH(CH_3)$-, hoặc –$CH(CH_3)OC(O)CH=CH$-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -OC(O)-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L

tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-. Theo một số phương án, L là $–CH_2OC(O)CH=CHCH_2–$, $-CH_2-OC(O)CH=CH–$, hoặc $-CH(CH=CH_2)OC(O)CH=CH–$.

Theo một số phương án, L là $-NRC(O)CH=CH-$, $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$, $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$, $-CH_2NRC(O)CH=CH-$, $-NRSO_2CH=CH-$, $-NRSO_2CH=CHCH_2-$, $-NRC(O)(C=N_2)-$, $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$, $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$, $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$, $-CH_2NRC(O)-$, $-CH_2CH_2NRC(O)-$, hoặc $-CH_2NRC(O)$xyclopropylen-; trong đó R là H hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

Theo một số phương án, L là $-NHC(O)CH=CH-$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$, $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$, $-CH_2NHC(O)CH=CH-$, $-NHSO_2CH=CH-$, $-NHSO_2CH=CHCH_2-$, $-NHC(O)(C=N_2)-$, $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$, $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2CH_2NHC(O)-$, hoặc $-CH_2NHC(O)$xyclopropylen-.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba. Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, –S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(=S)-, -C(=NR)-, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-. Theo một số phương án, L có ít nhất một liên kết ba và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O-, hoặc –OC(O)-, hoặc -O-.

Các nhóm L lấy làm ví dụ bao gồm $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2N(isopropyl)-$, $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv CCH_2O-$, $-CH_2C(O)C\equiv C-$, $-C(O)C\equiv C-$, hoặc $-CH_2OC(=O)C\equiv C-$.

Theo một số phương án, L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó một đơn vị metylen của L được thay thế bằng xyclopropylen và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L độc lập được thay thế bằng –C(O)–, -NRC(O)-, -C(O)NR-, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-SO_2N(R)-$. Các nhóm L lấy làm ví dụ bao gồm $-NHC(O)$-xyclopropylen-SO_2- và -NHC(O)-xyclopropylen-.

Như được xác định một cách tổng thể trên đây, Y là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc hai vòng bão hòa, không bão hòa một phần hoặc vòng aryl có từ 3 đến 10 cạnh có từ 0

đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, mỗi R^e độc lập được chọn từ –Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, nhóm rời chuyển thích hợp, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, trong đó Q là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon hoá trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng –N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, hoặc -SO_2-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, hoặc –SO_2N(R)-; và, Z là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

Theo một số phương án, Y là hyđro.

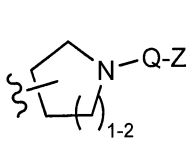
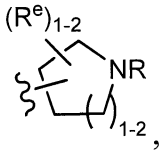
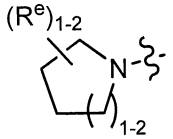
Theo một số phương án, Y là vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN. Theo một số phương án, Y là C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN. Theo các phương án khác, Y là C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN. Theo một số phương án, Y là C_{2-6} alkenyl. Theo các phương án khác, Y là C_{2-4}alkynyl.

Theo các phương án khác, Y là C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN. Các nhóm Y bao gồm –CH_2F, -CH_2Cl, –CH_2CN, và -CH_2NO_2.

Theo một số phương án, Y là nhân vòng đơn có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Y là được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

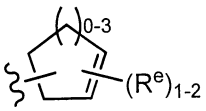
Theo một số phương án, Y là nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Các vòng lấy làm ví dụ là vòng epoxit và oxetan, trong đó mỗi vòng được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, Y là nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Các vòng này bao gồm piperidin và pyroliđin, trong đó mỗi vòng được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được

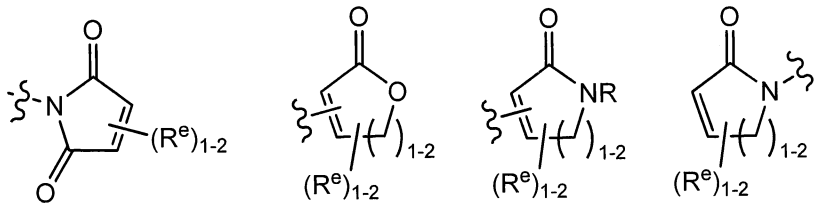
mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là  ,  , hoặc  , trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, Y là nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, trong đó mỗi vòng được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là , trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là xyclopropyl tuỳ ý được thế bằng halogen, CN hoặc NO_2.

Theo một số phương án, Y là nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, Y là nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl trong đó mỗi vòng là được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là  , trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

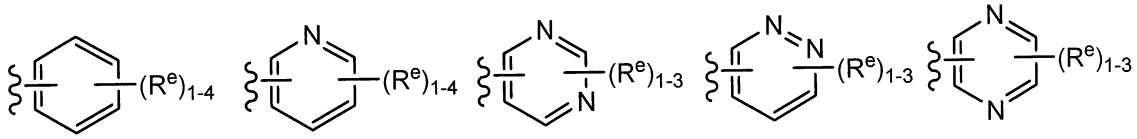
Theo một số phương án, Y là nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y được chọn từ:



trong đó, mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

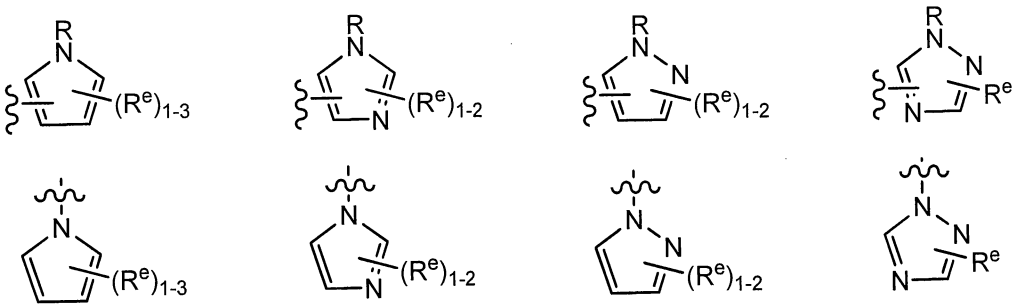
Theo một số phương án, Y là vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi vòng được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

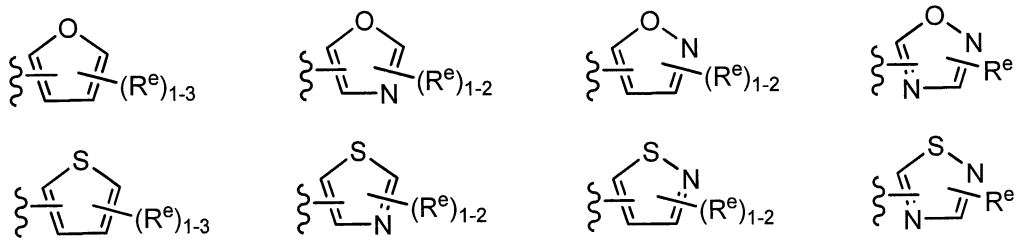
Theo một số phương án, Y được chọn từ:



trong đó, mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, Y là vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y là vòng không bão hòa một phần có 5 cạnh hoặc vòng aryl có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Các vòng lấy làm ví dụ là isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, triazol, thiadiazol, và oxadiazol, trong đó mỗi vòng được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, Y được chọn từ:





trong đó, mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, Y là nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Theo khía cạnh khác, Y là vòng không bão hòa một phần, hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh hoặc vòng aryl có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này. Các nhân vòng đôi lấy làm ví dụ bao gồm 2,3-dihydrobenzo[d]isothiazol, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

Như được xác định một cách tổng thể trên đây, mỗi nhóm R^e độc lập được chọn từ –Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, nhóm rời chuyển thích hợp, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, trong đó Q là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon hoá trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng –N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, hoặc -SO_2-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, hoặc –SO_2N(R)-; và Z là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

Theo một số phương án, R^e là vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN. Theo các phương án khác, R^e là oxo, NO_2, halogen, hoặc CN.

Theo một số phương án, R^e là -Q-Z, trong đó Q là liên kết cộng hoá trị và Z là hyđro (nghĩa là, R^e là hydro). Theo các phương án khác, R^e là –Q-Z, trong đó Q là mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon hoá trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, hoặc -SO_2-. Theo các phương án khác, Q là mạch hydrocacbon hoá trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ

2 đến 6 cacbon có ít nhất một liên kết đôi, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng –NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, hoặc -SO_2-. Theo một số phương án, phần Z của nhóm R^e là hyđro. Theo một số phương án, -Q-Z là -NHC(O)CH=CH_2 hoặc -C(O)CH=CH_2.

Theo một số phương án, mỗi R^e độc lập được chọn từ oxo, NO_2, CN, flo, clo, -NHC(O)CH=CH_2, -C(O)CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -C≡CH, -C(O)OCH_2Cl, -C(O)OCH_2F, -C(O)OCH_2CN, -C(O)CH_2Cl, -C(O)CH_2F, -C(O)CH_2CN, hoặc –CH_2C(O)CH_3.

Theo một số phương án, R^e là nhóm rời chuyển thích hợp, nghĩa là nhóm mà là đối tượng cho sự thay thế ái nhân. "Rời chuyển thích hợp" là nhóm hoá học mà được đổi chỗ một cách dễ dàng bằng phần hoá học chỉ định mong muốn như phần thiol của xystein quan tâm. Các nhóm rời chuyển thích hợp là đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ, xem ấn phẩm: "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Các nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, alkoxy, sulphonyloxy, alkylsulphonyloxy được thế tuỳ ý, alkenylsulfonyloxy được thế tuỳ ý, arylsulfonyloxy được thế tuỳ ý, axyl, và các phần diazoni. Các ví dụ về nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm clo, iot, brom, flo, axetoxy, metansulfonyloxy (mesyloxy), tosyloxy, triflyloxy, nitro-phenylsulfonyloxy (nosyloxy), và bromo-phenylsulfonyloxy (brosyloxy).

Theo một số phương án, các phương án và tổ hợp của –L-Y sau đây áp dụng:

(a) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, –C(O)O-, xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)- ; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(b) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(c) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(d) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng –C(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(e) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -OC(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(f) L là -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-, -NRC(O)CH=CHCH$_2$O-, -CH$_2$NRC(O)CH=CH-, -NRSO$_2$CH=CH-, -NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-, -NRC(O)(C=N$_2$)-, -NRC(O)(C=N$_2$)C(O)-, - -NRC(O)CH=CHCH$_2$O-, -NRC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-, -CH$_2$NRC(O)-, -CH$_2$CH$_2$NRC(O)-, hoặc -CH$_2$NRC(O)xyclopropylen-; trong đó R là H hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(g) L là -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-, -NHC(O)CH=CHCH$_2$O-, -CH$_2$NHC(O)CH=CH-, -NHSO$_2$CH=CH-, -NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-, -NHC(O)(C=N$_2$)-, -NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-, -NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-, -CH$_2$NHC(O)-, -CH$_2$CH$_2$NHC(O)-, hoặc -CH$_2$NHC(O)xyclopropylen-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(h) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi alkylidenyl và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO$_2$-, -SO$_2$N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO$_2$-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(i) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(j) L là -C≡C-, -C≡CCH_2N(isopropyl)-, -NHC(O)C≡CCH_2CH_2-, -CH_2-C≡C-CH_2-, -C≡CCH_2O-, -CH_2C(O)C≡C-, -C(O)C≡C-, hoặc -CH_2OC(=O)C≡C-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(k) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó một đơn vị metylen của L được thay thế bằng xyclopropylen và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(l) L là liên kết cộng hoá trị và Y được chọn từ:

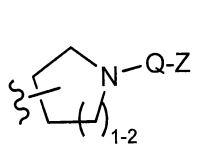
(*i*) C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN;

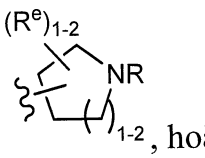
(*ii*) C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

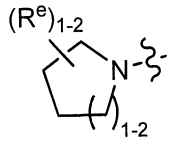
(*iii*) C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iv*) nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*v*) nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vi*) 

, 

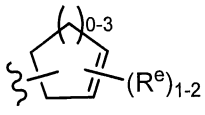
, hoặc 

, trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

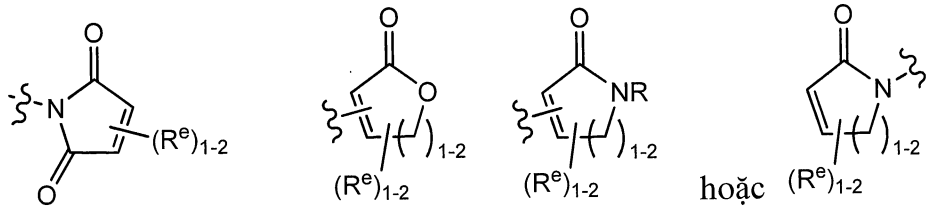
(*vii*) nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*viii*) nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*ix*) nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

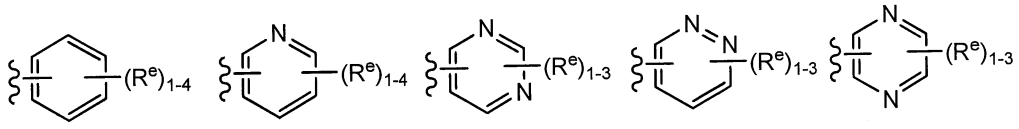
(*x*)  , trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xi*) nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xii*) 

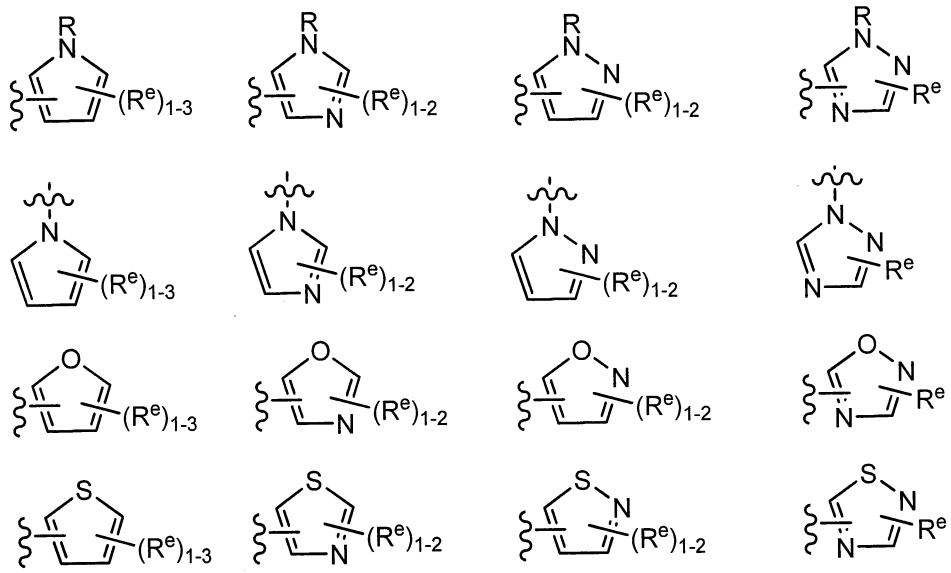
trong đó, mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiii*) vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiv*) 

trong đó, mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xv*) vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvi*) 

trong đó, mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvii*) nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này;

(m) L là –C(O)- và Y được chọn từ:

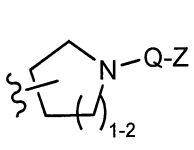
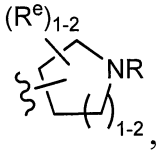
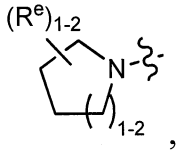
(*i*) C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*ii*) C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iii*) C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iv*) nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

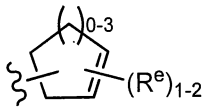
(*v*) nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vi*)  ,  , hoặc  , trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

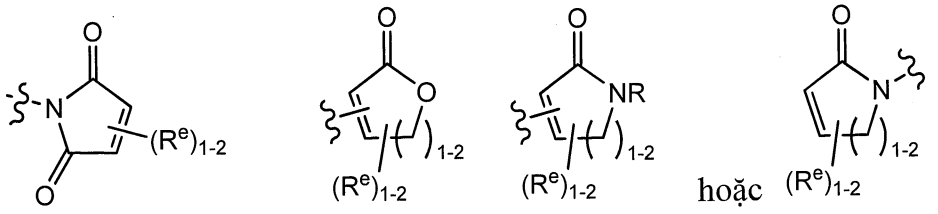
(*vii*) nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*viii*) nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*ix*) nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

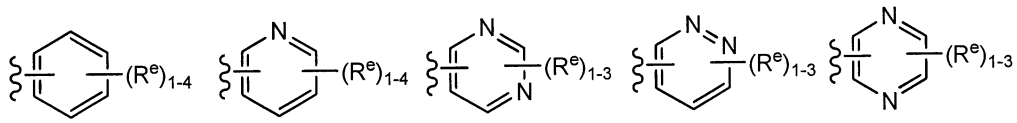
(*x*)  , trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xi*) nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xii*) 

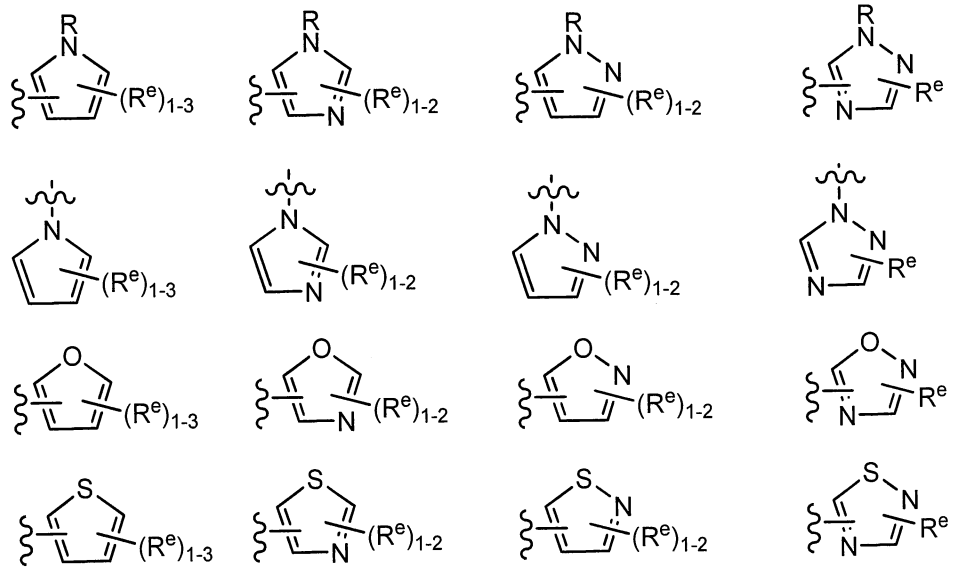
trong đó, mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiii*) vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiv*) 

trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xv*) vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvi*) 

trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvii*) nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này;

(n) L là –N(R)C(O)- và Y được chọn từ:

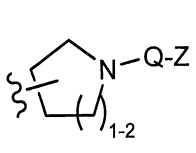
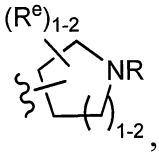
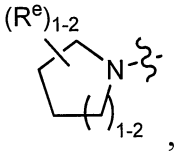
(*i*) C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*ii*) C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iii*) C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iv*) nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

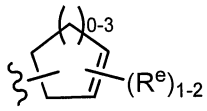
(*v*) nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vi*)  ,  , hoặc  , trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

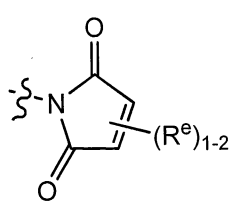
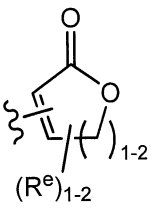
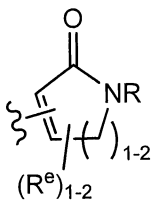
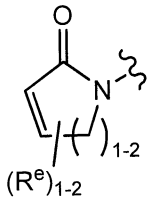
(*vii*) nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*viii*) nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*ix*) nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

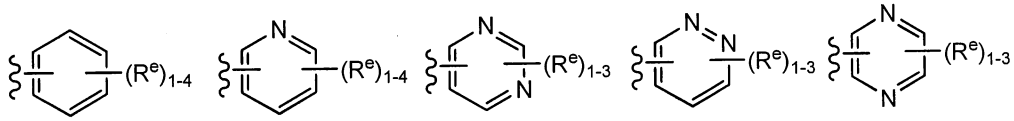
(*x*)  , trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xi*) nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xii*)    hoặc 

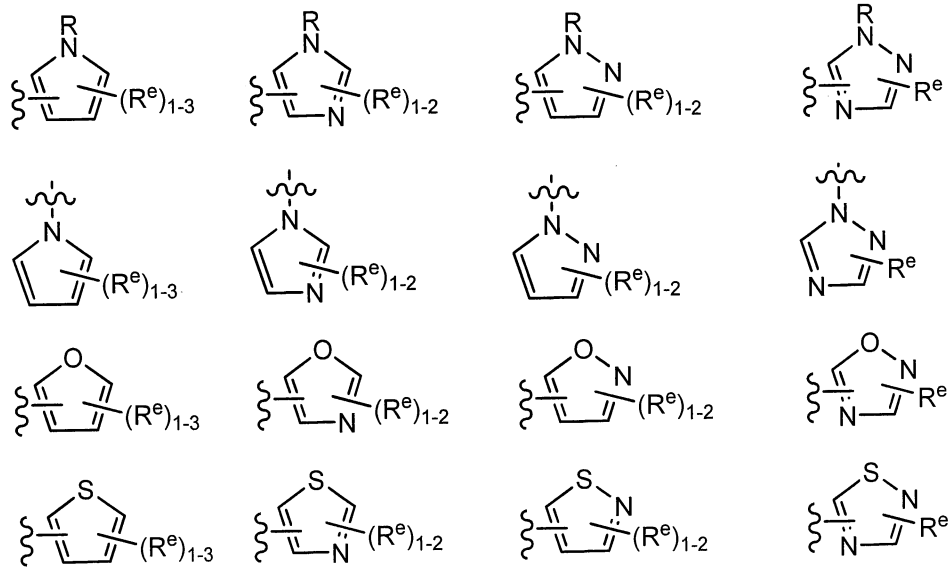
trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiii*) vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiv*) 

trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xv*) vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvi*) 

trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvii*) nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này;

(o) L là mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 cacbon hoá trị hai; và Y được chọn từ:

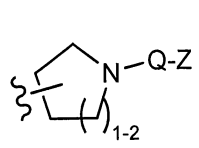
(*i*) C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN;

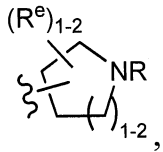
(*ii*) C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

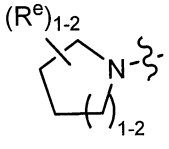
(*iii*) C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iv*) nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*v*) nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vi*) 

, 

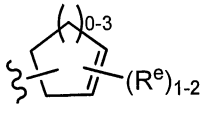
, hoặc 

, trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vii*) nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

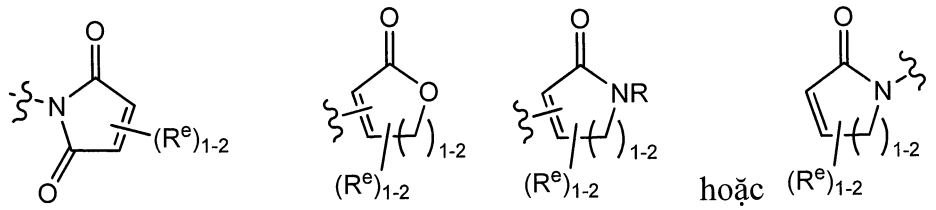
(*viii*) nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*ix*) nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*x*) 

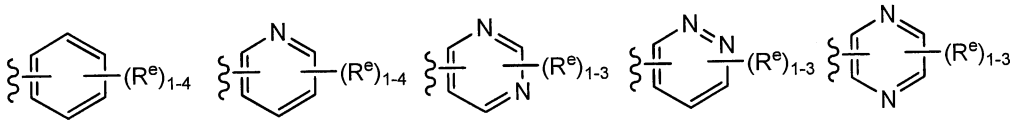
, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xi*) nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xii*)  hoặc

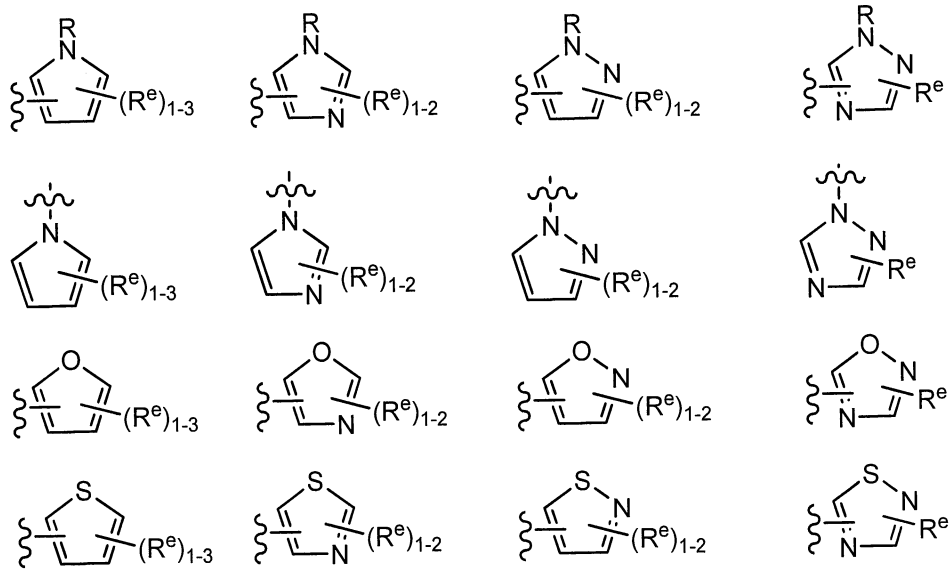
trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiii*) vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiv*) 

trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xv*) vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvi*) 

trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xvii*) nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc

lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này;

(p) L là liên kết cộng hoá trị, $–CH_2$-, -NH-, -C(O)-, $-CH_2NH$-, $-NHCH_2$-, –NHC(O)-, -NHC(O)CH_2OC(O)-, $-CH_2NHC$(O)-, $-NHSO_2$-, $-NHSO_2CH_2$-, -NHC(O)CH_2OC(O)-, hoặc $-SO_2NH$-; và Y được chọn từ:

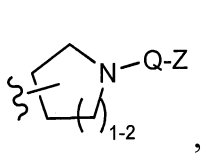
(*i*) C_{1-6} alkyl được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

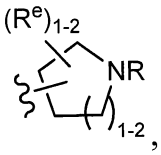
(*ii*) C_{2-6} alkenyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

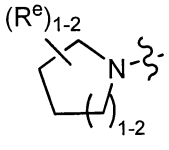
(*iii*) C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(*iv*) nhân dị vòng bão hòa có từ 3 đến 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*v*) nhân dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy hoặc nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vi*) 

, 

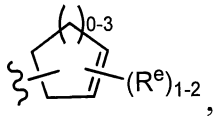
, hoặc 

, trong đó mỗi R, Q, Z, và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*vii*) nhân vòng cacbon bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

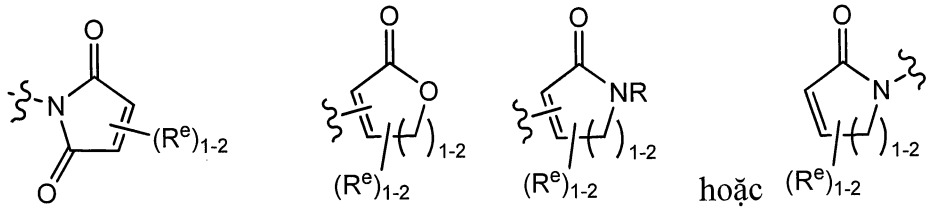
(*viii*) nhân vòng đơn không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*ix*) nhân vòng cacbon không bão hòa một phần có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*x*) 

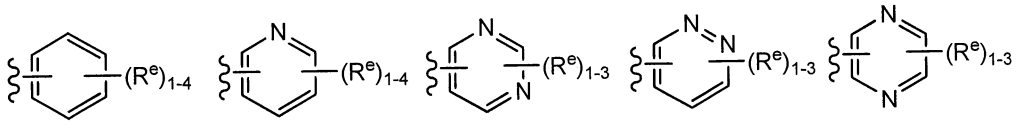
, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xi*) nhân dị vòng không bão hòa một phần có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xii*) 

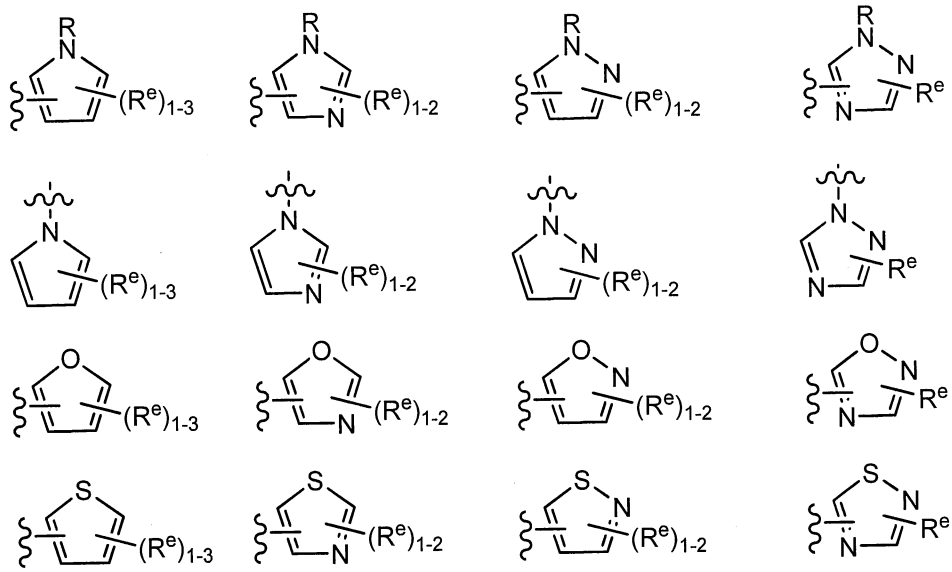
trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiii*) vòng thơm 6 cạnh có từ 0 đến 2 nitơ trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

(*xiv*) 

trong đó mỗi R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

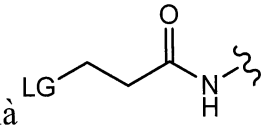
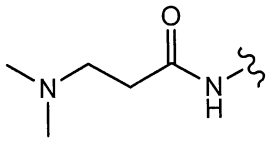
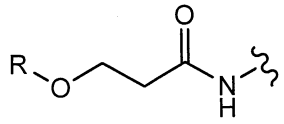
(*xv*) vòng heteroaryl 5 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 R^e, trong đó mỗi nhóm R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

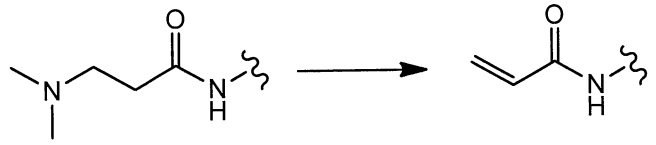
(*xvi*) 

trong đó mỗi R và R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này; hoặc

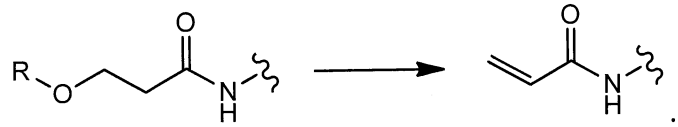
(*xvii*) nhân vòng đôi, bão hòa, không bão hòa một phần hoặc aryl có từ 8 đến 10 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó vòng này được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e, trong đó R^e là như được xác định trên đây và được mô tả trong bản mô tả này.

(q) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó hai hoặc ba đơn vị metylen của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, –C(O)O-, xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

(r) L-Y là "tiền đầu nổ" mà được chuyển hoá *in vitro* hoặc *in vivo* thành đầu nổ không thuận nghịch. Theo một số phương án, L-Y là  , trong đó LG là nhóm rời chuyển. Theo một số phương án, L-Y là  hoặc  . Theo một số phương án, "tiền đầu nổ" được chuyển hoá thành đầu nổ không thuận nghịch theo sơ đồ sau đây:



hoặc

 .

Theo một số phương án, nhóm Y của bất kỳ trong số các công thức trong bản mô tả này được chọn từ các công thức được nêu trong bảng 1, bảng 2, bảng 3, bảng 7 hoặc bảng 8, trong đó mỗi đường sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

Theo một số phương án, R^1 là –L-Y, trong đó:

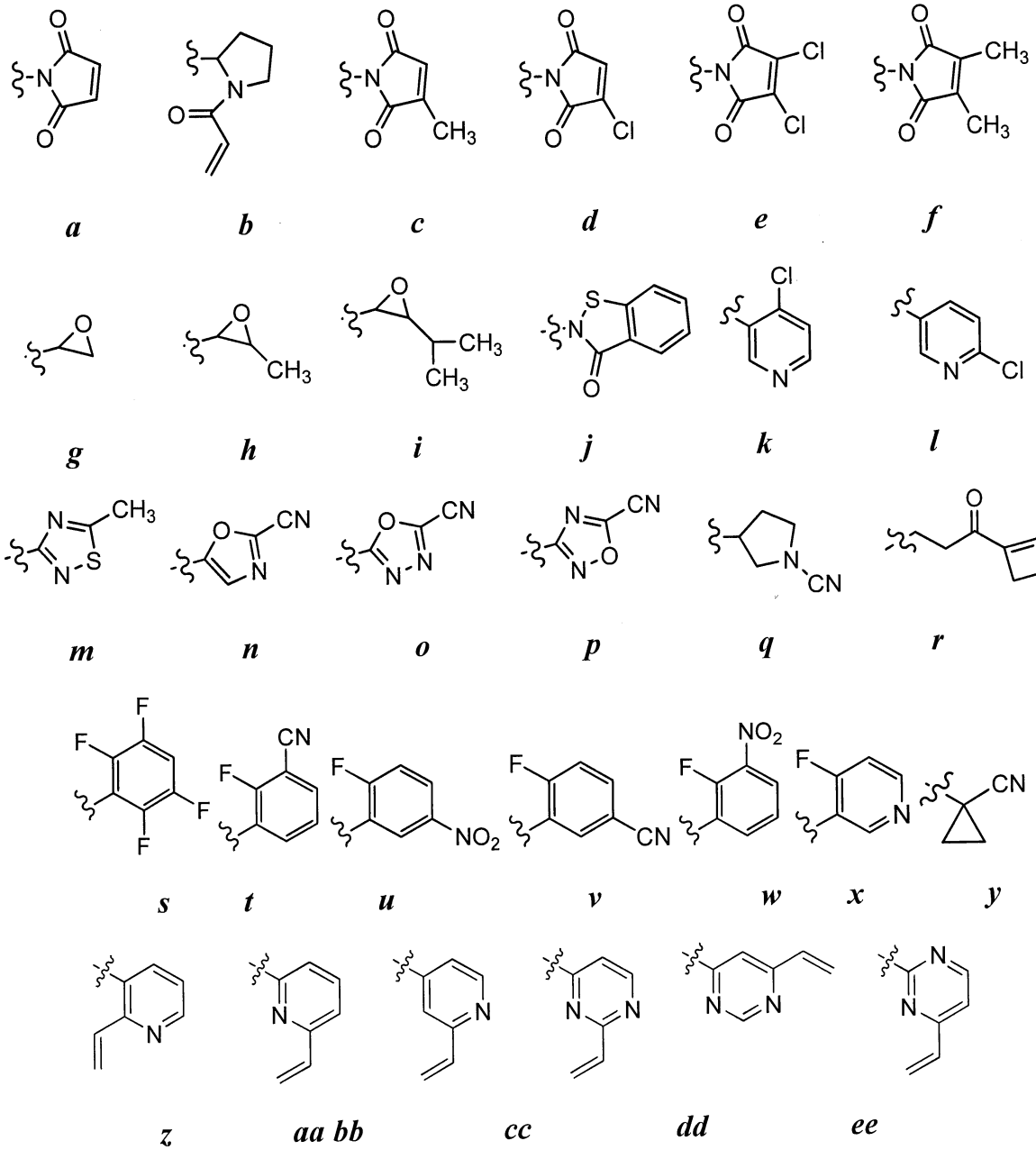
L là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 cacbon hoá trị hai, trong đó một, hai hoặc ba

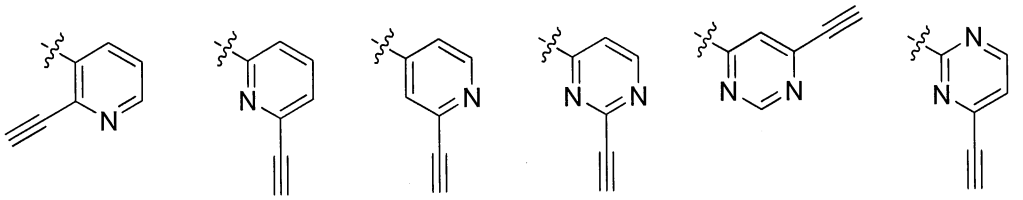
đơn vị metylen của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)SO_2-, -O-, -C(O)-, hoặc -SO_2-; và

Y là hydro, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, $N(R)_2$, NO_2, hoặc CN.

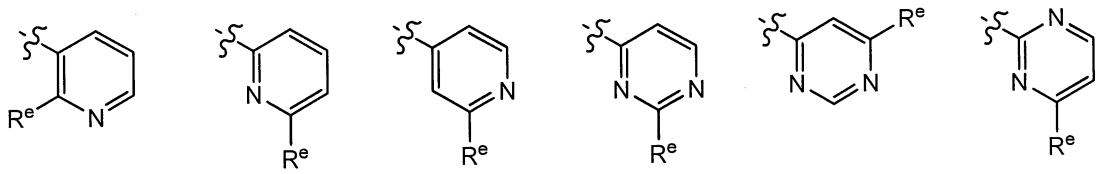
Theo một số phương án, nhóm Y của nhóm R^1, -L-Y, được chọn từ các nhóm được nêu trong bảng 4, dưới đây, trong đó mỗi mỗi đường sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

Bảng 4. Nhóm Y lấy làm ví dụ:

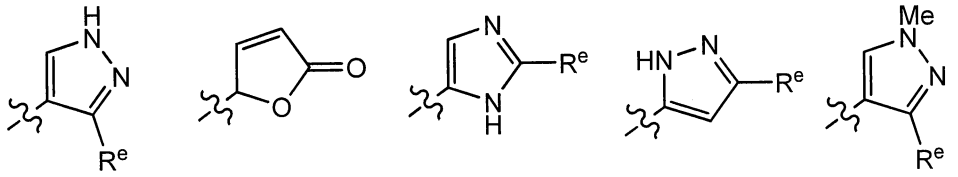




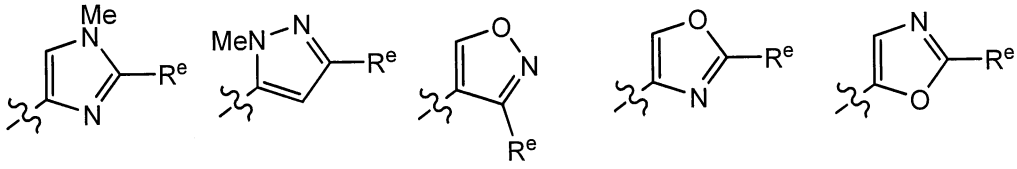
ff *gg* *hh* *ii* *jj* *kk*



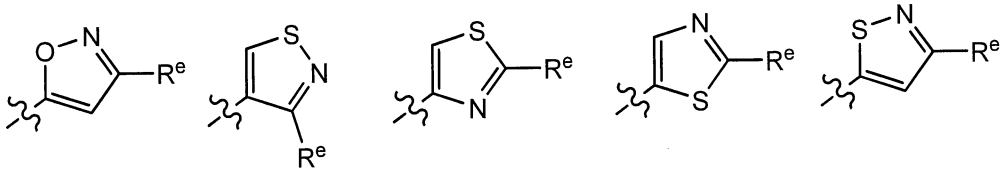
ll *mm* *nn* *oo* *pp* *qq*



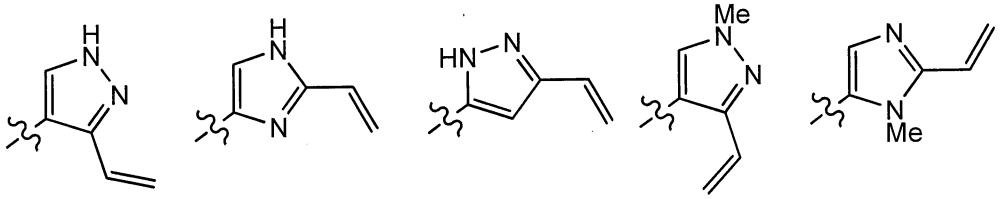
rr *ss* *tt* *uu* *vv*



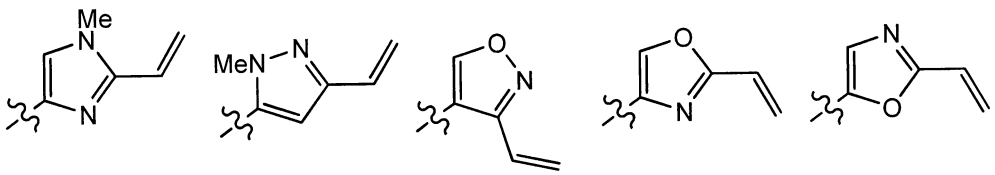
ww *xx* *yy* *zz* *aaa*



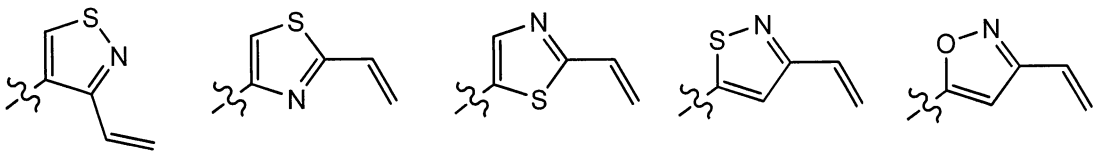
bbb *ccc* *ddd* *eee* *fff*



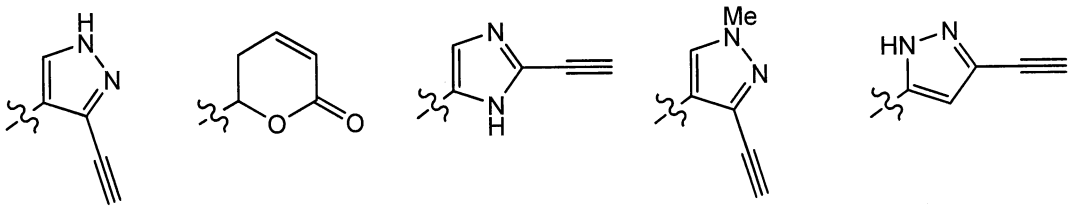
ggg *hhh* *iii* *jjj* *kkk*



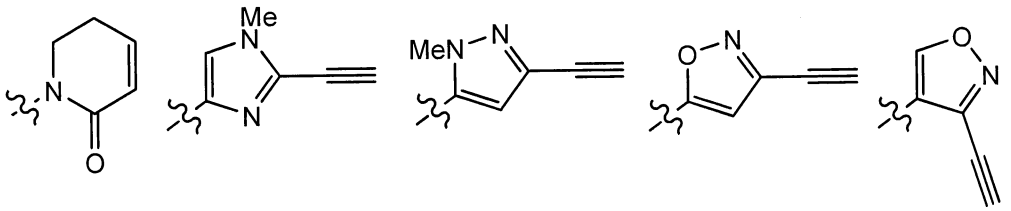
lll *mmm* *nnn* *ooo* *ppp*



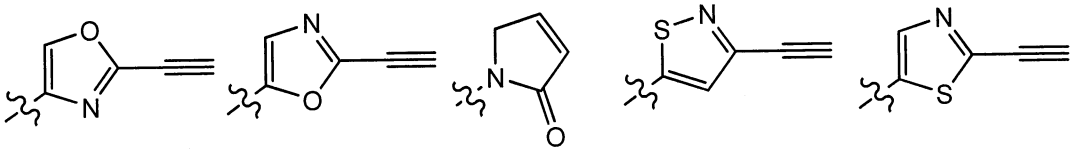
qqq *rrr* *sss* *ttt* *uuu*



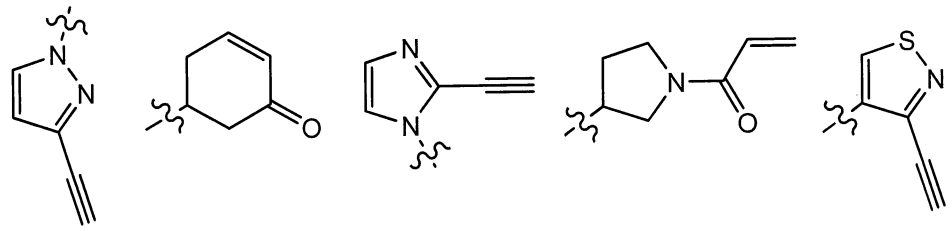
vvv *qqq* *www* *xxx* *yyy*



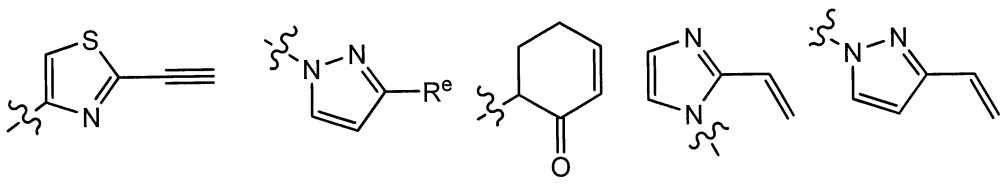
zzz *aaaa* *bbbb* *cccc* *dddd*



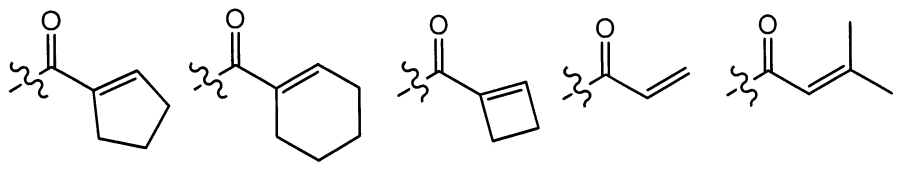
eeee *ffff* *gggg* *hhhh* *iiii*



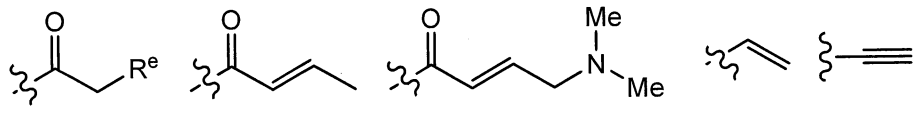
jjjj *kkkk* *llll* *mmmm* *nnnn*



oooo *pppp* *qqqq* *rrrr* *ssss*



tttt *uuuu* *vvvv* *wwww* *xxxx*



yyyy *zzzz* *aaaaa* *bbbbb* *ccccc*

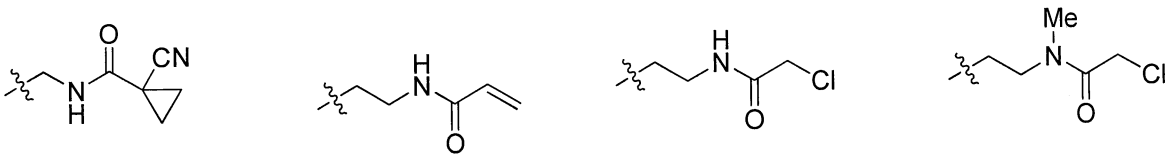
trong đó, mỗi R^e độc lập là nhóm rời chuyển thích hợp, NO_2, CN, hoặc oxo.

Theo một số phương án, R^1 là $–C(O)CH_2CH_2C(O)CH=C(CH_3)_2$, $–C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH$(xyclopropyl), $–C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$, $–C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2CH_3$, hoặc $–C(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3$. Theo một số phương án, R^1 là $–C(O)CH_2NHC(O)CH=CH_2$, $–C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)-CH=CHCH_3$, hoặc $–C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3$. Theo một số phương án, R^1 là $–S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=C(CH_3)_2$, $–S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)-CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$, hoặc $–S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$. Theo một số phương án, R^1 là $–C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$ hoặc $–C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$.

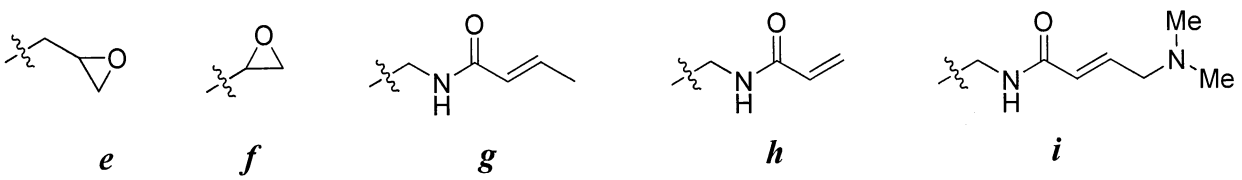
Theo một số phương án, R^1 là -C≡CH, $-C≡CCH_2NH$(isopropyl), $-NHC(O)C≡CCH_2CH_3$, $-CH_2-C≡C-CH_3$, $-C≡CCH_2OH$, $-CH_2C(O)C≡CH$, -C(O)C≡CH, hoặc $-CH_2OC(=O)C≡CH$. Theo một số phương án, R^1 được chọn từ $-NHC(O)CH=CH_2$,$-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, hoặc $-CH_2NHC(O)CH=CH_2$.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ cá nhóm được nêu trong bảng 5, dưới đây, trong đó mỗi đường sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

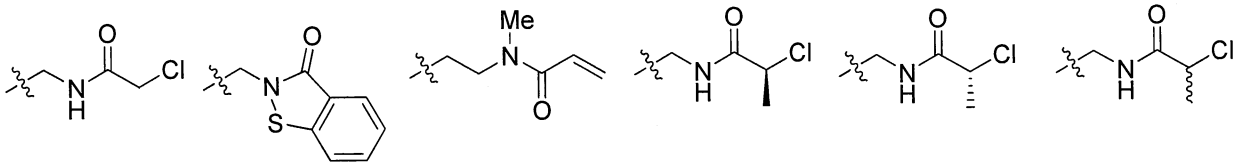
Bảng 5: Nhóm R^1 lấy làm ví dụ



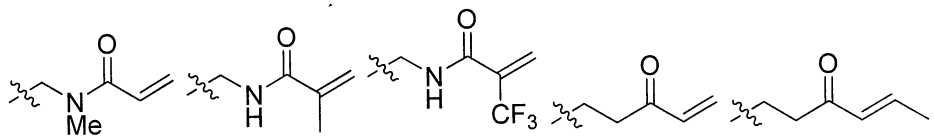
a *b* *c* *d*



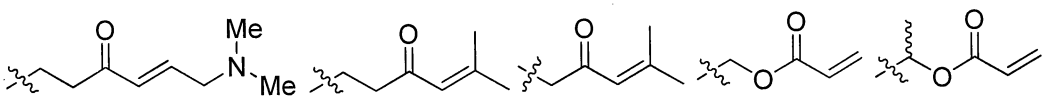
e *f* *g* *h* *i*



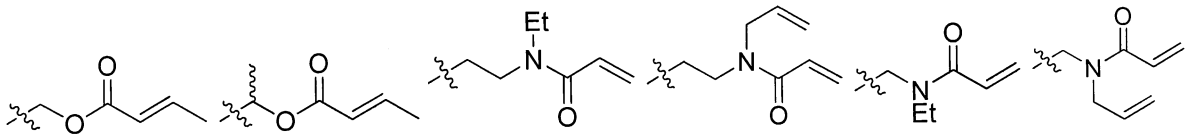
j *k* *l* *m* *n* *o*



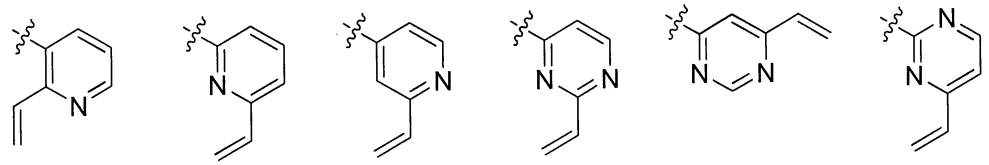
p *q* *r* *s* *t*



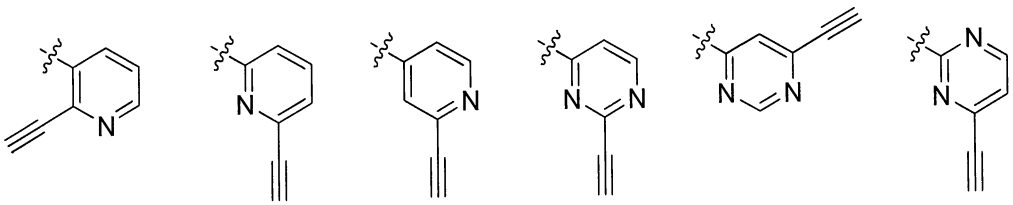
u *v* *w* *x* *y*



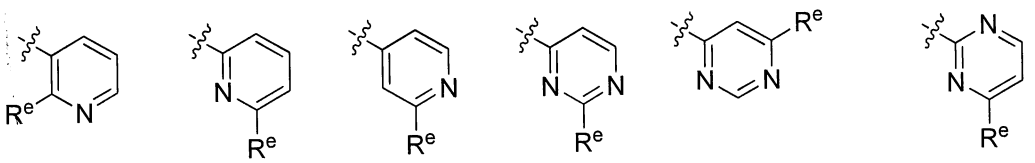
z *aa* *bb* *cc* *dd* *ee*



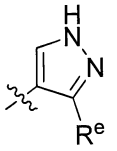
ff *gg* *hh* *ii* *jj* *kk*



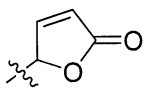
ll *mm* *nn* *oo* *pp* *qq*



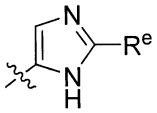
rr *ss* *tt* *uu* *vv* *ww*



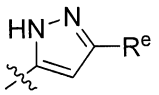
xx



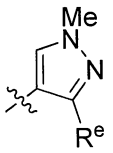
yy



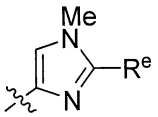
zz



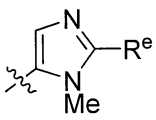
aaa



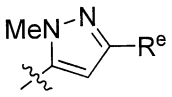
bbb



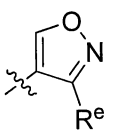
ccc



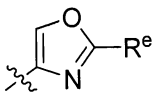
ddd



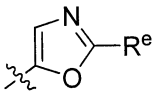
eee



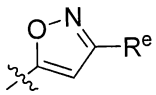
fff



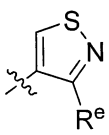
ggg



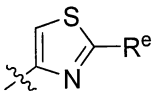
hhh



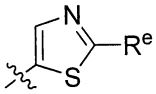
iii



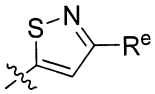
jjj



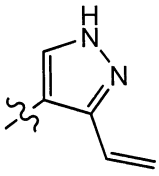
kkk



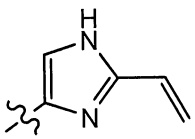
lll



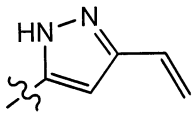
mmm



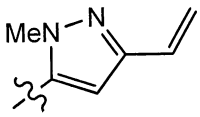
nnn

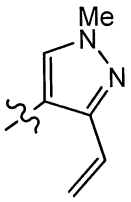


ooo

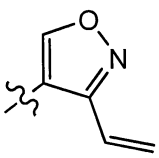


ppp

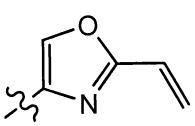




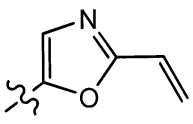
qqq



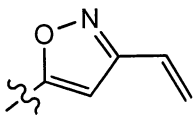
rrr



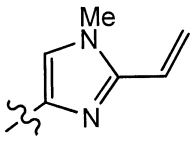
sss



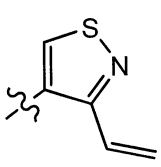
ttt



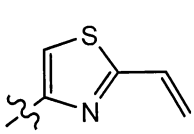
uuu



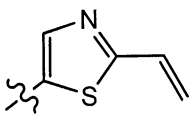
vvv



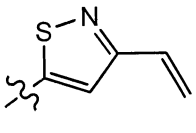
www



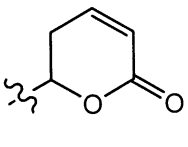
xxx



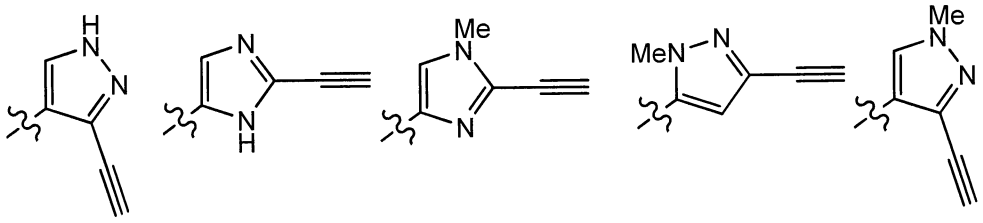
yyy



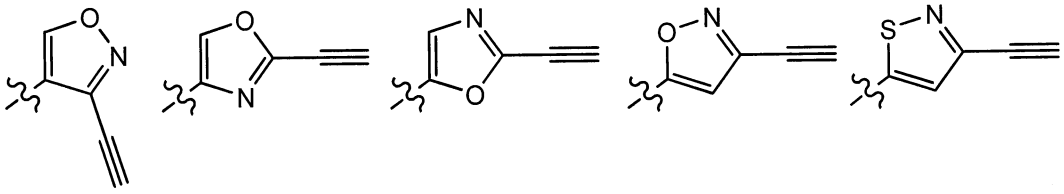
zzz



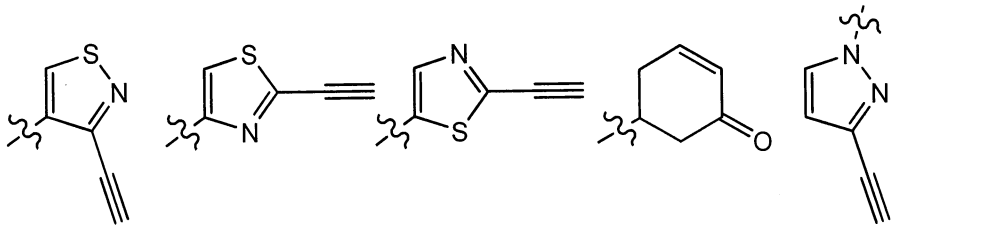
aaaa



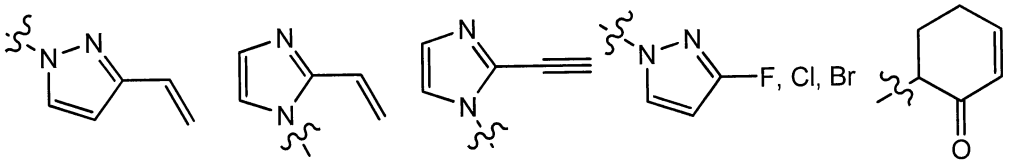
bbbb *cccc* *dddd* *eeee* *ffff*



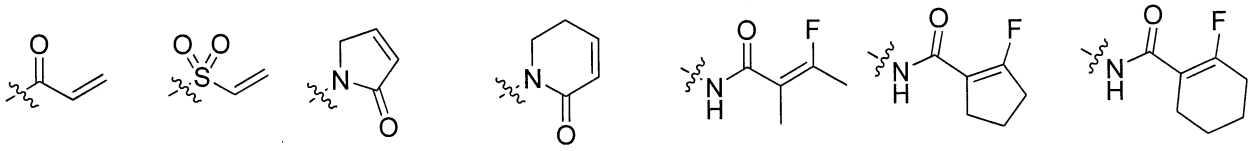
gggg *hhhh* *iiii* *jjjj* *kkkk*



llll *mmmm* *nnnn* *oooo* *pppp*

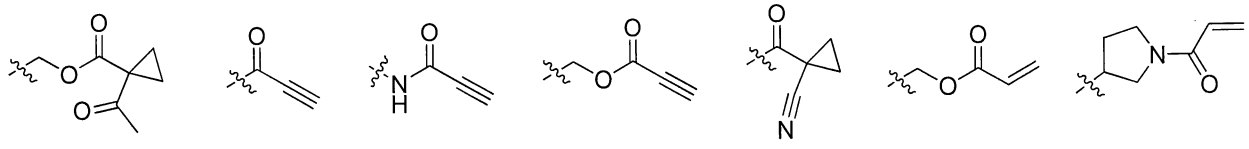


qqqq *rrrr* *ssss* *tttt* *uuuu*



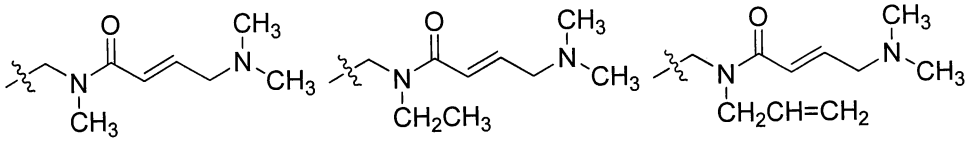
vvvv *wwww* *xxxx* *yyyy* *zzzz* *aaaaa*

bbbbb

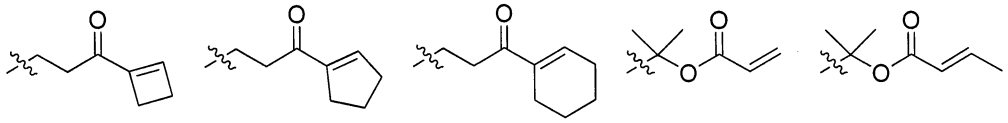


ccccc *ddddd* *eeeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh*

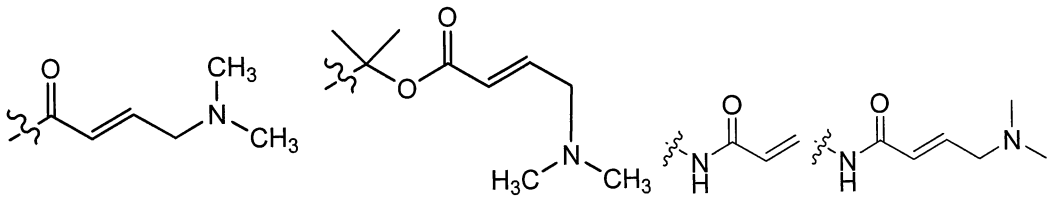
iiiii



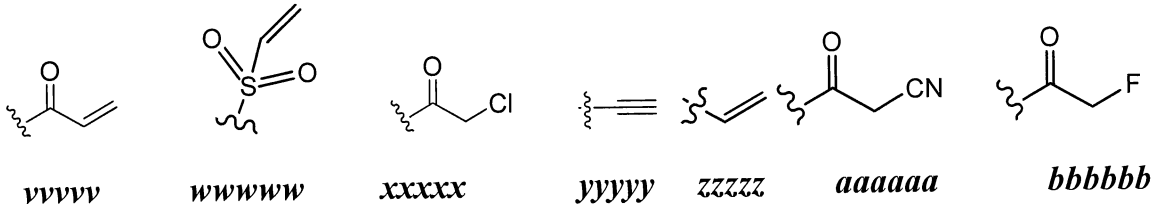
jjjjj *kkkkk* *lllll*



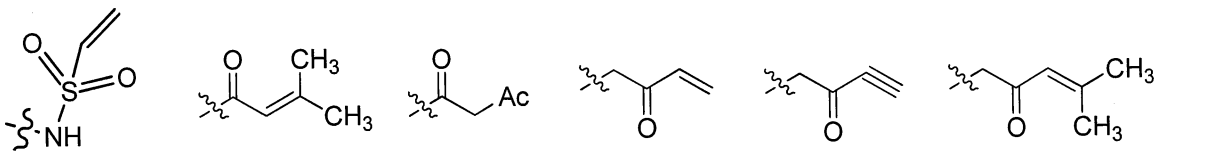
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



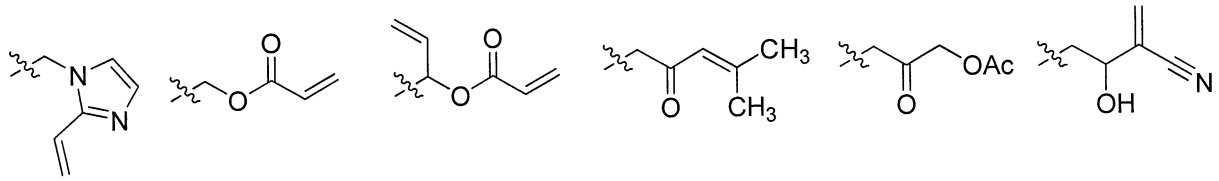
rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*



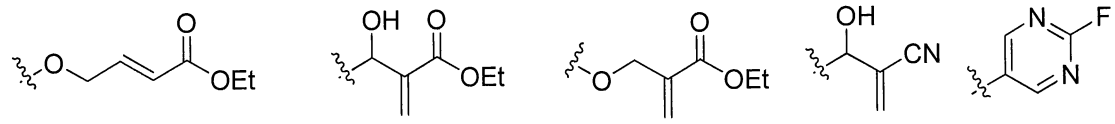
vvvvv *wwwww* *xxxxx* *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbb*



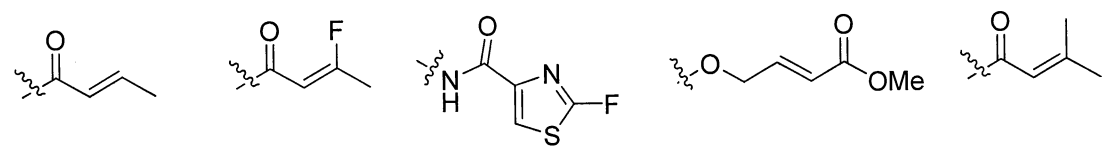
ccccccc *dddddd* *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*



iiiiii *jjjjjj* *kkkkkk* *llllll* *mmmmmm* *nnnnnn*



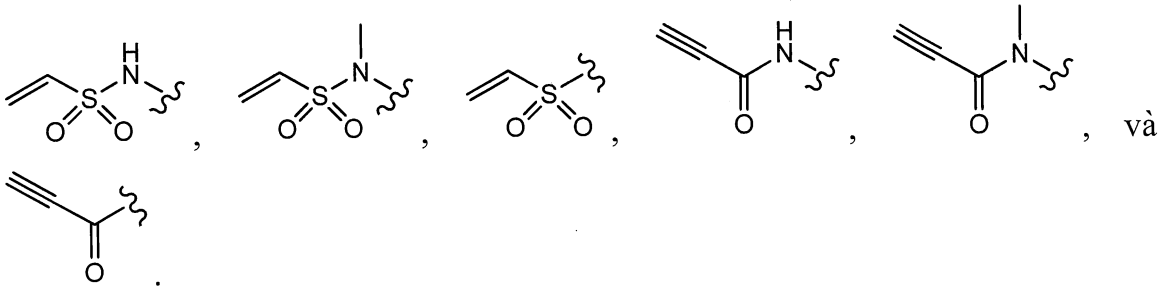
oooooo *pppppp* *qqqqqq* *rrrrrr* *ssssss*



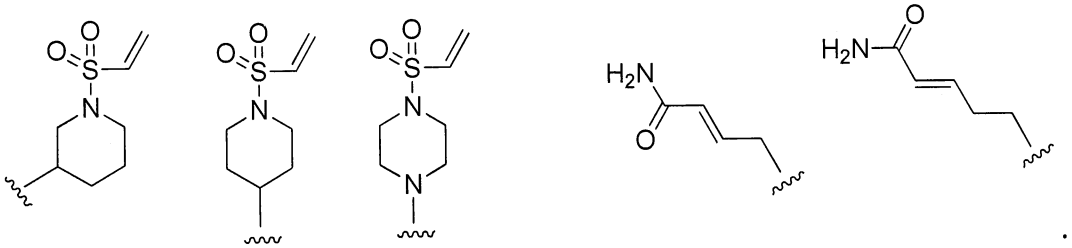
ttttttt *uuuuuu* *vvvvvv* *wwwwww* hoặc *xxxxxx*

trong đó, mỗi R^e độc lập là nhóm rời chuyển thích hợp, NO_2, CN, hoặc oxo.

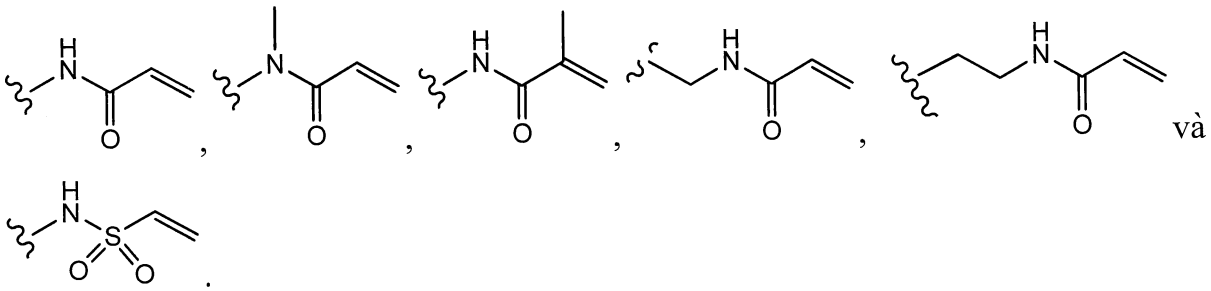
Theo một số phương án, R^1 được chọn từ



Theo một số phương án, R^1 được chọn từ



Theo một số phương án, R^1 được chọn từ:



Theo một số phương án, R^1 được chọn từ các nhóm được nêu trong bảng 1, bảng 2, bảng 3, bảng 7, hoặc bảng 8.

Như được xác định một cách tổng thể trên đây, R^1 là nhóm đầu nổ. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các tác giả sáng chế tin rằng các nhóm R^1, nghĩa là nhóm đầu nổ, là đặc biệt thích hợp để gắn kết cộng hoá trị với gốc xystein then chốt trong miền gắn kết của một số protein kinaza. Protein kinaza có gốc xystein trong miền gắn kết là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và bao gồm FGFR4, hoặc thể đột biến của nó. Fig.4 đề xuất SEQ ID NO. 1, mà là trình tự axit amin của FGFR4. Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế have nhóm đầu nổ được đặc trưng ở chỗ các hợp chất theo sáng chế tạo đích gốc xystein 552 (mà được nêu rõ bởi hộp trên Fig.4 và nét đệm kèm gạch dưới dưới đây):

Trình tự FGFR4 chứa C552:

LGVCTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRP

Do đó, theo một số phương án, R^1 được đặc trưng ở chỗ, phần -L-Y có khả năng liên kết cộng hoá trị với gốc xystein 552 nhờ đó ức chế theo cách thuận nghịch enzym. Gốc xystein là Cys552 của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, trong đó việc đánh số gốc được đề xuất là theo Uniprot **P22455**).

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng nhiều nhóm đầu nổ, như được xác định trong bản mô tả này, là thích hợp đối với liên kết cộng hoá trị.

Theo một số phương án, R^1 được đặc trưng ở chỗ, phần –L-Y có khả năng gắn kết cộng hoá trị với gốc xystein của FGFR4, nhờ đó ức chế theo cách không thuận nghịch enzym. Theo một số phương án, gốc xystein là Cys 552.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng nhiều nhóm đầu nổ, như được xác định trong bản mô tả này, là thích hợp để gắn kết cộng hoá trị. Các nhóm R^1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc được mô tả trong bản mô tả này và được mô tả trên đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ được mô tả trong bảng bất kỳ trên đây hoặc muối dược dụng của nó.

Như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất của sáng chế là các chất ức chế có thể thuận nghịch của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ thể tiếp hợp có công thức A:

Cys552–phần cải biến–phần ức chế

A

trong đó:

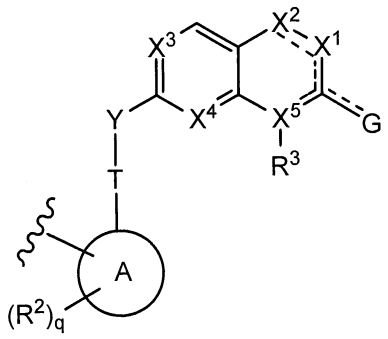
Cys552 là Cys552 của FGFR4;

phần cải biến là nhóm hoá trị hai thu được từ việc gắn kết cộng hoá trị của nhóm đầu nổ với Cys552 của FGFR4 kinaza;

nhóm đầu nổ là nhóm chức có khả năng gắn kết cộng hoá trị với Cys552; và

phần chất ức chế là phần mà gắn kết ở vị trí gắn kết của FGFR4 kinaza.

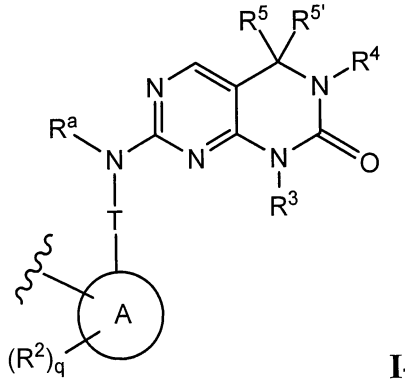
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-*i***:



I-*i*

trong đó, liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y, G, T, và q có công thức **I-*i*** là như được xác định đối với công thức **I** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

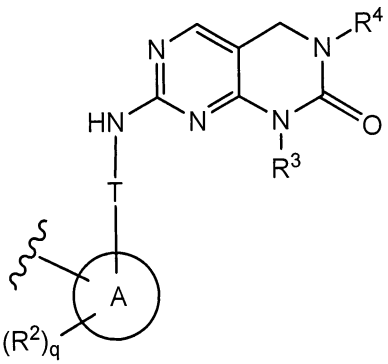
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-a-*i***:



I-a-*i*

trong đó, liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^a, T, và q, có công thức **I-a-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-a** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

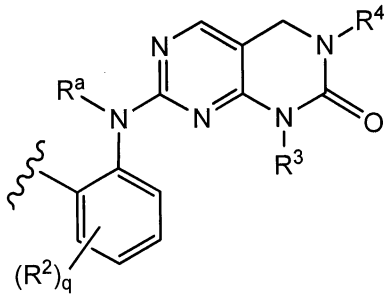
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-b-*i***:



I-b-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, T, và q, có công thức **I-b-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-b** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

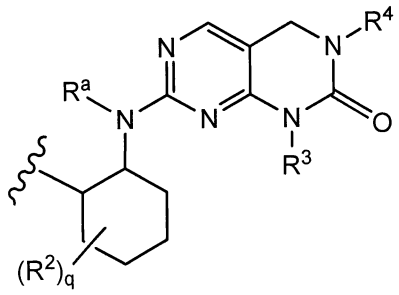
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-c-*i***:



I-c-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số R^2, R^3, R^4, R^a, và q, có công thức **I-c-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-c** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

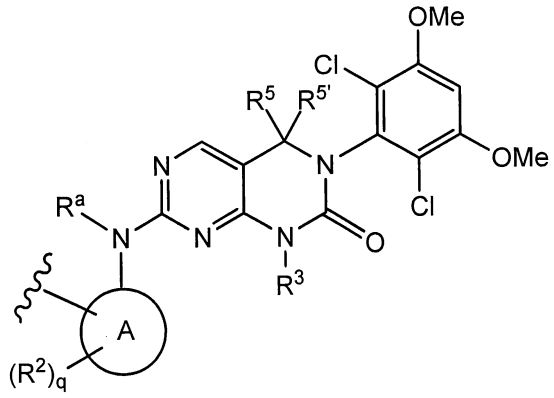
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-d-*i***:



I-d-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số R^2, R^3, R^4, R^a, và q, có công thức **I-d-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-d** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

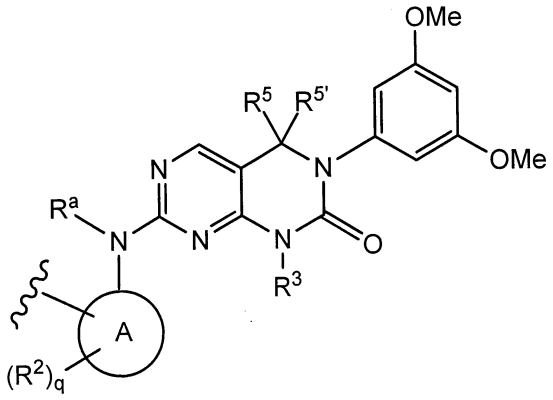
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-e-*i***:



I-e-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^5, $R^{5'}$, R^a, và q, có công thức **I-e-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-e** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

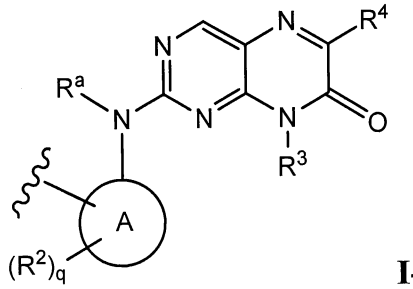
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-f-*i***:



I-f-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^5, $R^{5'}$, R^a, và q, có công thức **I-f-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-f** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

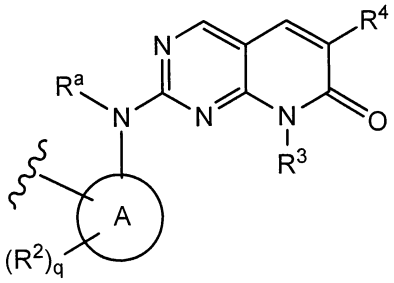
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-g-*i***:



I-g-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^a, và q, có công thức **I-g-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-g** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

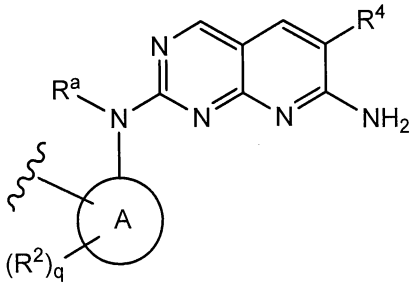
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-h-*i***:



I-h-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^a, và q, có công thức **I-h-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-h** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

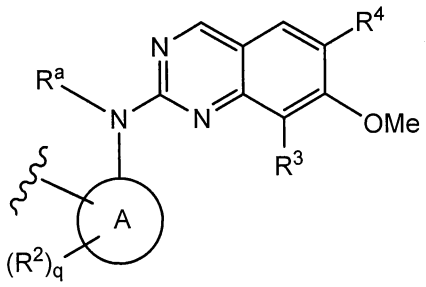
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-j-*i***:



I-j-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^4, R^a, và q, có công thức **I-j-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-j** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

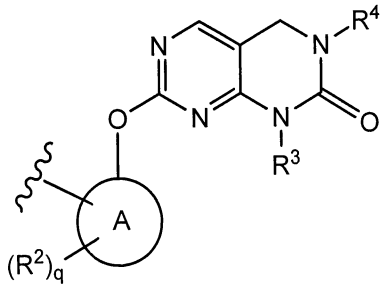
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-k-*i***:



I-k-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^a, và q, có công thức **I-k-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-k** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

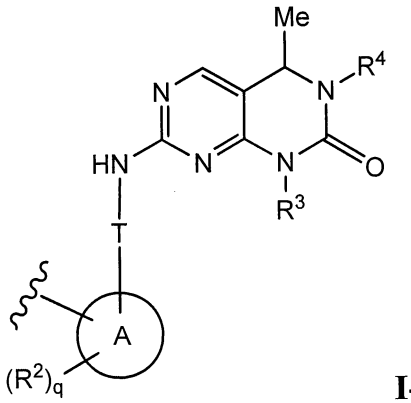
Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-n-*i***:



I-n-*i*

trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, và q, có công thức **I-n-*i*** là như được xác định đối với công thức **I-n** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phần chất ức chế của thể tiếp hợp **A** là có công thức **I-q-*i***:

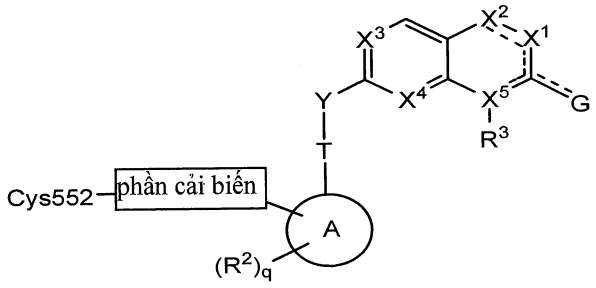


I-q-*i*

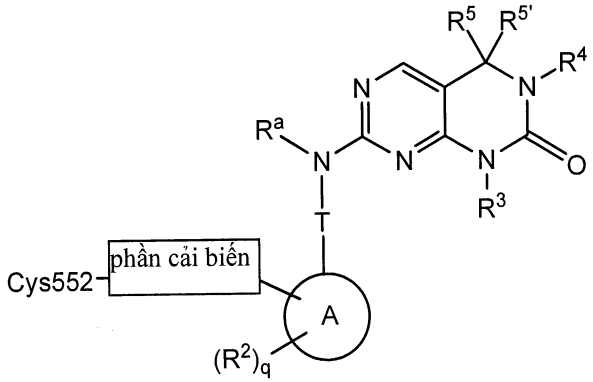
trong đó liên kết dạng sóng cho biết điểm gắn vào Cys552 của thể tiếp hợp **A** qua phần cải biến; và trong đó mỗi trong số Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^a, T, và q, có công thức **I-q-*i*** là

như được xác định đối với công thức **I-q** trên đây và như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này.

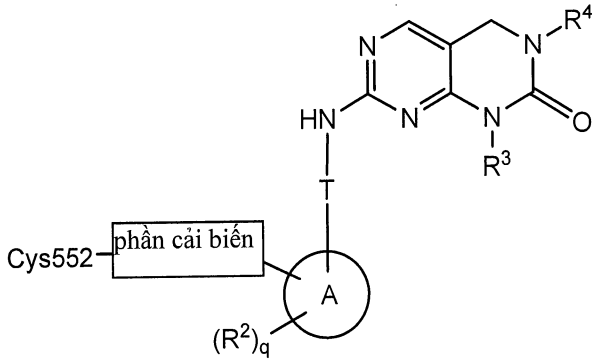
Theo một số phương án, bản mô tả bộc lộ thể tiếp hợp của bất kỳ trong số các công thức dưới đây:



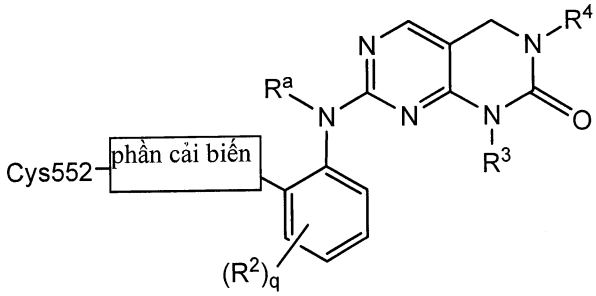
I-*i*-m



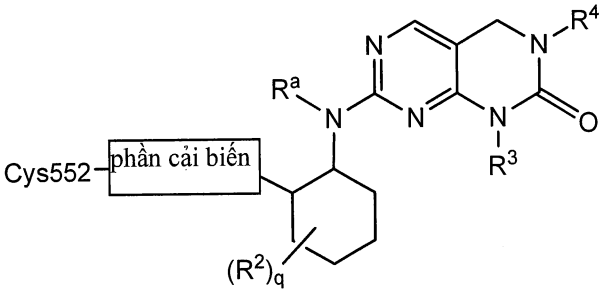
I-a-*i*-m



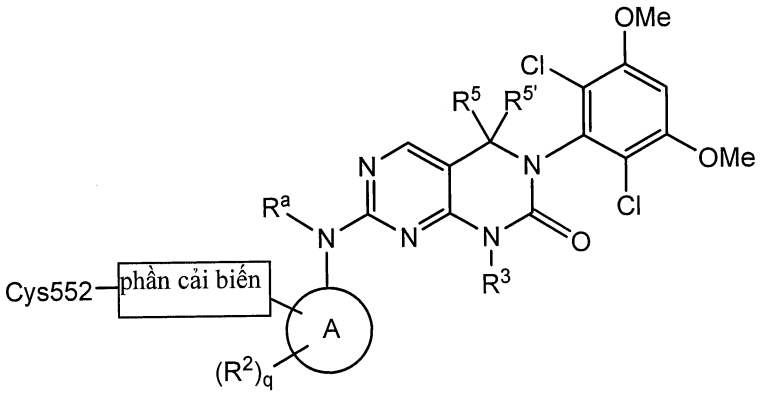
I-b-*i*-m



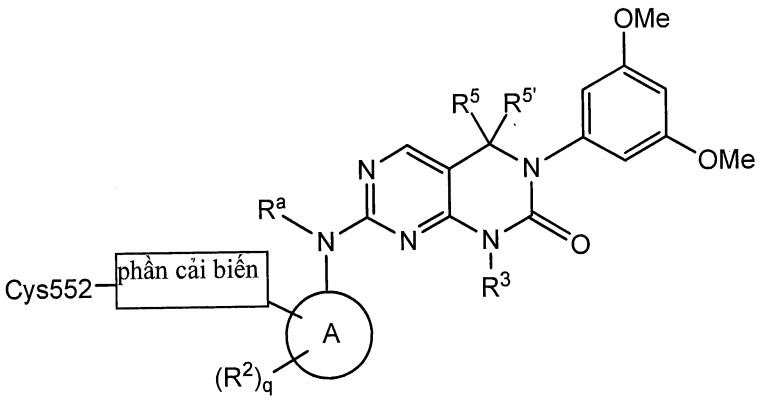
I-c-*i*-m



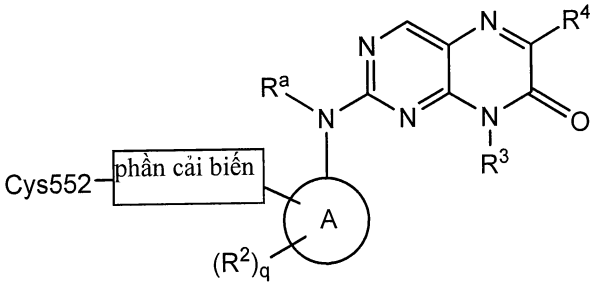
I-d-*i*-m



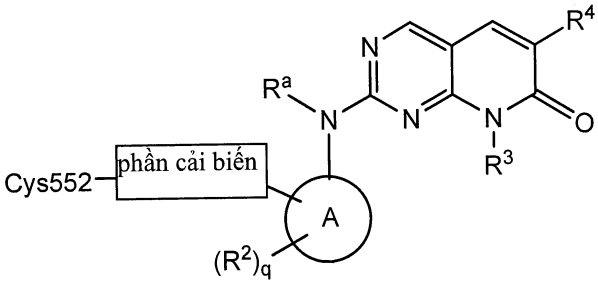
I-e-*i*-m



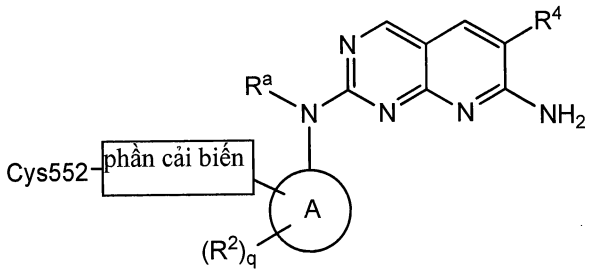
I-f-*i*-m



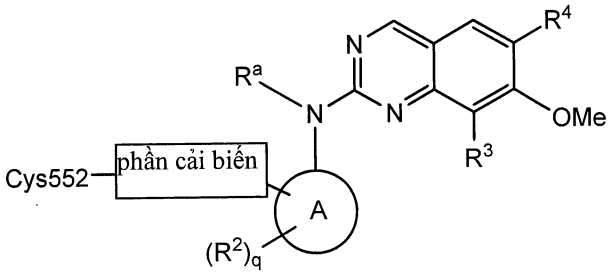
I-g-*i*-m



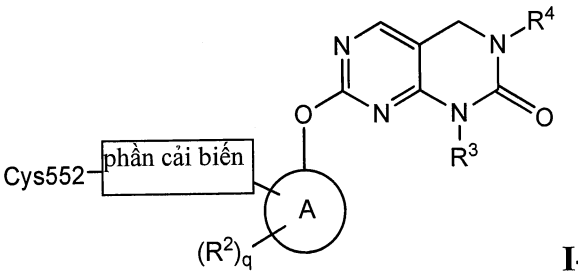
I-h-*i*-m



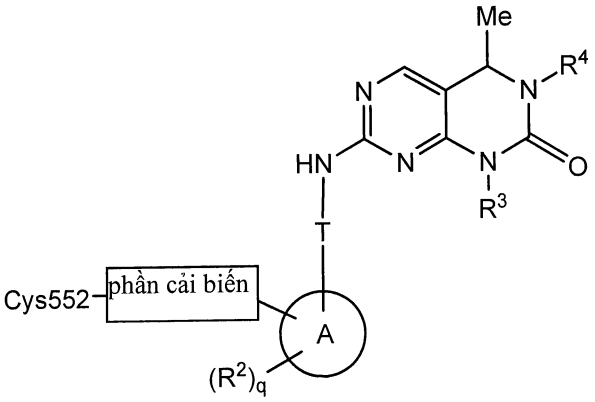
I-j-*i*-m



I-k-*i*-m



I-n-*i*-m



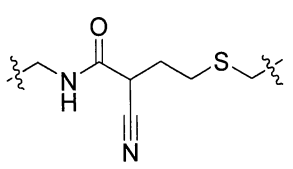
I-q-*i*-m

trong đó mỗi trong số Cys552, Thể cải biến, Vòng A, R^2, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^a, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, T, Y, G và q, đối với các công thức trên đây là như được xác định và được mô tả trong các phương án trong bản mô tả này đối với các công thức **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-j**, **I-k**, **I-n, và I-q**.

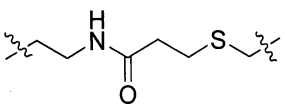
Theo các phương án khác, phần cải biến của bất kỳ trong số các thể tiếp hợp được mô tả trên đây được chọn từ các cải biến được nêu trong bảng 6, dưới đây. Các thể cải biến lấy làm ví dụ còn bao gồm nhóm hoá trị hai bất kỳ thu được từ liên kết cộng hoá trị của phần đầu nổ được tìm thấy trong bảng 1, bảng 2, bảng 3, bảng 5, bảng 7, hoặc

bảng 8 với xystein 552 của FGFR4. Sẽ được hiểu rằng các thể cải biến lấy làm ví dụ dưới đây được thể hiện như được tiếp hợp với sulfhydryl của Cys552.

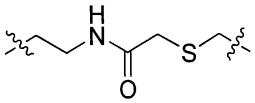
Bảng 6. Phần cải biến lấy làm ví dụ được tiếp hợp với Cys552:



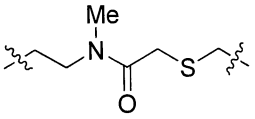
a



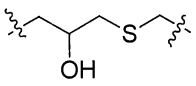
b



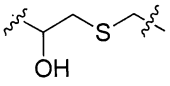
c



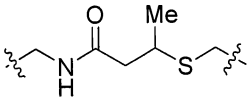
d



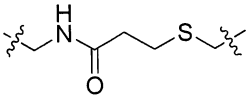
e



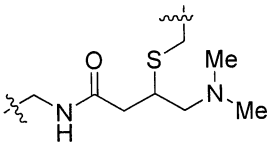
f



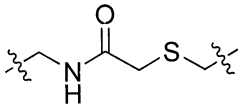
g



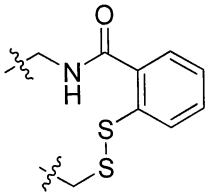
h



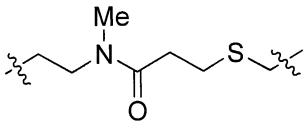
i



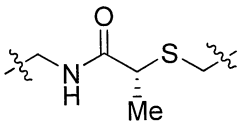
j



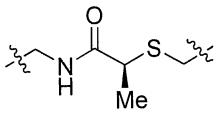
k



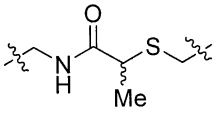
l



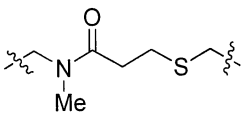
m



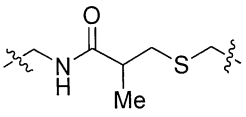
n



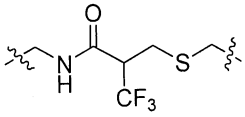
o



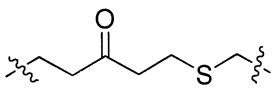
p



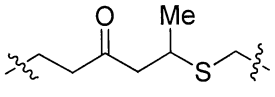
q



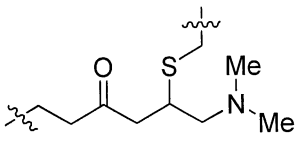
r



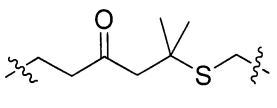
s



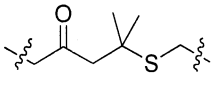
t



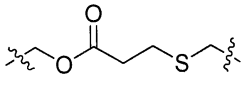
u



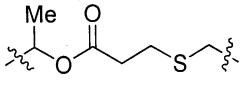
v



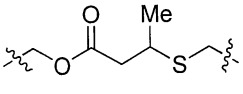
w



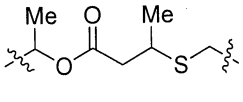
x



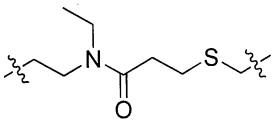
y

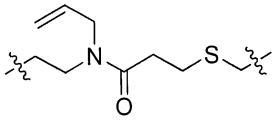


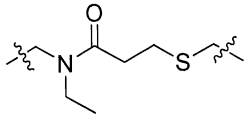
z

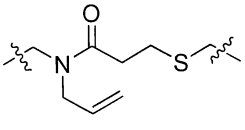


aa

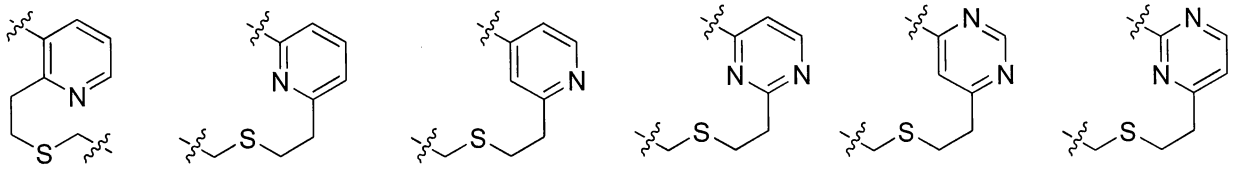




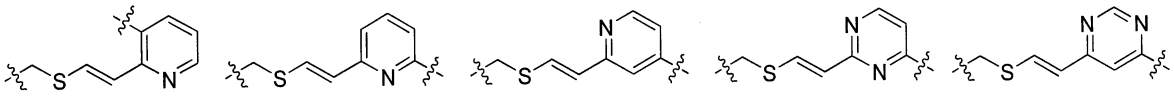




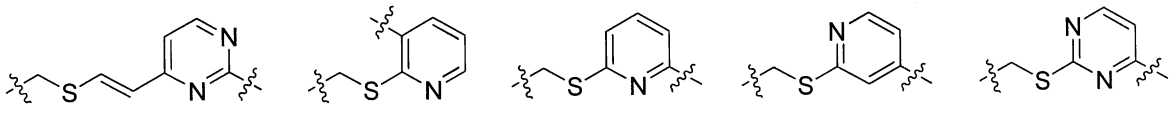
bb ***cc*** ***dd*** ***ee***



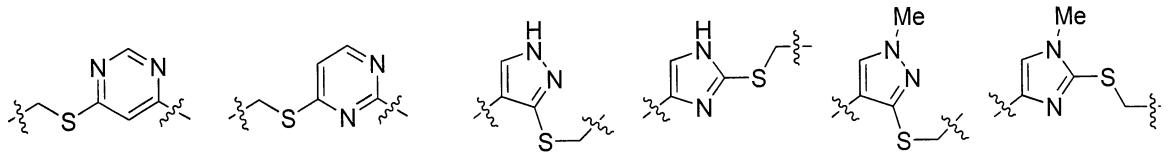
ff ***gg*** ***hh*** ***ii*** ***jj*** ***kk***



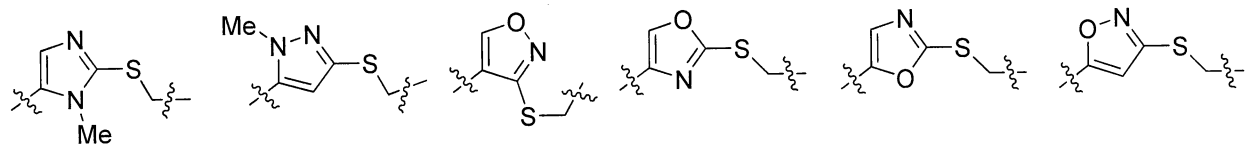
ll ***mm*** ***nn*** ***oo*** ***pp***



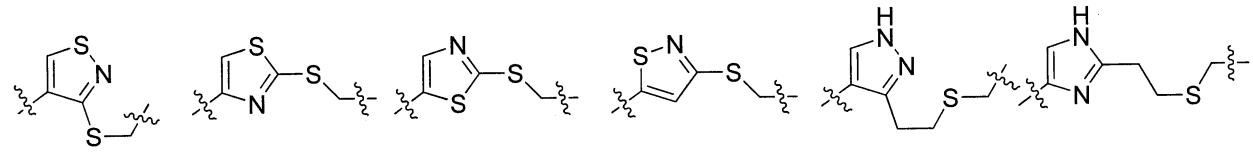
qq ***rr*** ***ss*** ***tt*** ***uu***



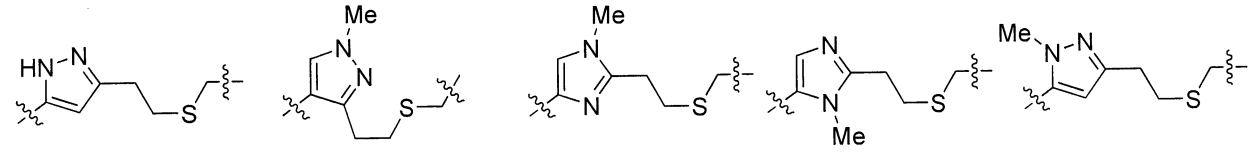
vv ***ww*** ***xx*** ***yy*** ***zz*** ***aaa***



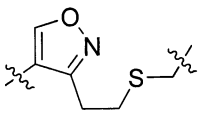
bbb ***ccc*** ***ddd*** ***eee*** ***fff*** ***ggg***



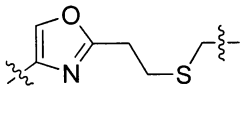
hhh ***iii*** ***jjj*** ***kkk*** ***lll*** ***mmm***



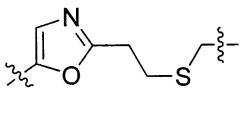
nnn ***ooo*** ***ppp*** ***qqq*** ***rrr***



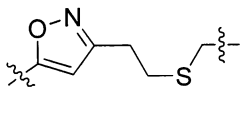
sss



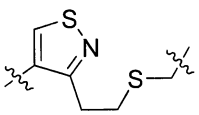
ttt



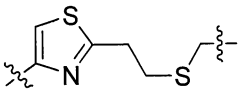
uuu



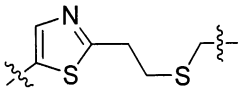
vvv



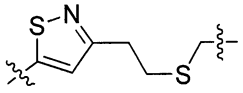
www



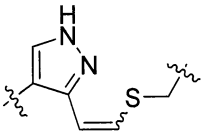
xxx



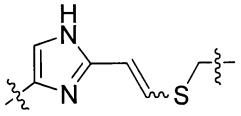
yyy



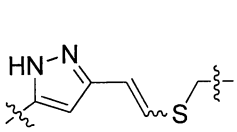
zzz



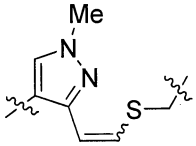
aaaa



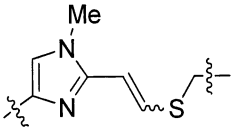
bbbb



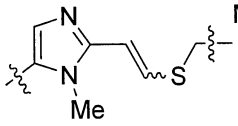
cccc



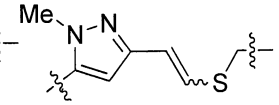
dddd



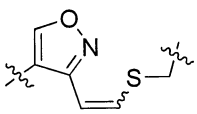
eeee



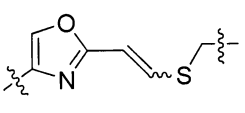
ffff



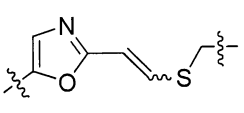
gggg



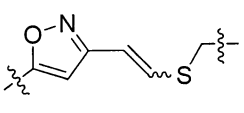
hhhh



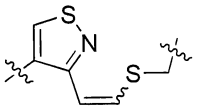
iiii



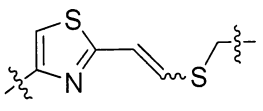
jjjj



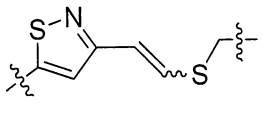
kkkk



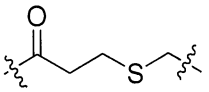
llll



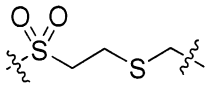
mmmm



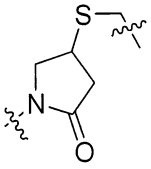
nnnn



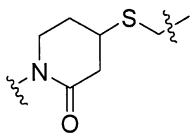
oooo



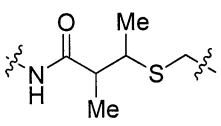
pppp



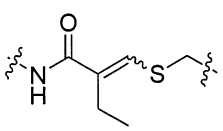
qqqq



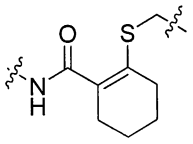
rrrr



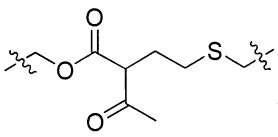
ssss



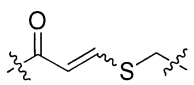
tttt



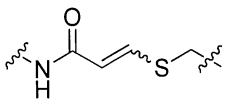
uuuu



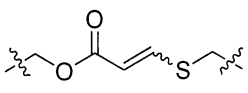
vvvv



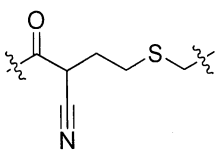
wwww



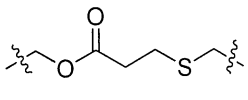
xxxx



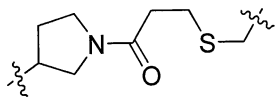
yyyy



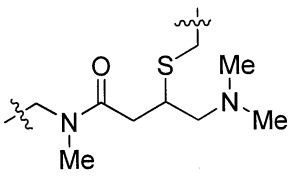
zzzz



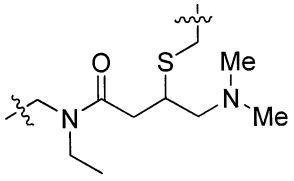
aaaaa



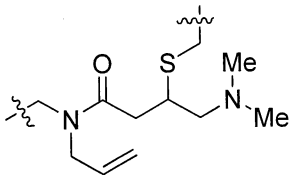
bbbbb



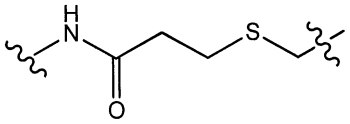
ccccc



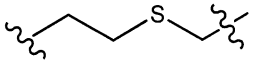
ddddd



eeeee



fffff



ggggg

4. Sử dụng, dược phẩm và cách dùng

Dược phẩm

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế hoặc dẫn xuất dược dụng của nó và chất mang, chất bổ trợ hoặc tá dược lỏng dược dụng. Lượng của hợp chất trong dược phẩm của sáng chế là sao cho là hữu hiệu để ức chế theo cách đo được protein kinaza, cụ thể là FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, trong mẫu sinh học hoặc ở người bệnh. Theo một số phương án, lượng của hợp chất trong dược phẩm của sáng chế là sao cho là hữu hiệu để ức chế theo cách đo được FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, trong mẫu sinh học hoặc ở người bệnh. Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế được bào chế để dùng cho người bệnh cần dược phẩm này. Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế được bào chế để dùng qua đường miệng cho người bệnh.

Thuật ngữ "đối tượng mắc bệnh", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là động vật, tốt hơn là động vật có vú và tốt nhất là con người.

Thuật ngữ "chất mang, chất bổ trợ hoặc tá dược lỏng dược dụng" dùng để chỉ chất mang, chất bổ trợ hoặc tá dược lỏng không độc mà không phá huỷ hoạt tính dược lý của hợp chất mà nó được bào chế. Chất mang, chất bổ trợ hoặc tá dược lỏng dược dụng mà được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexithin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh của người, chất đệm như phosphat, glycin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit riêng phần gồm axit béo thực vật bão hoà, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hyđro phosphat, kali hyđro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất nền được tạo thành chủ yếu từ xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo dê.

"Dẫn xuất dược dụng" có nghĩa là muối không độc, este, muối của este hoặc dẫn xuất khác của hợp chất của sáng chế mà, khi dùng cho người nhận, có khả năng cung cấp, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, hợp chất của sáng chế hoặc chất chuyển hoá hoặc gốc của nó có hoạt tính ức chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất chuyển hoá hoặc gốc của nó có hoạt tính ức chế" có nghĩa rằng chất chuyển hoá hoặc gốc của nó cũng là chất ức chế FGFR4, hoặc thể đột biến của nó.

Dược phẩm của sáng chế được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, bằng việc phun xông, dùng khu trú, qua trực tràng, qua mũi, qua âm đạo hoặc qua vật chứa cấy dướiDa. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hoá" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dướiDa, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ não, trong gan, trong thương tổn và trong sọ. Tốt hơn là, dược phẩm được dùng qua đường miệng, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch. Các dạng có thể tiêm vô trùng của dược phẩm của sáng chế bao gồm huyền phù trong nước hoặc có dầu. Các huyền phù này được bào chế theo các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các chất gây phân tán hoặc chất làm ướt và chất tạo huyền phù. Dược phẩm có thể tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù có thể tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể chấp nhận được ngoài đường tiêu hoá, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butanediol. Trong số các tá dược lỏng và dung môi có thể chấp nhận được mà được dùng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Đối với mục đích này, dầu cố định cân bằng bất kỳ được dùng bao gồm mono- hoặc di-glyxerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó là hữu ích trong việc bào chế dầu có thể tiêm, như là dầu dược dụng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, cụ thể là ở dạng được polyoxyetyl hoá của chúng. Các dung dịch hoặc huyền phù dầu này cũng chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán chứa rượu mạch dài, như carboxymetyl xenluloza hoặc chất gây phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong bào chế dạng liều dược dụng bao gồm nhũ tương và huyền phù. Chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác, như Tweens, Spans và các chất nhũ hoá khác hoặc chất tăng cường mức sinh khả dụng mà thường được sử dụng trong sản xuất chất rắn, chất lỏng dược dụng hoặc các dạng liều khác cũng được sử dụng đối với mục đích bào chế.

Dược phẩm của sáng chế được dùng qua đường miệng ở dạng liều chấp nhận được dùng qua đường miệng bất kỳ. Các dạng liều dùng qua đường miệng lấy làm ví dụ là viên nang, viên nén, huyền phù hoặc dung dịch trong nước. Trong trường hợp về dùng qua đường miệng, chất mang thường được dùng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất bôi trơn, như magie stearat, cũng được bổ sung vào một cách thông thường. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột

ngô khô. Khi huyền phù trong nước được đòi hỏi để dùng qua đường miệng, hoạt chất được tổ hợp với chất nhũ hoá và chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất tạo ngọt, chất tạo hương hoặc chất tạo màu cũng được bổ sung theo cách tuỳ ý.

Theo cách khác, dược phẩm của sáng chế được dùng ở dạng viên thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được tạo ra bằng cách trộn chất với tá dược không kích thích thích hợp mà là dạng rắn ở nhiệt độ trong phòng như là dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ nóng chảy trong trực tràng để giải phóng dược chất. Các vật liệu này bao gồm bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Dược phẩm của sáng chế cũng được dùng theo cách khu trú, đặc biệt là khi đích điều trị bao gồm các khu vực hoặc cơ quan có thể tiếp cận một cách dễ dàng bằng việc áp dụng khu trú, bao gồm các bệnh mắt, da hoặc đường ruột phía dưới. Các dược phẩm dùng khu trú thích hợp được tạo ra một cách dễ dàng đối với mỗi trong số các khu vực hoặc cơ quan này.

Việc áp dụng khu trú đối với đường ruột phía dưới có thể được thực hiện trong dược phẩm thuốc đạn dùng qua trực tràng (xem trên đây) hoặc trong dược phẩm thụt thích hợp. Miếng đắp dùng khu trú qua da cũng được sử dụng.

Để dùng khu trú, dược phẩm được đề xuất được bào chế trong thuốc mỡ thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được hoà tan trong một hoặc nhiều chất mang. Các chất mang lấy làm ví dụ để dùng khu trú của hợp chất của sáng chế là dầu khoáng, mỡ dạng lỏng, mỡ khoáng, propylen glycol, polyoxyetylen, hợp chất polyoxypropylen, chất nhũ hoá và nước. Theo cách khác, dược phẩm được đề xuất có thể được bào chế trong thuốc xức dùng ngoài da thích hợp hoặc kem chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được hoà tan trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước.

Để dùng cho mắt, dược phẩm được bào chế theo cách tuỳ ý như huyền phù được micron hoá trong nước muối đẳng trương, vô trùng được điều chỉnh độ pH hoặc tốt hơn là như dung dịch trong nước muối đẳng trương, vô trùng được điều chỉnh độ pH, có hoặc không có chất bảo quản như benzylalkoni clorua. Theo cách khác, để dùng cho mắt, dược phẩm được bào chế trong thuốc mỡ như mỡ.

Dược phẩm của sáng chế được dùng theo cách tuỳ ý bằng sol khí hoặc xông qua đường miệng. Các dược phẩm này được tạo ra theo các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm và được tạo ra như dung dịch trong nước muối, bằng cách dùng

rượu benzylic hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, chất thúc đẩy sự hấp thụ để làm tăng cường mức sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất làm hoà tan hoặc gây phân tán thông thường khác.

Tốt nhất là, dược phẩm của sáng chế được bào chế để dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này có thể được dùng với hoặc không với thức ăn. Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế được dùng mà không cần thức ăn. Theo các phương án khác, dược phẩm của sáng chế được dùng với thức ăn.

Lượng của hợp chất của sáng chế mà được tổ hợp theo cách thông thường với vật liệu mang để tạo ra dược phẩm ở dạng liều đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị, phương thức dùng cụ thể. Tốt hợn là, dược phẩm được đề xuất sẽ được bào chế sao cho liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg thể trọng/ngày của chất ức chế có thể được dùng cho người bệnh nhận các dược phẩm này.

Cũng sẽ được hiểu rằng liều cụ thể và chế độ điều trị đối với người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều nhân tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, tuổi, thể trọng, sức khoẻ tổng thể, giới tính, khẩu phần ăn, thời gian dùng, tốc độ bài tiết, tổ hợp dược chất và sự phát xét của bác sĩ điều trị và mức trầm trọng của bệnh cụ thể sẽ được điều trị. Lượng của hợp chất của sáng chế trong dược phẩm cũng sẽ phụ thuộc vào hợp chất cụ thể trong dược phẩm.

Sử dụng hợp chất và Dược phẩm

Các hợp chất và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này thường là hữu ích để ức chế hoạt tính protein kinaza của một hoặc nhiều enzym.

Việc kháng dược chất là mới như thử thách đáng kể đối với các liệu pháp điều trị đích. Ví dụ, sức kháng dược chất đã được báo cáo đối với Gleevec® và Iressa®, cũng như vài chất ức chế kinaza khác trong sự phát triển. Ngoài ra, sức kháng dược chất đã được báo cáo đối với cKit và thụ thể PDGFR. Đã được báo cáo rằng các chất ức chế thuận nghịch có thể là hữu hiệu kháng lại các dạng kháng dược chất của protein kinaza (Kwak, E. L., R. Sordella, et al. (2005). "Chất ức chế không thuận nghịch của thụ thể EGF có thể phá vỡ sức kháng mắc phải đối với gefitinib." PNAS**102**(21): 7665-7670.) Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, hợp chất của sáng chế là các chất ức chế hữu hiệu của các dạng kháng dược chất của protein kinaza.

Các ví dụ về kinaza mà được ức chế bởi các hợp chất và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này và việc sử dụng được mô tả trong bản mô tả này để chống lại chúng là hữu ích bao gồm FGFR4, hoặc thể đột biến của nó. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ức chế FGFR4 theo cách lựa chọn như so với các FGFR kinaza khác.

Hoạt tính của hợp chất được dùng trong sáng chế là hợp chất thử nghiệm của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, có thể được đánh giá *in vitro*, *in vivo* hoặc trong dòng tế bào. Các thử nghiệm *In vitro* bao gồm các thử nghiệm mà xác định sự ức chế của hoạt tính phosphoryl hoá và/hoặc kết quả của chức năng tiếp theo hoặc hoạt tính ATPaza của FGFR4 được hoạt hoá hoặc thể đột biến của nó. Các thử nghiệm *in vitro* thay thế định lượng khả năng của hợp chất thử nghiệm để gắn kết với FGFR4. Việc gắn kết của chất ức chế có thể được đo bằng cách đánh dấu phóng xạ chất ức chế trước khi gắn kết, tách phức hệ hợp chất thử nghiệm/FGFR4 và xác định lượng chất đánh dấu phóng xạ được gắn kết. Theo cách khác, việc gắn kết của hợp chất thử nghiệm có thể được xác định bằng cách chạy thử nghiệm cạnh tranh trong đó hợp chất thử nghiệm mới được ủ với FGFR4 được gắn kết với phối tử phóng xạ đã biết. Các điều kiện chi tiết để thử nghiệm hợp chất được dùng trong sáng chế như hợp chất thử nghiệm của FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Protein tyrosin kinaza là nhóm enzym mà xúc tác việc truyền nhóm phosphat từ ATP hoặc GTP vào gốc tyrosin được định vị ở nền protein. Thụ thể tyrosin kinaza có tác dụng truyền tín hiệu từ phía bên ngoài của tế bào vào phía bên trong bằng cách hoạt hoá tác quan truyền tín hiệu thứ cấp qua sự kiện phosphoryl hoá. Nhiều quy trình tế bào được thúc đẩy bằng các tín hiệu này, bao gồm sự tăng sinh tế bào, việc dùng carbohydrat, tổng hợp protein, hình thành mạch, sinh trưởng tế bào và sự sống của tế bào.

(a) Họ FGFR

Họ nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF) của thụ thể protein tyrosin kinaza (PTK) điều hoà dãy khác nhau của chức năng sinh lý bao gồm sự phát sinh nguyên phân, làm lành vết thương, sự biệt hoá tế bào và sự hình thành mạch và sự phát triển. Sự sinh trưởng tế bào bình thường và ác tính cũng như sự tăng sinh tế bào được tác động bởi các thay đổi về nồng độ khu trú của FGF, các phân tử tạo tín hiệu ngoại bào mà có tác dụng như tự tiết cũng như các nhân tố cận tiết. Việc tạo tín hiệu FGF tự tiết có thể là đặc biệt quan trọng trong sự tiến triển bệnh ung thư phụ thuộc hormon steroit thành trạng thái độc lập hormon (Powers, et al. (2000) Endocr. Relat. Cancer, 7, 165-197).

FGF và các thụ thể của chúng được biểu hiện ở mức tăng trong vài mô và dòng tế bào và sự biểu hiện quá mức được cho là góp phần vào hiện tượng ác tính.

Hai thành viên nguyên mẫu là nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi axit (aFGF hoặc FGF1) và nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi bazơ (bFGF hoặc FGF2), và đến nay, ít nhất hai mươi thành viên của họ FGF khác biệt đã được nhận dạng. Sự đáp ứng tế bào với các FGF là được truyền qua bốn kiểu thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào

sợi protein tyrosin-kinaza chuyển qua màng ở mức cao (FGFR) được đánh số từ 1 đến 4 (từ FGFR1 đến FGFR4). Phụ thuộc vào phối tử gắn kết, các thụ thể dime hoá và các gốc tyrosin ngoại bào tự hoặc chuyển phosphoryl hoá để truyền tính hiệu nội bào mà cuối cùng điều hoà các thụ quan nhân tố sao chép nhân.

Các hợp chất mà ức chế FGFR sẽ là hữu ích để cung cấp các phương tiện ngăn ngừa sự sinh trưởng hoặc gây chết tế bào theo lập trình ở khối u, cụ thể là bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Do đó, đã được dự đoán rằng các hợp chất sẽ chứng minh hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào như bệnh ung thư. Cụ thể là, khối u bằng cách hoạt hoá thể đột biến của thụ thể tyrosin kinaza hoặc điều hoà tăng thụ thể tyrosin kinaza có thể là nhạy một cách đặc biệt với các chất ức chế.

Các nghiên cứu khác nhau được mô tả tạo đích hoạt tính FGFR4 kinaza hoặc phối tử của nó FGF 19 với chất đối kháng kháng thể ức chế sự tăng sinh tế bào và gây chết tế bào theo lập trình trong các mô hình dòng tế bào. Ho et al (2009) Journal of Hepatology, 50 thể hiện rằng một phần ba người bệnh có hiện tương chung về gen FGFR4 biểu hiện ở mức cao ARN thông tin và các khối u này được kết hợp với mức tiết ở mức cao của chất đánh dấu bệnh ung thư biểu mô tế bào gan alpha-fetoprotein.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính ở người bệnh hoặc trong mẫu sinh học, bao gồm bước cho người bệnh này dùng hoặc cho mẫu sinh học này tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, có hoạt tính được ức chế theo cách không thuận nghịch. Theo một số phương án, FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, có hoạt tính được ức chế theo cách không thuận nghịch bằng cách cải biến cộng hoá trị Cys 552 của FGFR4.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian FGFR4 ở người bệnh cần điều trị này, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan ở người bệnh cần điều trị này, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú, hoặc bệnh ung thư đầu hoặc cổ, ở người bệnh cần điều trị này, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng dược chất lâm sàng" dùng để chỉ việc mất tính nhạy với dược chất đích với điều trị dược chất là kết quả của các đột biến trong dược chất đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng" dùng để chỉ các thay đổi về trình tự axit nucleic kiểu hoang dại mã hoá protein đích, và/hoặc trình tự protein của đích, mà các thay đổi làm giảm hoặc huỷ bỏ tác dụng ức chế của chất ức chế đối với protein đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự điều trị," "điều trị" và "việc điều trị" dùng để chỉ việc nghịch đảo, làm giảm bớt, làm chậm sự khởi phát hoặc ức chế tiến trình của bệnh hoặc rối loạn hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc điều trị được dùng sau khi một hoặc nhiều triệu chứng đã phát triển. Theo các phương án khác, việc điều trị được dùng với sự không có mặt của các triệu chứng. Ví dụ, việc điều trị được dùng cho cá thể dễ bị ảnh hưởng trước khi khởi phát triệu chứng (ví dụ, theo quan điểm về lịch sử triệu chứng và/hoặc theo quan điểm về các nhân tố di truyền hoặc nhạy khác). Việc điều trị cũng được tiếp tục sau khi các triệu chứng đã được phân giải, ví dụ để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát của chúng.

Hợp chất và dược phẩm, theo việc sử dụng được bộc lộ trong bản mô tả, được dùng bằng cách sử dụng lượng bất kỳ và đường dùng bất kỳ hữu hiệu để điều trị hoặc làm giảm bớt mức trầm trọng của rối loạn được kể đến trên đây. Lượng chính xác được đòi hỏi sẽ thay đổi từ đối tượng này sang đối tượng khác, phụ thuộc vào loài, tuổi và tình trạng bệnh tổng thể của đối tượng, mức trầm trọng của sự lây nhiễm, chất cụ thể, phương thức dùng của nó và tương tự. Các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được bào chế ở dạng đơn vị liều để dễ dàng dùng và tính đồng nhất của liều. Thuật ngữ "dạng đơn vị liều" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị rời rạc về mặt vật lý của chất thích hợp cho người bệnh sẽ được điều trị. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng tổng liều hàng ngày của hợp chất và dược phẩm của sáng chế sẽ được quyết định bởi bác sĩ điều trị nằm trong phạm vi phán xét về y khoa. Hàm lượng liều hữu hiệu cụ thể đối với người bệnh hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều nhân tố bao gồm rối loạn sẽ được điều trị và mức trầm trọng của rối loạn; hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng; dược phẩm cụ thể được dùng; tuổi, thể trọng, sức khoẻ tổng thể, giới tính và khẩu phần ăn của người bệnh; thời gian dùng, đường dùng và tốc độ tiết của hợp chất cụ thể được dùng; khoảng thời gian điều trị; dược chất được sử dụng trong tổ hợp hoặc trùng khớp với hợp chất cụ thể được dùng và các nhân tố tương tự đã được biết đến trong lĩnh vực y khoa.

Dược phẩm của sáng chế có thể được dùng cho con người hoặc các động vật khác qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hoá, trong túi dịch, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (như bột, thuốc mỡ hoặc giọt nhỏ), khoang miệng, như qua đường miệng hoặc phun mũi hoặc tương tự, phụ thuộc vào mức trầm trọng của sự lây nhiễm sẽ được điều trị. Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá ở hàm lượng liều nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg và tốt hơn là khoảng từ 1mg/kg đến 25mg/kg, thể trọng của đối tượng/ngày, một hoặc nhiều lần một ngày, để thu được tác dụng điều trị mong muốn.

Các dạng liều dạng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhũ tương dược dụng, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô và cồn ngọt. Ngoài các hoạt chất, các dạng liều dạng lỏng tuỳ ý chứa chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hoà tan và chất nhũ tương như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, lạc, ngô, mầm, oliu, thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trơ, dược phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm các chất bổ trợ như chất làm ướt, chất nhũ hoá và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo hương thơm.

Dược phẩm có thể tiêm, ví dụ, huyền phù trong nước hoặc dầu vô trùng có thể tiêm được bào chế theo kỹ thuật hiện nay bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ướt thích hợp và chất tạo huyền phù. Dược phẩm vô trùng có thể tiêm cũng là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng có thể tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể chấp nhận được ngoài đường tiêu hoá, ví dụ, như dung môi trong 1,3-butanediol. Trong số các tá dược lỏng có thể chấp nhận và dung môi mà có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được sử dụng là dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Đối với mục đích này, dầu cố định cân bằng bất kỳ có thể được dùng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong dược phẩm có thể tiêm.

Dược phẩm có thể tiêm có thể được vô trùng, ví dụ bằng việc lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách hợp nhất các chất vô trùng ở dạng dược phẩm dạng rắn vô trùng mà có thể được hoà tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường có thể tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài hiệu quả của hợp chất của sáng chế, thường mong muốn làm chậm sự hấp thụ của hợp chất từ việc tiêm dưới da hoặc trong cơ. Việc này được hoàn thành bằng việc sử dụng huyền phù dạng lỏng chứa tinh thể hoặc vật liệu vô định với độ tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của hợp chất sau đó phụ thuộc vào tốc độ phân rã của nó mà, lần lượt, có thể phụ thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ chậm của dạng hợp chất được dùng ngoài đường tiêu hoá được hoàn thành bằng cách hoà tan hoặc tạo huyền phù hợp chất trong tá dược lỏng trong dầu. Các dạng chứa có thể tiêm được tạo ra bằng cách tạo thành nến vi nang của hợp chất trong polyme có thể thoái biến sinh học như polylactit-polyglycolit. Phụ thuộc vào tỷ lệ của hợp chất với polyme và bản chất của polyme cụ thể được dùng, tốc độ giải phóng hợp chất có thể được kiểm soát. Các ví dụ về các polyme có thể thoái biến sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrua). Các dược phẩm dạng chứa có thể tiêm cũng được tạo ra bằng cách bẫy hợp chất trong liposom hoặc vi nhũ tương mà có thể tương thích với mô của cơ thể.

Dược phẩm để dùng qua trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là viên thuốc đạn mà có thể được tạo ra bằng cách trộn hợp chất của sáng chế với tá dược không kích thích hoặc chất mang như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn mà là dạng rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng mà là dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó nóng chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều dạng rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên thuốc, bột và hạt. Trong các dạng liều dạng rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một chất trơ, tá dược hoặc chất mang dược dụng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) chất làm đầy hoặc chất độn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất dính kết như, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza và chất keo, c) chất giữ hơi ẩm như glyxerol, d) chất gây phân tán như aga-aga, canxi carbonat, tinh bột khoai tây hoặc sắn, axit alginic, một số silicat và natri carbonat, e) chất làm chậm sự hoà tan như parafin, f) chất tăng cường sự hấp thụ như hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ướt như, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) chất hấp thụ như caolanh và đất sét bentonit và i) chất bôi trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp chứa chúng. Trong trường hợp về viên nang, viên nén và viên thuốc, dạng liều cũng tuỳ ý bao gồm chất đệm.

Dược phẩm dạng rắn thuộc loại tương tự cũng được dùng làm chất làm đầy trong nang gelatin làm đầy mềm hoặc cứng bằng cách sử dụng tá dược như lactoza hoặc sữa đường cũng như polyetylen glycol trọng lượng phân tử lớn và tương tự. Các dạng liều

dạng rắn của viên nén, viên kẹo, viên nang, viên thuốc và hạt có thể được tạo ra bằng cách bao ngoài và vỏ như lớp bao ngoài dùng trong ruột và các lớp bao ngoài khác đã được biết đến trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng tuỳ ý chứa các chất làm mờ và cũng có thể gồm dược phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) hoạt chất hoặc theo cách ưu tiên, trong một số phần của đường ruột, tuỳ ý là, theo cách làm chậm. Các ví dụ về các dược phẩm gắn vào mà có thể được sử dụng bao gồm các chất nền polyme và sáp. Dược phẩm dạng rắn thuộc loại tương tự cũng được dùng như chất làm đầy trong nang gelatin làm đầy mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc sữa đường cũng như poletylen glycol trọng lượng phân tử lớn và tương tự.

Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi bao nang với một hoặc nhiều tá dược như được nêu trên đây. Các dạng liều đạng rắn của viên nén, viên kẹo, nang, viên thuốc và hạt có thể được tạo ra với các lớp bao ngoài và vỏ như lớp bao ngoài dùng trong ruột, lớp bao ngoài kiểm soát sự giải phóng và các lớp bao ngoài khác đã được biết đến trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong các dạng liều dạng rắn này, hoạt chất có thể được trọn với ít nhất một chất pha loãng trơ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều này cũng bao gồm, như hạt thông thường, chất bổ sung khác với chất pha loãng trơ, ví dụ, chất bôi trơn tạo viên nén và các chất trợ giúp tạo viên nén khác như magie stearat và xenluloza dạng vi tinh thể. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên thuốc, dạng liều tuỳ ý cũng bao gồm chất tạo đệm. Chúng tuỳ ý chứa chất làm mờ và cũng có thể gồm dược phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) hoạt chất hoặc theo cách ưu tiên, trong một số phần của đường ruột, tuỳ ý là, theo cách làm chậm. Các ví dụ về dược phẩm gắn vào mà có thể được sử dụng bao gồm chất nền polyme và sáp.

Các dạng liều để dùng khu trú hoặc qua da của hợp chất của sáng chế bao gồm thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc xức ngoàiDa, gel, bột, dung dịch, phun, xông hoặc miếng đắp. Hoạt chất được trộn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và chất bảo quan cần thiết bất kỳ hoặc chất đệm, nếu cần. Dược phẩm dùng cho mắt, giọt nhỏ mắt và giọt nhỏ mắt cũng được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ việc sử dụng miếng đắp qua da, mà có lợi ích tạo ra việc phân phối có kiểm soát của hợp chất cho cơ thể. Các dạng liều này có thể được tạo ra bằng cách hoà tan hoặc làm phân tán hợp chất trong môi trường thích hợp. Chất làm tăng cường sự hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng dòng chảy của hợp chất ngang qua da. Tốc độ có thể được kiểm soát bằng cách cung cấp màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách phân tán hợp chất trong nền polyme hoặc gel.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza trong mẫu sinh học, bao gồm bước cho mẫu sinh học tiếp xúc với hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính trong mẫu sinh học, bao gồm bước cho mẫu sinh học tiếp xúc với hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế theo cách không thuận nghịch FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính trong mẫu sinh học, bao gồm bước cho mẫu sinh học tiếp xúc với hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Thuật ngữ "mẫu sinh học", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm, mà không hạn chế, môi trường nuôi cấy tế bào hoặc phần chiết của nó; vật liệu sinh thiết thu được từ động vật có vú hoặc phần chiết của nó; và máu, nước bọt, nước tiểu, phân, tinh dịch, mước mắt hoặc các dịch thể khác hoặc phần chiết của nó.

Việc ức chế FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính trong mẫu sinh học là hữu ích đối với nhiều mục đích mà đã được biết đến đối chuyên gia trong lĩnh vực này. Các ví dụ về các mục đích này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự truyền máu, cấy ghép cơ quan, lưu trữ mẫu sinh học và các thử nghiệm sinh học.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza ở người bệnh, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính ở người bệnh, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế theo cách không thuận nghịch FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính ở người bệnh, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất của sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian bởi FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, ở người bệnh cần điều trị này, bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị này dùng hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa chúng. Các rối loạn được mô tả chi tiết trong bản mô tả này.

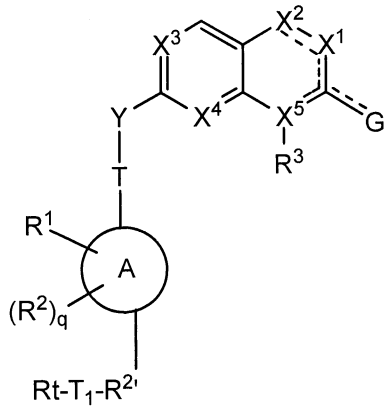
Các hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng, tuỳ ý được hợp nhất vào trong dược phẩm để bao ngoài thiết bị y tế có thể cấy ghép, như bộ phận giả, van nhân tạo, mảnh ghép mạch, stent và ống thông. Stent mạch, ví dụ, đã được sử dụng để khắc phục chứng hẹp trở lại (làm hẹp lại thành mạch sau thương tổn). Tuy nhiên, người bệnh sử dụng stent hoặc thiết bị có thể ghép khác có nguy cơ hình thành cục nghẽn hoặc

sự hoạt hoá tiểu cầu. Các tác dụng không mong muốn này được ngăn ngừa hoặc được giảm nhẹ bằng cách bao ngoài sơ bộ thiết bị với dược phẩm bao gồm chất ức chế kinaza. Các thiết bị có thể ghép được bao ngoài bằng hợp chất của sáng chế là phương án khác của sáng chế.

5. Hợp chất đầu dò

Theo một số khía cạnh, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả được kết nối với phần có thể phát hiện để tạo thành hợp chất đầu dò. Theo một khía cạnh, hợp chất đầu dò được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm chất ức chế protein kinaza có thể thuận nghịch có công thức bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, phần có thể phát hiện, và phần kết nối mà gắn chất ức chế vào phần có thể phát hiện.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm hợp chất được đề xuất có công thức bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, được kết nối vào phần có thể phát hiện, R^t, bởi phần giới hạn hoá trị hai, $-T^1-$. Phần kết nối được gắn vào hợp chất của sáng chế qua Vòng A, Vòng B, hoặc R^1. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng khi phần kết nối được gắn vào R^1, R^1 là nhóm đầu nổ hoá trị hai được xác định là $R^{1'}$. Theo một số phương án, hợp chất đầu dò được đề xuất được chọn từ bất kỳ trong số các công thức **I-t**:



I-t

trong đó mỗi trong số Vòng A, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, G, Y, T, và q, là như được xác định trên đây, và được mô tả trong các nhóm và nhóm phụ trong bản mô tả này, $R^{2'}$ là R^2 hoá trị hai; T^1 là phần giới hạn hoá trị hai; và R^t là phần có thể phát hiện.

Theo một số phương án, R^t là phần có thể phát hiện được chọn từ chất đánh dấu sơ cấp hoặc chất đánh dấu thứ cấp. Theo một số phương án, R^t là phần có thể phát hiện được chọn từ chất đánh dấu huỳnh quang (ví dụ, thuốc nhuộm huỳnh quang hoặc huỳnh quang), tag khối, nhóm hoá học huỳnh quang, nhóm mang màu, nhóm dày đặc điện tử hoặc chất truyền năng lượng. Theo một số phương án, R^t là biotin, biotin sulfoxit, chất đồng vị phóng xạ, hoặc chất đánh dấu huỳnh quang.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phần có thể phát hiện" được sử dụng thay thế cho nhau với thuật ngữ "chất đánh dấu" và "chất thông báo" và liên quan đến phần bất kỳ có khả năng được phát hiện, ví dụ, chất đánh dấu sơ cấp và chất đánh dấu thứ cấp. Sự có mặt của phần có thể phát hiện có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp để định lượng (theo thuật ngữ tuyệt đối, khoảng hoặc tương đối) phần có thể gắn vào hệ thống trong nghiên cứu. Theo một số phương án, các phương pháp này là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và bao gồm các phương pháp bất kỳ mà định lượng phần thông báo (ví dụ, chất đánh dấu, thuốc nhuộm, chất quang liên kết ngang, hợp chất độc tế bào, dược chất, chất đánh dấu ái lực, chất quang ái lực, hợp chất phản ứng, kháng thể hoặc mảnh kháng thể, vật liệu sinh học, hạt nano, chất đánh dấu quay, huỳnh quang, phần chứa kim loại, phần phóng xạ, (các) chấm lượng tử, nhóm chức mới, nhóm mà tương tác theo cách cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị với các phân tử khác, phần quang lưới, phần có thể kích thích bức xạ quang hoá, phối tử, phần có thể quang đồng phân hoá, biotin, chất tương tự biotin (ví dụ, biotin sulfoxit), phần hợp nhất nguyên tử nặng, nhóm có thể tách về mặt hoá học, nhóm có thể tách về mặt quang học, chất có hoạt tính oxy hoá khử, phần được đánh dấu về mặt chất đồng vị, đầu đò sinh lý, nhóm lân tinh, nhóm quang hoá, nhóm đậm đặc điện tử, nhóm từ tính, nhóm xen giữa, nhóm mang màu, chất truyền năng lượng, chất có hoạt tính về mặt sinh học, chất có thể phát hiện và tổ hợp bất kỳ trong số chúng).

Chất đánh dấu sơ cấp, như chất đồng vị phóng xạ (ví dụ, triti, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{14}C, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, hoặc ^{131}I), tag khối là các đồng vị ổn định (ví dụ, ^{13}C, ^{2}H, ^{17}O, ^{18}O, ^{15}N, ^{19}F, và ^{127}I), chất đồng vị phát ra positron (ví dụ, ^{11}C, ^{18}F, ^{13}N, ^{124}I, và ^{15}O), và chất đánh dấu huỳnh quang, mà là nhóm thông báo phát ra tín hiệu mà có thể được phát hiện mà không cần có các cải biến khác. Các phần có thể phát hiện được phân tích bằng các phương pháp. Các phương pháp lấy làm ví dụ là huỳnh quang, chụp X quang phát ra positron, tạo hình ảnh y khoa SPECT, phát quang hoá học, cộng hưởng quay điện tử, quang phổ hấp thụ tia cực tím/có thể nhìn thấy, phép đo phổ khối, cộng hưởng từ hạt nhân, cộng hưởng từ, phép đo dòng tế bào, hình X quang, đếm nhấp nháy, tạo ảnh phospho và các phương pháp điện hoá học.

Thuật ngữ "chất đánh dấu thứ cấp" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các phần như biotin và các kháng nguyên protein khác nhau mà đòi hỏi sự có mặt của hợp chất trung gian thứ hai để tạo ra tín hiệu có thể phát hiện. Đối với biotin, hợp chất trung gian thứ cấp bao gồm thể tiếp hợp streptavidin-enzym. Đối với chất đánh dấu kháng nguyên, hợp chất trung gian thứ cấp bao gồm thể tiếp hợp kháng thể-enzym. Một số nhóm huỳnh quang có tác dụng như chất đánh dấu thứ cấp bởi vì chúng truyền năng

lượng vào nhóm khác trong quy trình truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang không bức xạ (FRET), và nhóm thứ hai tạo ra tín hiệu được phát hiện.

Thuật ngữ "chất đánh dấu huỳnh quang", "thuốc nhuộm huỳnh quang", và "huỳnh quang" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các phần mà hấp thụ năng lượng ánh sáng ở bước sóng kích thích được xác định và phát ra năng lượng ánh sáng ở bước sóng khác nhau. Các ví dụ về chất đánh dấu huỳnh quang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: thuốc nhuộm Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 và Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY dyes (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxyrhodamin 6G, carboxy-X-rhodamin (ROX), xanh Cascade, vàng Cascade, Coumarin 343, thuốc nhuộm xyanin (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansyl, Dapoxyl, Dialkylaminocoumarin, 4',5'-Diclo-2',7'-dimetoxy-fluorescein, DM-NERF, Eosin, Erythrosin, Fluorescein, FAM, Hydroxycoumarin, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamin rhodamin B, xanh Marina, Metoxycoumarin, Naphthofluorescein, Oregon Green 488, Oregon Green 500, xanh Oregon 514, xanh đại dương, PyMPO, Pyrene, Rhodamin B, Rhodamin 6G, xanh Rhodamin, đỏ Rhodamin, xanh Rhodol, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfon-fluorescein, Tetrametyl-rhodamin (TMR), Carboxytetrametylrhodamin (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-Carboxyfluorescein, 2,7-Diclofluorescein, N,N-Bis(2,4,6-trimetylphenyl)-3,4:9,10-perylenebis(dicarboximit, HPTS, Etyl Eosin, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclofluorescein, rhodamin 110, rhodamin 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Natri Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, flo-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, xanh quang phổ, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (sau hoạt hoá), WEGFP (sau hoạt hoá), FlASH-CCXXCC, monome xanh Azami, xanh Azami, protein huỳnh quang xanh (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), xanh Kaede, 7-Benzylamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, Doxorubicin, Lumio Green, và SuperGlo GFP.

Thuật ngữ "tag khối" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ phần bất kỳ mà có khả năng được phát hiện một cách đơn nhất bởi khối lượng của nó bằng cách sử dụng các kỹ thuật phát hiện phép đo phổ khối (MS). Các ví dụ về các tag khối

bao gồm tag giả phóng bản khởi điện như axit N-[3-[4'-[(p-Metoxytetraflobenzyl)oxy]phenyl]-3-metylglyceronyl]isonipecotic, 4'-[2,3,5,6-Tetraflo-4-(pentaflophenoxyl)]metyl axetophenon và các dẫn xuất của chúng. Việc tổng hợp và sử dụng các tag khối này được mô tả trong các patent Mỹ số 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, và 5,650,270. Các ví dụ khác về tag khối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nucleotit, dideoxynucleotit, oligonucleotit có chiều dài khác nhau và dược phẩm gốc, oligopeptit, oligosacarit và các polyme tổng hợp khác có chiều dài khác nhau và dược phẩm monome. Nhiều phân tử hữu cơ lớn, cả trung hoà và mang điện tích (phân tử sinh học hoặc hợp chất tổng hợp) có khoảng khối lượng thích hợp (từ 100 đến 2000 Daltons) cũng được sử dụng như tag khối. Các đồng vị ổn định (ví dụ, ^{13}C, ^{2}H, ^{17}O, ^{18}O, và ^{15}N) cũng được sử dụng như tag khối.

Thuật ngữ "nhóm hoá huỳnh quang," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm mà phát ra ánh sáng là kết quả của phản ứng hoá học mà không cần bổ sung nhiệt. Bằng cách ví dụ, luminol (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazindion) phản ứng với chất oxy hoá tương tự hyđro peroxit (H_2O_2) với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại để tạo ra sản phẩm ở trạng thái kích thích (3-aminophthalat, 3-APA).

Thuật ngữ "nhóm mang màu," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phân tử mà hấp thụ ánh sáng có bước sóng nhìn thấy được, bước sóng tia cực tím hoặc bước sóng tia hồng ngoại.

Thuật ngữ "thuốc nhuộm," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chất tạo màu có thể hoà tan mà chứa nhóm mang màu.

Thuật ngữ "nhóm đậm đặc điện tử," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm mà phân bố điện tử khi được chiếu xạ bằng chùm điện tử. Các nhóm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni molybdat, bismut subnitrat, cadmi iodua, carbohydrazit, sắt clorua hexahydrat, hexametylen tetramin, indi triclorua khan, lanthan nitrat, chì axetat trihydrat, chì xitrat trihydrat, chì nitrat, axit periodic, axit phosphomolybdic, axit phosphotungstic, kali ferixyanua, kali feroxyanua, đỏ rutheni, bạc nitrat, bạc proteinat (Ag Assay: 8.0-8.5%) "Strong", bạc tetraphenylporphin (S-TPPS), natri cloaurat, natri tungstat, thali nitrat, thiosemicarbazit (TSC), uranyl axetat, uranyl nitrat và vanadyl sulfat.

Thuật ngữ "chất truyền năng lượng," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phân tử mà cho nhận năng lượng từ phân tử khác. Chỉ bằng cách ví dụ, việc truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (FRET) là quy trình ghép cặp lưỡng cực-

lưỡng cực mà năng lượng ở trạng thái kích thích của phân tử cho huỳnh quang được truyền theo cách không bức xạ vào phân tử nhận không ở trạng thái kích thích mà sau đó phát ra huỳnh quang năng lượng cho ở bước sóng dài hơn.

Thuật ngữ "phần hợp nhất nguyên tử nặng," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm mà hợp nhất ion của nguyên tử mà thường nặng hơn cacbon. Theo một số phương án, các ion hoặc nguyên tử này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic, vônfram, vàng, chì và urani.

Thuật ngữ "chất đánh dấu quang ái lực," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chất đánh dấu với nhóm, mà khi phơi trần với ánh sáng, tạo thành liên kết với phân tử mà chất đánh dấu có ái lực.

Thuật ngữ "phần lồng quang," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm mà, khi chiếu ở bước sóng nhất định, gắn kết theo cách cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị các ion hoặc phân tử khác.

Thuật ngữ "phần quang đồng phân hoá," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm trong đó khi chiếu với ánh sáng thay đổi từ một dạng chất đồng phân sang dạng chất đồng phân khác.

Thuật ngữ "phần phóng xạ," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm nhân của nó theo cách tự ý phát ra bức xạ hạt nhân, như hạt alpha, beta, hoặc gama; trong đó, hạt alpha là hạt nhân heli, hạt beta là điện tử và hạt gama là photon năng lượng ở mức cao.

Thuật ngữ "chất đánh dấu quay," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các phân tử mà chứa nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thể hiện việc quay điện tử không ghép cặp (nghĩa là nhóm thuận từ ổn định) mà theo một số phương án được phát hiện bằng quang phổ cộng hưởng quay điện tử và theo các phương án khác được gắn vào phân tử khác. Các phân tử đánh dấu quay bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc nitryl và nitroxit và theo một số phương án là các chất đánh dấu quay đơn hoặc chất đánh dấu quay đôi.

Thuật ngữ "chấm lượng tử," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tinh thể nano bán dẫn dạng keo mà theo một số phương án được phát hiện trong gần tia hồng ngoại và có năng lượng lượng tử rất cao (nghĩa là, rất sáng khi chiếu vừa phải).

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng phần có thể phát hiện được gắn vào hợp chất đã nêu qua phần tử thế thích hợp. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phần tử thế thích hợp" dùng để chỉ phần mà có khả năng gắn kết cộng hoá

trị với phần có thể phát hiện. Các phần này là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và bao gồm các nhóm chứa, ví dụ, phần carboxylat, phần amino, phần thiol hoặc phần hydroxyl, để đặt tên nhưng không nhiều. Sẽ được đánh giá cao rằng các phần này được gắn một cách trực tiếp vào hợp chất đã nêu hoặc qua phần kết nối, như mạch hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa hoá trị hai.

Theo một số phương án, phần có thể phát hiện được gắn vào hợp chất đã nêu qua đặc tính hoá học lách tách. Theo một số phương án, các phần này được gắn qua việc bổ sung vòng 1,3 của azit với alkyn, tuỳ ý với sự có mặt của chất xúc tác đồng. Các phương pháp sử dụng đặc tính hoá học lách tách là đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm các đặc tính được mô tả bởi Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 và Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57. Theo một số phương án, phần chất ức chế sẵn có lách tách được đề xuất và được cho phản ứng với phần -T-R^t sẵn có lách tách. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sẵn có lách tách" dùng để chỉ phần chứa azit hoặc alkyn để sử dụng trong phản ứng hoá học lách tách. Theo một số phương án, phần chất ức chế sẵn có lách tách bao gồm azit. Theo một số phương án, phần -T-R^t sẵn có lách tách bao gồm xyclooctyn mạch thẳng để srw dụng trong phản ứng hoá học lách tách không chứa đồng (ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong ấn phẩm: Baskin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007, 104, 16793-16797).

Theo một số phương án, phần có thể phát hiện, R^t, được chọn từ chất đánh dấu, thuốc nhuộm, chất quang liên kết ngang, hợp chất độc tế bào, dược chất, chất đánh dấu ái lực, chất đánh dấu quang ái lực, hợp chất phản ứng, kháng thể hoặc mảnh kháng thể, vật liệu sinh học, hạt nano, chất đánh dấu quay, huỳnh quang, phần chứa kim loại, phần phóng xạ, (các) chấm lượng tử, nhóm chức mới, nhóm mà tương tác theo cách cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị với các phân tử khác, phần lồng quang, phần có thể kích thích bức xạ quang hoá, phối tử, phần quang đồng phân hoá, biotin, chất tương tự biotin (ví dụ, biotin sulfoxit), phần hợp nhất nguyên tử nặng, nhóm có thể tách về mặt hoá học, nhóm quang tách, chất có hoạt tính oxy hoá khử, phần được đánh dấu về mặt đồng vị, đầu dò sinh lý, nhóm lân tinh, nhóm hoá huỳnh quang, nhóm đậm đặc điện tử, nhóm từ tính, nhóm xen giữa, nhóm mang màu, chất truyền năng lượng, chất có hoạt tính về mặt sinh học, chất đánh dấu có thể phát hiện hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, R^t là biotin hoặc chất tương tự của nó. Theo một số phương án, R^t là biotin. Theo một số phương án khác, R^t là biotin sulfoxit.

Theo phương án khác, R^t là huỳnh quang. Theo phương án khác, huỳnh quang được chọn từ thuốc nhuộm Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor

532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 và Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY dyes (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxyrhodamin 6G, carboxy-X-rhodamin (ROX), xanh Cascade, vàng Cascade, Coumarin 343, thuốc nhuộm xyanin (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansyl, Dapoxyl, Dialkylaminocoumarin, 4',5'-Diclo-2',7'-dimetoxy-fluorescein, DM-NERF, Eosin, Erythrosin, Fluorescein, FAM, Hydroxycoumarin, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamin rhodamin B, xanh Marina, Metoxycoumarin, Naphthofluorescein, xanh Oregon 488, xanh Oregon 500, xanh Oregon 514, xanh Pacific, PyMPO, Pyrene, Rhodamin B, Rhodamin 6G, xanh Rhodamin, đỏ Rhodamin, xanh Rhodol, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfon-fluorescein, Tetrametyl-rhodamin (TMR), Carboxytetrametylrhodamin (TAMRA), đỏ Texas, đỏ Texas-X, 5(6)-Carboxyfluorescein, 2,7-Diclofluorescein, N,N-Bis(2,4,6-trimetylphenyl)-3,4:9,10-perylenbis(dicarboximit, HPTS, Etyl Eosin, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclofluorescein, rhodamin 110, rhodamin 123, YO-PRO-1, xanh SYTOX, xanh Natri, xanh SYBR I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, flo-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, xanh Dragon, EvaGreen, xanh Surf EX, xanh phổ, NeuroTrace 500525, NBD-X, xanh MitoTracker FM, xanh LysoTracker DND-26, CBQCA, PA-GFP (sau hoạt hoá), WEGFP (sau hoạt hoá), FlASH-CCXXCC, xanh monome Azami, xanh Azami, xanh huỳnh quang protein (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), xanh Kaede, 7-Benzylamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, Doxorubicin, xanh Lumio hoặc SuperGlo GFP.

Như được mô tả chung trên đây, hợp chất đầu dò được đề xuất bao gồm phần kết nối, -T-, mà gắn chất ức chế không thuận nghịch vào phần có thể phát hiện. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kết nối" hoặc "phần kết nối" dùng để chỉ chất đệm hoá học hoá trị hai bất kỳ. Các phần kết nối lấy làm ví dụ là liên kết cộng hoá trị, polyme, polyme có thể hoà tan trong nước, alkyl được thế tuỳ ý, heteroalkyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkyl được thế tuỳ ý, xycloalkyl được thế tuỳ ý, heteroxyclyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkylalkyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkylalkenyl được thế tuỳ ý, aryl được thế tuỳ ý, heteroaryl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkylalkenylalkyl được thế tuỳ ý, phần amit được thế tuỳ ý, phần ete, phần keton, phần este, phần carbamat được thế tuỳ ý, phần hydrazon được thế tuỳ ý, phần hydrazin được thế tuỳ ý, phần oxim được thế tuỳ

ý, phần disulfua, phần imin được thế tuỳ ý, phần sulfonamit được thế tuỳ ý, phần sulfon, phần sulfoxit, phần thioete hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, phần kết nối, -T^1-, được chọn từ liên kết cộng hoá trị, polyme, polyme có thể hoà tan trong nước, alkyl được thế tuỳ ý, heteroalkyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkyl được thế tuỳ ý, xycloalkyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkylalkyl được thế tuỳ ý, heteroxycloalkylalkenyl được thế tuỳ ý, aryl được thế tuỳ ý, heteroaryl được thế tuỳ ý và heteroxycloalkylalkenylalkyl được thế tuỳ ý. Theo một số phương án, phần kết nối là dị vòng được thế tuỳ ý. Theo các phương án khác, dị vòng được chọn từ aziridin, oxiran, episulfua, azetidin, oxetan, pyrrolin, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen, pyroliđin, pyrazol, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxiren, thiazol, isothiazol, dithiolan, furan, thiophen, piperiđin, tetrahyđropyran, thian, pyriđin, pyran, thiapyran, pyriđazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, oxazin, thiazin, dithian và dioxan. Theo một số phương án, dị vòng là piperazin. Theo phương án khác, phần kết nối tuỳ ý được thế bằng halogen, -CN, -OH, -NO_2, alkyl, S(O), và $S(O)_2$. Theo các phương án khác, polyme có thể hoà tan trong nước là nhóm PEG.

Theo các phương án khác, phần kết nối tạo ra sự tách trong không gian đủ giữa phần có thể phát hiện và phần ức chế protein kinaza. Theo phương án khác, phần kết nối là ổn định. Theo phương án khác nữa, phần kết nối hầu như không tác động đến sự đáp ứng của phần có thể phát hiện. Theo các phương án khác, phần kết nối có độ ổn định hoá học với hợp chất đầu dò. Theo phương án khác, phần kết nối tạo ra độ tan đủ đối với hợp chất đầu dò.

Theo một số phương án, phần kết nối, -T^1-, như polyme có thể hoà tan trong nước được ghép cặp ở một đầu đối với chất ức chế thuận nghịch và đối với phần có thể phát hiện, R^t, ở đầu còn lại. Theo các phương án khác, polyme có thể hoà tan trong nước được ghép cặp qua nhóm chức hoặc phần tử thế của chất ức chế thuận nghịch được đề xuất. Theo phương án khác, polyme có thể hoà tan trong nước được ghép cặp qua nhóm chức hoặc phần tử thế của phần báo cáo.

Theo một số phương án, các ví dụ về polyme ưa nước, để sử dụng trong phần kết nối -T^1-, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: polyalkyl ete và chất tương tự đậy nắp alkoxy của nó (ví dụ, polyoxyetylen glycol, polyoxyetylen/propylen glycol, và chất tương tự đậy nắp metoxy hoặc etoxy của nó, polyoxyetylen glycol, nhóm sau cũng đã được biết đến như polyetylen glycol hoặc PEG); polyvinylpyrrolidon; polyvinylalkyl ete; polyoxazolin, polyalkyl oxazolin và polyhydroxyalkyl oxazolin; polyacrylamit, polyalkyl acrylamit và polyhydroxyalkyl acrylamit (ví dụ,

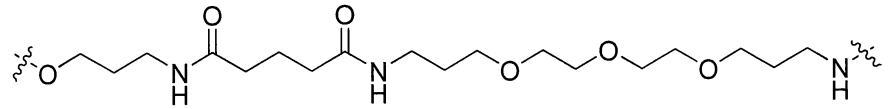
polyhydroxypropylmethacrylamit và các dẫn xuất của nó); polyhydroxyalkyl acrylat; axit polysialic và chất tương tự của nó, trình tự peptit ưa nước; polysacarit và các dẫn xuất của chúng, bao gồm dextran và dẫn xuất dextran, ví dụ, carboxymetyldextran, dextran sulfat, aminodextran; xenluloza và dẫn xuất của nó, ví dụ, carboxymetyl xenluloza, hydroxyalkyl xenluloza; chitin và dẫn xuất của nó, ví dụ, chitosan, suxinyl chitosan, carboxymetylchitin, carboxymetylchitosan; axit hyaluronic và các dẫn xuất của nó; tinh bột; alginat; chondroitin sulfat; albumin; pululan và carboxymetyl pululan; axit polyamin và dẫn xuất của nó, ví dụ, axit polyglutamic, polylysin, axit polyaspartic, polyaspartamit; copolyme maleic anhydrua như: copolyme styren maleic anhydrua, divinyletyl ete maleic anhydrua; rượu polyvinylic; copolyme của chúng, terpolyme của chúng, hỗn hợp chứa chúng và dẫn xuất của các chất được kể đến trên đây. Theo các phương án khác, polyme có thể hoà tan trong nước là dạng cấu trúc bất kỳ. Các dạng lấy làm ví dụ là mạch thẳng, hình chữ chi hoặc mạch nhánh. Theo phương án khác, các dẫn xuất polyme đa chức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyme mạch thẳng có hai đầu cuối, mỗi đầu cuối được gắn kết với nhóm chức mà là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một số phương án, polyme trong nước bao gồm phần poly(etylen glycol). Theo phương án khác, trọng lượng phân tử của polyme là nằm trong khoảng rộng. Các khoảng lấy làm ví dụ nằm trong khoảng từ 100 Da đến 100.000 Da hoặc lớn hơn. Theo phương án khác nữa, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 100Da đến khoảng 100.000Da, khoảng 100.000Da, khoảng 95.000Da, khoảng 90.000Da, khoảng 85.000Da, khoảng 80.000Da, khoảng 75.000Da, khoảng 70.000Da, khoảng 65.000Da, khoảng 60.000Da, khoảng 55.000Da, khoảng 50.000Da, khoảng 45.000Da, khoảng 40.000Da, khoảng 35.000Da, 30.000Da, khoảng 25.000Da, khoảng 20.000Da, khoảng 15.000Da, khoảng 10.000Da, khoảng 9.000Da, khoảng 8.000Da, khoảng 7.000Da, khoảng 6.000Da, khoảng 5.000Da, khoảng 4.000Da, khoảng 3.000Da, khoảng 2.000Da, khoảng 1.000Da, khoảng 900Da, khoảng 800Da, khoảng 700Da, khoảng 600Da, khoảng 500Da, khoảng 400Da, khoảng 300Da, khoảng 200Da, và khoảng 100Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 100 Da đến 50.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 100 Da đến 40.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 1.000 Da đến 40.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 5.000 Da đến 40.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của polyme nằm trong khoảng từ 10.000 Da và 40.000Da. Theo một số phương án, poly(etylen glycol) phân tử là polyme mạch nhánh. Theo phương án khác,

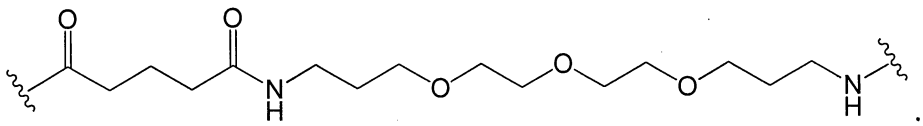
trọng lượng phân tử của PEG mạch nhánh là nằm trong khoảng từ 1.000 Da đến 100.000Da. Các khoảng lấy làm ví dụ bằng 100.000Da, khoảng 95.000Da, khoảng 90.000Da, khoảng 85.000Da, khoảng 80.000Da, khoảng 75.000Da, khoảng 70.000Da, khoảng 65.000Da, khoảng 60.000Da, khoảng 55.000Da, khoảng 50.000Da, khoảng 45.000Da, khoảng 40.000Da, khoảng 35.000Da, khoảng 30.000Da, khoảng 25.000Da, khoảng 20.000Da, khoảng 15.000Da, khoảng 10.000Da, khoảng 9.000Da, khoảng 8.000Da, khoảng 7.000Da, khoảng 6.000Da, khoảng 5.000Da, khoảng 4.000Da, khoảng 3.000Da, khoảng 2.000Da, và about 1.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của PEG mạch nhánh nằm trong khoảng từ 1.000 Da đến 50.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của PEG mạch nhánh là nằm trong khoảng từ 1.000 Da đến 40.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của PEG mạch nhánh là nằm trong khoảng từ 5.000 Da đến 40.000Da. Theo một số phương án, trọng lượng phân tử của PEG mạch nhánh là nằm trong khoảng từ 5.000 Da đến 20.000Da. Danh mục kể đến trên đây đối với các khung hầu như hoà tan trong nước là không phải cách thấu đáo và chỉ đơn thuần là minh hoạ và theo một số phương án, vật liệu polyme có lượng được mô tả trên đây là thích hợp để sử dụng trong các phương pháp và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng khi -T^1-R^t được gắn vào hợp chất có các công thức trong bản mô tả này qua nhóm R^2, thì phần kết nối thu được bao gồm nhóm R^2.

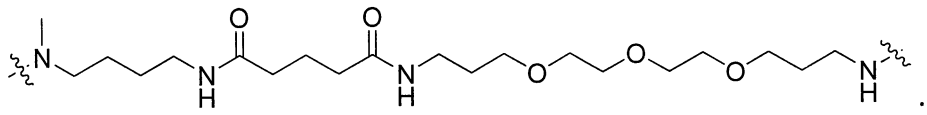
Theo một số phương án, phần kết nối, -T^1-, có một trong số các cấu trúc sau đây:



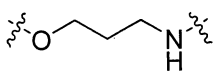
Theo một số phương án, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



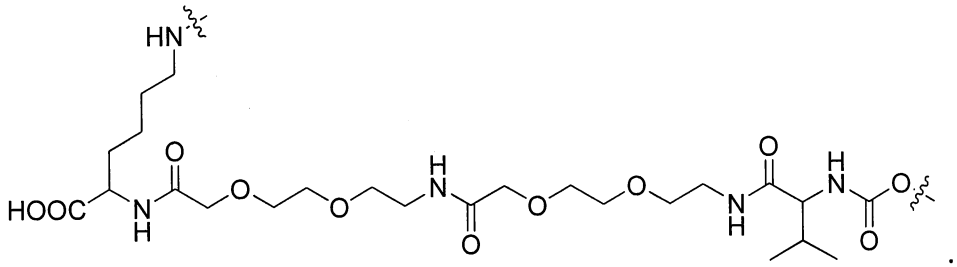
Theo một số phương án, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



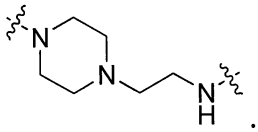
Theo các phương án khác, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



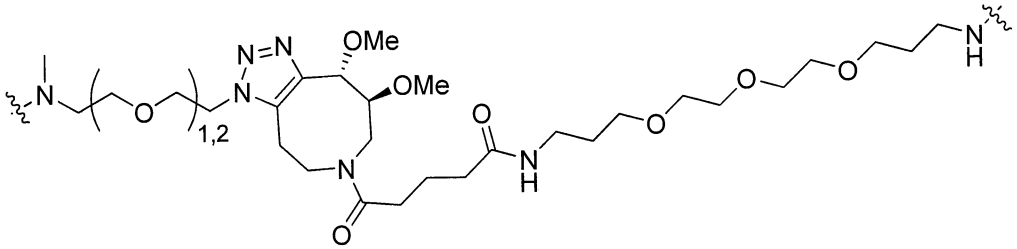
Theo một số phương án khác, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



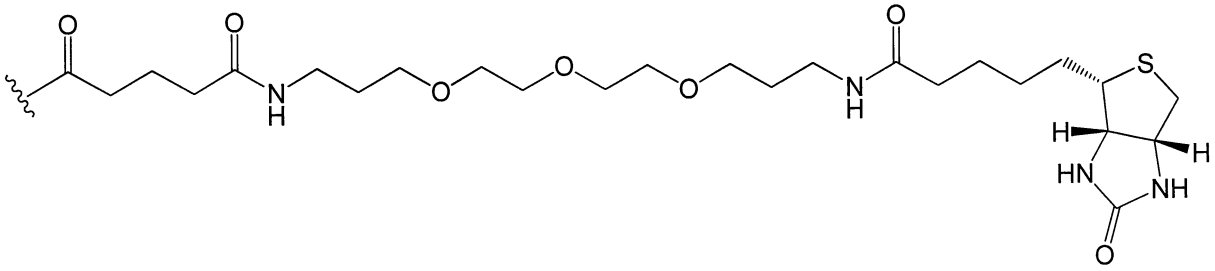
Theo các phương án khác nữa, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



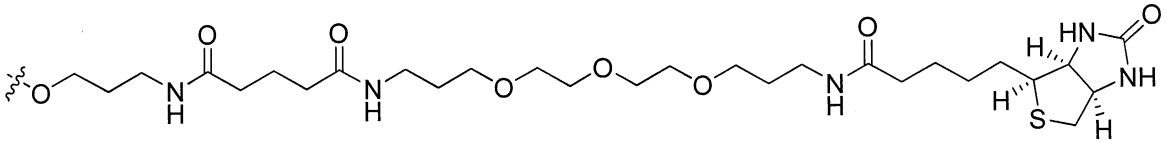
Theo một số phương án, phần kết nối, - T^1-, có cấu trúc sau đây:



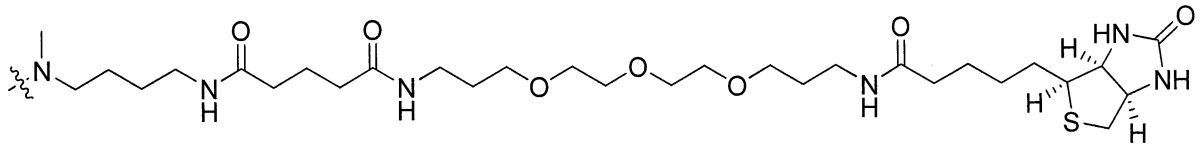
Theo một số phương án, - T^1-R^t có cấu trúc sau đây:



Theo một số phương án, - T^1-R^t có cấu trúc sau đây:

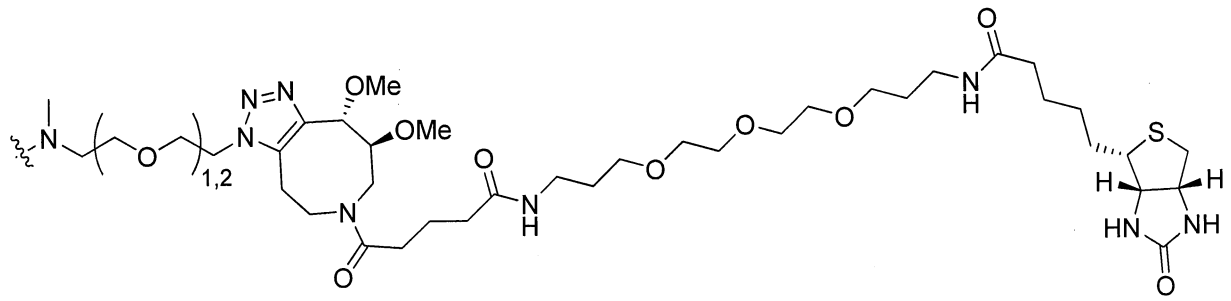


Theo các phương án khác, - T^1-R^t có cấu trúc sau đây:



.

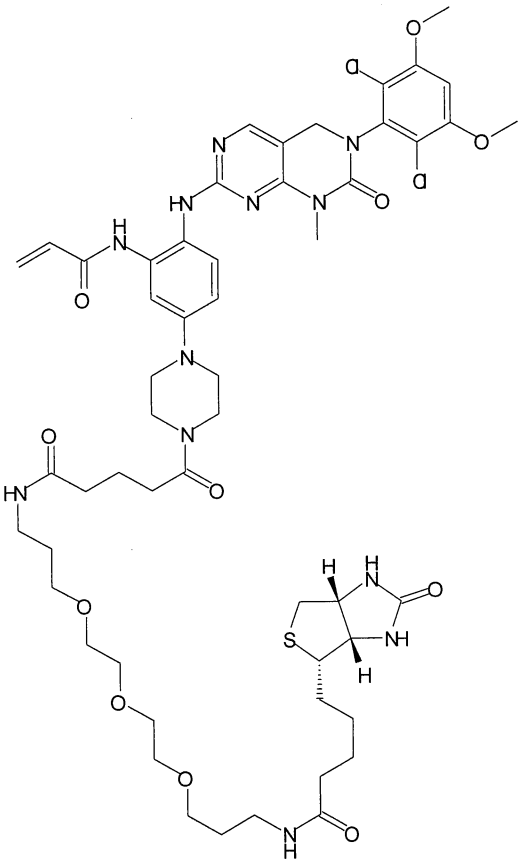
Theo một số phương án, - T^1-R^t có cấu trúc sau đây:



.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò có công thức **I-t** thu được từ hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò có một trong số các cấu trúc sau đây:



I-127

Sẽ được đánh giá cao rằng nhiều thuốc thử -T^1-R^t là có bán sẵn trên thị trường. Ví dụ, các thuốc thử biotinyl hoá khác nhau là sẵn có từ, ví dụ, ấn phẩm: Thermo Scientific có chiều dài phần kết nối khác nhau. Các thuốc thử này bao gồm NHS-PEG_4-Biotin và NHS-PEG_{12}-Biotin.

Theo một số phương án, cấu trúc đầu dò tương tự với các cấu trúc được minh hoạ trên đây được tạo ra bằng cách sử dụng các phần ức chế sẵn có lách tách và các phần -T^1-R^t sẵn có lách tách, như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò được đề xuất cải biến theo cách cộng hoá trị cấu hình được phosphoryl hoá của protein kinaza. Theo một khía cạnh, cấu hình được phosphoryl hoá của protein kinaza là dạng hoạt tính hoặc bất hoạt của protein kinaza. Theo một số phương án, cấu hình được phosphoryl hoá của protein kinaza là dạng hoạt tính của kinaza. Theo một số phương án, hợp chất đầu dò là có thể thấm tế bào.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp xác định sự chiếm giữ protein kinaza bởi chất ức chế thuận nghịch đã nêu (nghĩa là, hợp chất có bất kỳ trong số các công thức được thể hiện trong bản mô tả này) ở người bệnh, bao gồm việc đề xuất một hoặc nhiều mô, loại tế bào hoặc dịch tan của chúng, thu được từ người bệnh được dùng ít nhất một liều hợp chất của chất ức chế thuận nghịch này, cho mô, loại tế bào hoặc dịch tan của chúng tiếp xúc với hợp chất đầu dò (nghĩa là, hợp chất có công thức **I-t**) để cải biến cộng hoá trị ít nhất một protein kinaza có mặt trong dịch tan này và đo lượng protein kinaza được cải biến cộng hoá trị bởi hợp chất đầu dò để xác định sự chiếm giữ của protein kinaza này bởi hợp chất như so với sự chiếm giữ của protein kinaza bởi hợp chất đầu dò. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước điều chỉnh liều của hợp chất có công thức có mặt trong bản mô tả này để làm gia tăng sự chiếm giữ của protein kinaza. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước điều chỉnh liều của hợp chất có công thức được thể hiện trong bản mô tả này để làm giảm sự chiếm giữ của protein kinaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự chiếm giữ" hoặc "chiếm giữ" dùng để chỉ phạm vi mà protein kinaza được cải biến bởi hợp chất ức chế cộng hoá trị đã nêu. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng có thể mong muốn dùng liều thấp nhất có thể thực hiện được để đạt được sự chiếm giữ hữu hiệu mong muốn của protein kinaza.

Theo một số phương án, protein kinaza được cải biến là FGFR4.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò bao gồm chất ức chế không thuận nghịch mà sự chiếm giữ được xác định.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đánh giá hiệu quả của chất ức chế được đề xuất ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú dùng chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất, dùng hợp chất đầu dò được đề xuất cho mô hoặc tế bào được phân lập từ động vật có vú hoặc dịch tan của nó, đo hoạt tính của phần có thể phát hiện của hợp chất đầu dò, và so sánh hoạt tính của phần có thể phát hiện với tiêu chuẩn.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đánh giá dược động học của chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú dùng chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất, dùng hợp chất đầu dò được thể hiện trong bản mô tả này cho một hoặc nhiều loại tế bào hoặc dịch tan của nó, được phân lập từ động vật có vú và đo hoạt tính của phần có thể phát hiện của hợp chất đầu dò ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng chất ức chế.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đánh dấu *in vitro* của protein kinaza bao gồm bước cho protein kinaza này tiếp xúc với hợp chất đầu dò được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, bước tiếp xúc bao gồm việc ủ protein kinaza với hợp chất đầu dò được thể hiện trong bản mô tả này.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đánh dấu *in vitro* của protein kinaza bao gồm bước cho một hoặc nhiều tế bào hoặc mô hoặc dịch tan của nó, biểu hiện protein kinaza tiếp xúc với hợp chất đầu dò được mô tả trong bản mô tả này.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp phát hiện protein kinaza được đánh dấu, bao gồm việc tách protein, protein bao gồm protein kinaza được đánh dấu bởi hợp chất đầu dò được mô tả trong bản mô tả này, bằng việc điện di và phát hiện hợp chất đầu dò bằng huỳnh quang.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đánh giá dược động học của chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất *in vitro*, bao gồm việc ủ chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất với protein kinaza đích, thêm hợp chất đầu dò được thể hiện trong bản mô tả này vào protein kinaza đích và xác định lượng đích được cải biến bởi hợp chất đầu dò.

Theo một số phương án, hợp chất đầu dò được phát hiện bằng cách gắn kết với avidin, streptavidin, neutravidin, hoặc captavidin.

Theo một số phương án, đầu dò được phát hiện bởi thấm tách Western. Theo các phương án khác, đầu dò được phát hiện bởi ELISA. Theo một số phương án, đầu dò được phát hiện bởi phép đo dòng tế bào.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp tạo đầu dò kinom bằng chất ức chế không thuận nghịch, bao gồm việc ủ một hoặc nhiều loại tế bào hoặc dịch tan của nó, với hợp chất

đầu dò được biotinyl hoá để sinh ra protein được cải biến với phần biotin, tiêu hoá protein, bắt giữ với avidin hoặc chất tương tự của nó và thực hiện LC-MS-MS đa chiều để cải biến protein kinaza được cải biến bởi hợp chất đầu dò và vị trí viện dẫn của kinaza.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp đo sự tổng hợp protein trong tế bào, bao gồm việc ủ tế bào với chất ức chế không thuận nghịch của protein đích, tạo thành dịch tan của tế bào ở các thời điểm đặc hiệu và ủ dịch tan tế bào này với hợp chất đầu dò của sáng chế để đo diện mạo của protein tự do trong khoảng thời gian kéo dài.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp xác định chế độ dùng liều ở động vật có vú để tối đa hoá sự chiếm giữ của protein kinaza đích, bao gồm việc thử nghiệm một hoặc nhiều loại tế bào hoặc dịch tan của nó, được phân lập từ động vật có vú (thu được từ, ví dụ, tế bào nội biểu bì, tế bào B ngoại vi, dòng máu chung, hạch bạch huyết, mô ruột hoặc các mô khác) từ động vật có vú được dùng chất ức chế không thuận nghịch được đề xuất có bất kỳ trong số các công thức được thể hiện trong bản mô tả này, trong đó bước thử nghiệm bao gồm việc cho một hoặc nhiều mô, loại tế bào hoặc dịch tan của nó, tiếp xúc với hợp chất đầu dò được đề xuất và đo lượng protein kinaza được cải biến cộng hoá trị bởi hợp chất đầu dò.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, trong một số phương án lấy làm ví dụ, các hợp chất được tạo ra theo các quy trình chung sau đây. Sẽ được đánh giá cao rằng, mặc dù các phương pháp chung mô tả quy trình tổng hợp một số hợp chất của sáng chế, các quy trình chung sau đây và các phương pháp khác đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này, có thể được áp dụng cho tất cả các hợp chất và các nhóm phụ và các loại của mỗi trong số các hợp chất này, như được mô tả trong bản mô tả này.

Các số hợp chất được dùng trong các ví dụ dưới đây tương ứng với các số hợp chất được nêu trên đây.

Trong các ví dụ minh hoạ dưới đây, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ môi trường, nằm trong khoảng từ 18 đến 25°C trừ phi được chỉ định khác. Các dung dịch hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan hoặc natri sulat và sự bay hơi của dung môi được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay dưới áp suất giảm. Nói chung, thời gian của phản ứng được tiếp theo bởi TLC hoặc LCMS và thời gian phản ứng là đại diện. Hiệu suất thu được chỉ nhằm mục đích minh hoạ và không nhất thiết là các hợp chất mà có thể thu được bằng sự phát triển của quy trình tiêu hoá. Các dữ liệu ^{1}HNMR là các trị số delta đối với các proton chẩn đoán chính, đưa ra theo phần triệu (ppm) so với tetrametylsilan (TMS) hoặc dung môi dư. Quang

phổ ^{1}HNMR được xác định ở 400MHz. Tỷ lệ dung môi được đưa ra theo thể tích:thể tích (v/v). Các dữ liệu quang phổ khối (MS) được tạo ra trên hệ thống LCMS trong đó thành phần HPLC thường gồm có anAgilent hoặc Shimadzu LCMS-2020 Instrument và được chạy trên cột Sepax BR-C18 (4,6x50mm, 3um) hoặc tương tự, tách rửa bằng chất tách rửa axit (ví dụ, bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 95% nước/axetonitril với 0,1% axit formic hoặc axit trifloaxetic). Sắc ký là trong tia điện (ESI) dương tính, âm tính và/hoặc tia cực tím. Các trị số LCMS đối với m/z được đề xuất tổng thể và thông thường, chỉ có các ion mà cho biết khối lượng gốc là được báo cáo. Trừ phi được chỉ định khác, trị số được đưa ra là (M+H)+ hoặc $(M+1)^+$ đối với phương thức ion dương. HPLC điều chế được thực hiện trên silic oxit pha ngược C18 bằng cách sử dụng hỗn hợp có cực giảm làm chất tách rửa, ví dụ hỗn hợp có cực giảm gồm nước và axetonitril chứa 1% axit trifloaxetic. Các hợp chất trung gian được làm giàu chất đồng phân đối ảnh và các hợp chất cuối cùng được ký hiệu theo 'abs' và chất tương tự raxemic được ký hiệu theo 'rac'. Các sản phẩm và hợp chất trung gian được làm giàu chất đồng phân đối ảnh được đặc trưng bởi HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK AD-H (6x150mm, 5um) hoặc tương tự và thường có tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh $\geq$ 95:5. Trừ phi được chỉ định khác, các vật liệu khởi đầu là có bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các phương pháp đã được biết đến.

TFA; axit trifloaxetic
THF; tetrahyđrofuran;
DMF; N,N-dimetylformamit
EtOAc; etyl axetat
DCM; diclometan
DMSO; dimetylsulfoxit
DIPEA; N,N-diisopropyletylamin
TBAF; tetra-n-butylamonuim florua
DMAP; 4-dimetylaminopyriđin
NMO; N-metylmorpholin N-oxit
TBDPSCl: tert-butyl(clo)diphenylsilan
NMP; N-metyl-2-pyrrolidon
Ms; mesyl, metansulfonyl
SFC; sắc ký lỏng siêu tới hạn
er; tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh
h: giờ
min: phút

aq: trong nước

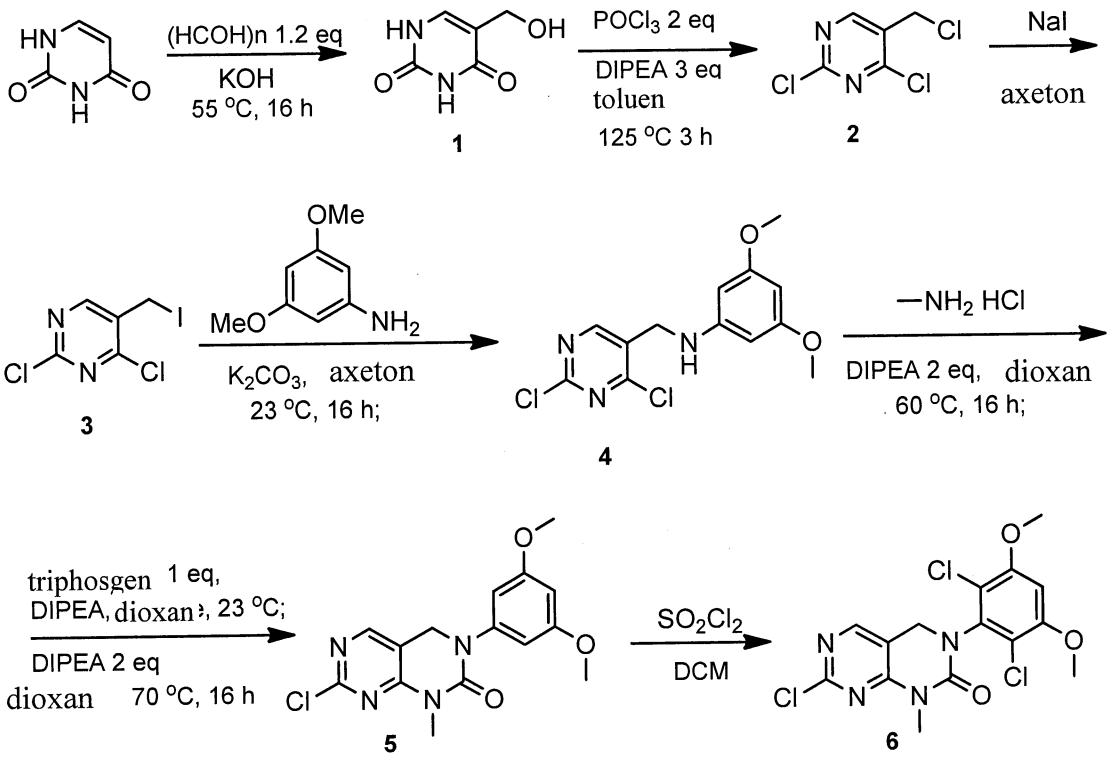
sat: bão hoà

PBS; nước muối đệm phosphat

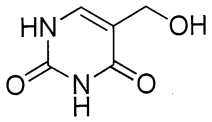
DTT; dithiothreitol

ATP; adenosin triphosphat

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất trung gian chung 6

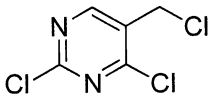


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



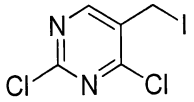
Nạp bình thót cổ ba cổ 1-L, được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học, với uracil (45,0g, 401mmol) và paraformaldehyt (14,5g, 483mmol). Thêm một phần dung dịch chứa kali hydroxit (0,5M, 600mL, 0,30mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 55°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp trong bể nước đá và điều chỉnh độ pH đến 6 bằng 12N HCl. Gom chất kết tủa thu được bằng việc lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (46,0g) là chất rắn màu trắng mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):δ 4,12 (d, 2H), 4,78 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



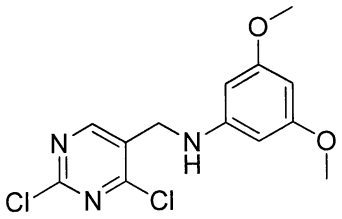
Nạp bình thót cổ ba cổ 500-mL được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học, với Hợp chất trung gian 1 (25,0g, 176mmol), toluen (30mL) và phospho oxyclorua (125mL). Thêm nhỏ giọt DIPEA(130mL) vào trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở hồi lưu qua đêm. Cô đặc dung dịch và rót một cách từ từ phần còn lại thu được vào 1,5M HCl lạnh (0°C) và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước, $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (32,0g) mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 4,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



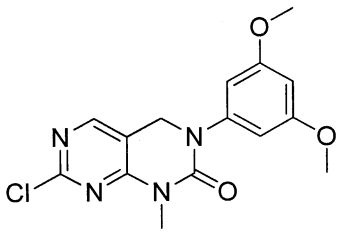
Nạp bình thót cổ ba cổ được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học 500-mL, với Hợp chất trung gian 2 (32,0g, 111mmol), axeton (150mL), NaI (26,5g, 177mmol). Cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút sau đó gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và lọc để loại bỏ chất rắn thu được. Cô đặc phần lọc để thu được 46,0g hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,39 (s, 2H), 8,60 (s, 1H).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



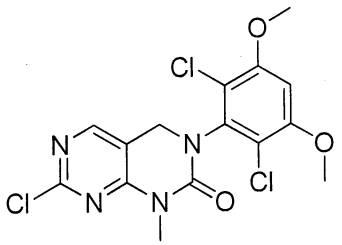
Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 3 (15,0g, 47,9mmol), 3,5-dimetoxyanilin (8,80g, 57,4mmol), và K_2CO_3 (14,4g, 104mmol) trong axeton (150mL) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm mát dung dịch trong bể nước đá và lọc để loại bỏ chất rắn thu được. Cô đặc phần lọc và nghiền phần còn lại bằng EtOH (100mL) sau đó khuấy ở 0°C trong 30 phút. Gom chất kết tủa bằng việc lọc và làm khô để thu được 9,40g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 314,2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 3,73 (s, 6H), 4,22 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,74 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 8,53 (s, 1H).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



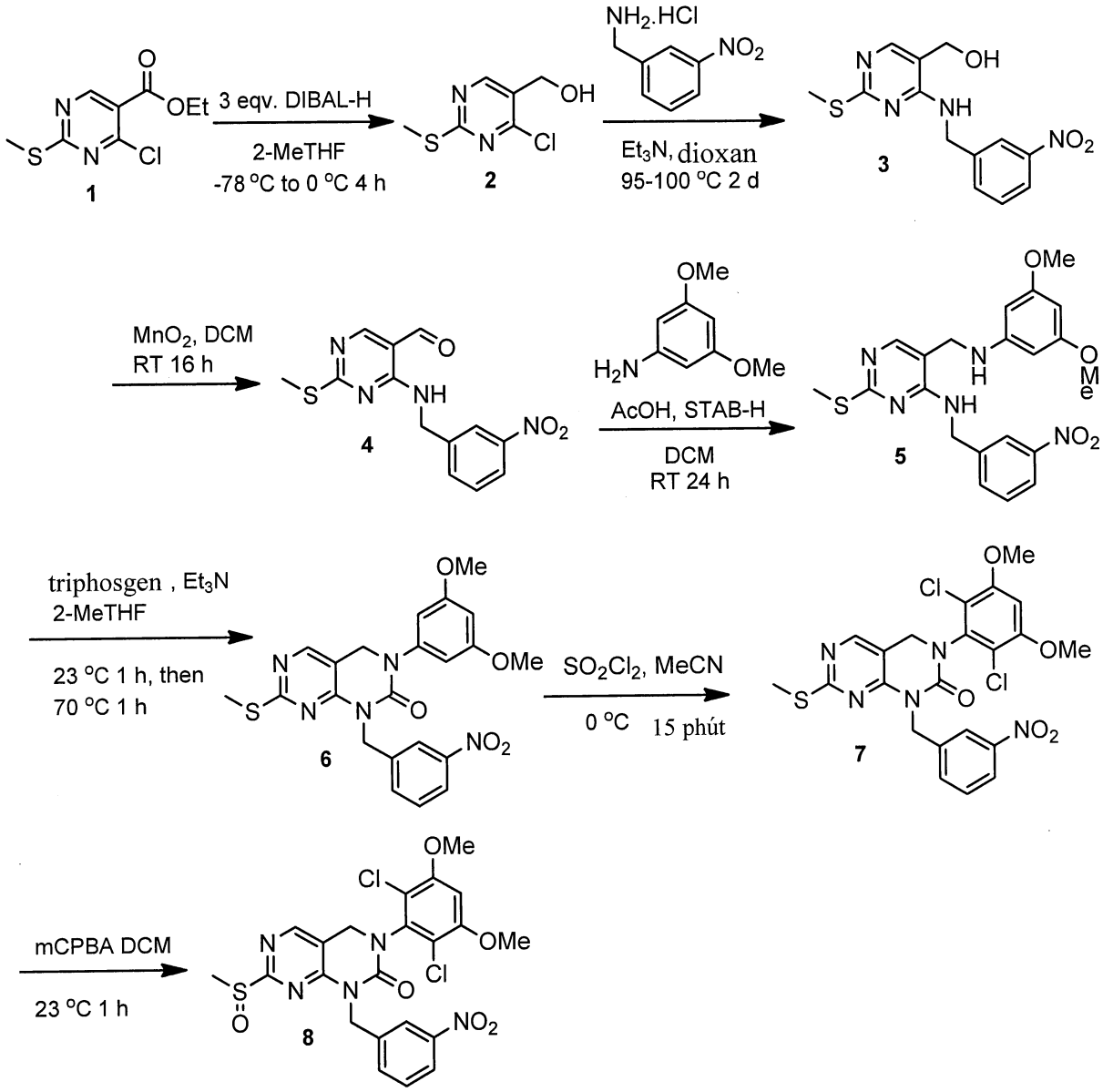
Khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (9,40g, 29,9mmol), DIPEA (9,60g, 74,3mmol), và $MeNH_2HCl$ (2,40g, 35,8mmol) trong dioxan (150mL) trong ống bọc kín ở 60°C qua đêm. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ môi trường. Thêm DIPEA (9,60g, 74,3mmol) vào tiếp theo thêm từ từ triphosgen (9,30g, 31,3mmol) trong dioxan (60mL) vào. Cho phép dung dịch khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Cô đặc dung dịch, thêm nước vào và cho phép hỗn hợp khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Gom chất rắn thu được bằng việc lọc sau đó hoà tan trong $MeOH/H_2O$(135mL/15mL) và gia nhiệt ở hồi lưu trong 10 phút sau đó, làm mát dung dịch trong bể nước đá và gom chất rắn thu được bằng việc lọc, rửa bằng $MeOH/H_2O$ lạnh (thể tích: 18/2) và làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,80g) mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 335,3 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 3,46 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

Bước 6: Hợp chất trung gian chung 6

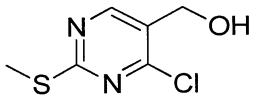


Làm mát dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (5,50g, 16,4mmol) trong DCM (150mL) đến 0°C và thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 (4,70g, 34,8mmol) trong DCM(20mL) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1 giờ sau đó rót vào trong $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 6,00g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 403,3 ($M+H^+$),^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 3,47 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất trung gian chung 8

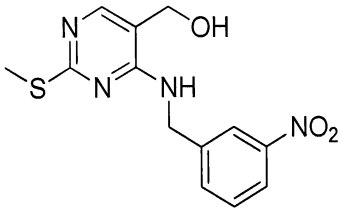


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



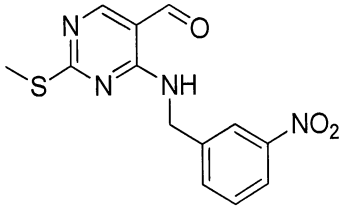
Hợp chất trung gian 2 được tạo ra theo các quy trình của tài liệu chuyên ngành từ Hợp chất trung gian 1 (EP2112150 A1, 2009).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



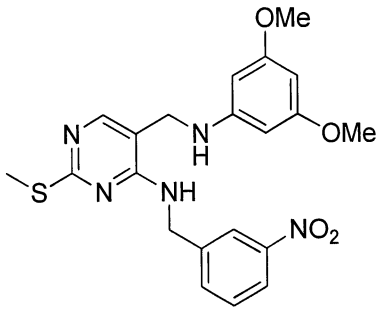
Thêm 3-nitrobenzylamin hydroclorua (2,49g, 13,2mmol) và trietylamin (5,22mL, 37,5mmol) vào huyền phù chứa Hợp chất trung gian 2 (2,10g, 11,0mmol) trong 140mL 1,4-dioxan. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 95°C trong 24 giờ. Thêm tiếp 3-nitrobenzylamin hydroclorua (208mg, 1,10mmol) và trietylamin (3,08mL, 22,1mmol) vào và khuấy phản ứng ở 100°C trong 17 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 50 đến 100% EtOAc trong heptan). Sau đó, nghiền phần còn lại thu được bằng EtOAc để thu được 2,05g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 307,0 ($M+H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 8,18 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,59 (2H, m), 5,11 (1H, t), 4,66 (2H, d), 4,35 (2H, d), 2,28 (3H, s).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



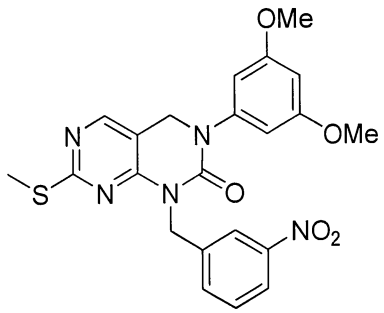
Thêm mangan oxit (8,02g, 53,5mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (2,10g, 6,69mmol) trong 140mL DCM và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng DCM và cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm để thu được 1,85g hợp chất nêu ở tiêu đề, mà được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 305,1 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 9,75 (1H, s), 9,08 (1H, br s), 8,38 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,52 (1H, t), 4,87 (2H, d), 2,48 (3H, s).

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



Thêm 3,5-dimetoxyanilin (229mg, 1,49mmol) và axit axetic (94,1µL, 1,64mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (500mg, 1,64mmol) trong 9mL DCM trong agon. Cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút trước khi thêm natri triaxetoxyborohydrua (2 × 238mg, 2,24mmol) trong 2 phần với khoảng thời gian 15 phút ở giữa. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ, thêm tiếp natri triacetoxyborohydrua (476mg, 2,24mmol) bên ngoài vào và khuấy hỗn hợp trong 6 giờ nữa. Làm ngừng phản ứng bằng 10mL 1M NaOH mà gây ra sự thoát khí mạnh mà sau đó khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Chiết lớp trong nước bằng DCM (× 3) và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 50% EtOAc trong heptan), mà thu được 591mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 442,1 $(M+H)^+$.

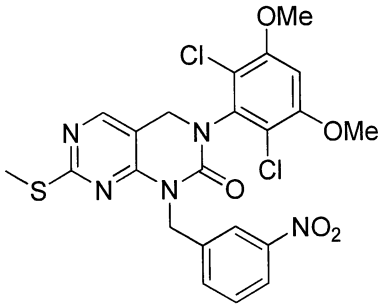
Bước 5: Hợp chất trung gian 6



Thêm triphosgen (437mg, 1,47mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian **5** (591mg, 1,34mmol) trong 6mL 2-MeTHF tiếp theo thêm từ từ trietylamin (578µL, 4,15mmol) vào trong agon. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó ở 70°C trong 1,5 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng 1:1 hỗn hợp gồm $NaHCO_3/H_2O$ trong nước bão hoà (12mL) và loại bỏ chất rắn thu được bằng việc lọc và rửa bằng EtOAc. Tách các lớp phần lọc và chiết lớp trong nước bằng EtOAc tiếp theo DCM. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Cho sản phẩm thô vào sắc ký khô nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 50 đến 70% EtOAc trong heptan). Sau đó nghiền phần còn lại thu được bằng Et_2O để thu được

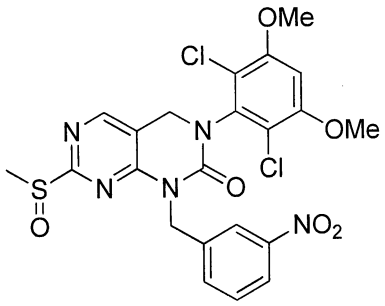
398mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 468,0 (ES+, $M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,34 (1H, s), 8,11 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,47 (1H, t), 6,47 (2H, d), 6,40 (1H, t), 5,38 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,77 (6H, s), 2,52 (3H, s).

Bước 6: Hợp chất trung gian 7



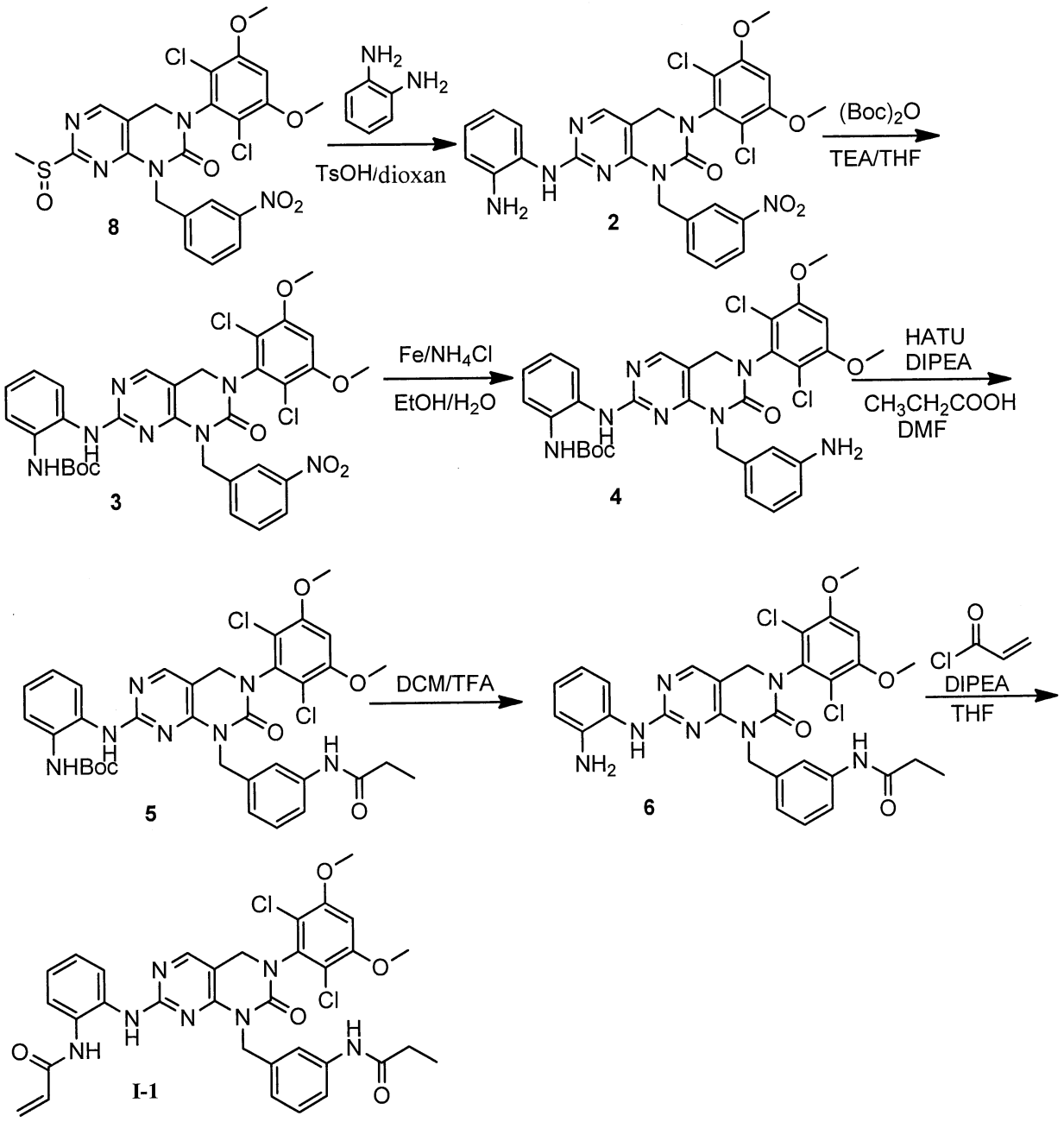
Thêm sulfuryl clorua (137µL, 1,69mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 6 (396mg, 0,847mmol) trong 7mL MeCN và 15mL DCM. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 15 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết lớp trong nước bằng DCM (×2). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được 452mg sản phẩm nêu ở tiêu đề mà được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 536,0 (H^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,32 (1H, s), 8,09 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,46 (1H, t), 6,61 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,94 (6H, s), 2,49 (3H, s).

Bước 7: Hợp chất trung gian 8

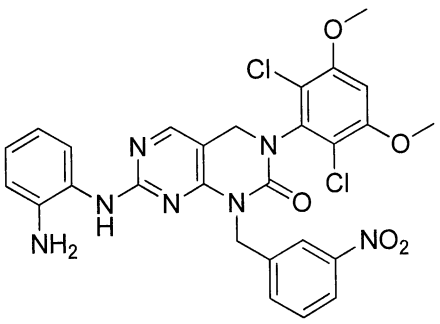


Thêm mCPBA (228mg, 0,925mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (451mg, 0,841mmol) trong 10mL DCM. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó làm ngừng bằng 6mL $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và 4mL 2M natri thiosulfat. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, sau đó pha loãng bằng H_2O và chiết lớp trong nước bằng DCM (×3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được 468mg sản phẩm nêu ở tiêu đề mà được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 552,0 $M+H^+$).

Ví dụ 3: Tổng hợp I-1

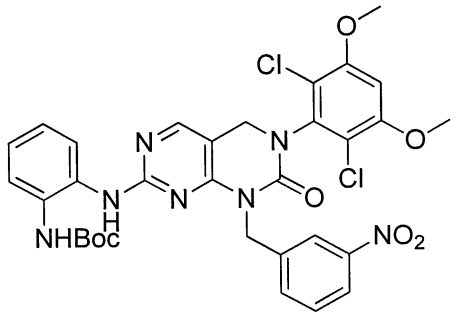


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



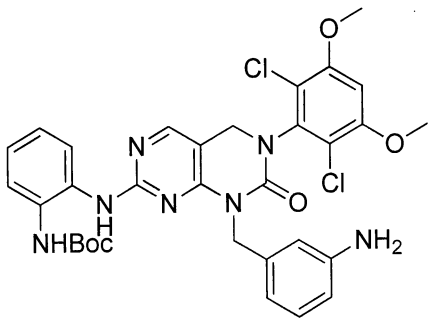
Thêm benzen-1,2-diamin (88,1mg, 0,82mmol) và axit *p*-toluen sulfonic (23,4mg, 0,14mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 từ ví dụ 2 (150mg, 0,27mmol), trong 1,4-dioxan (8mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100°C qua đêm trong nitơ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường, thêm nước vào và lọc huyền phù thu được để thu được 145mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 596,3 $(M+H)^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



Thêm trietylamin (98,0mg, 0,97mmol) và $(Boc)_2O$ (106mg, 0,48mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (145mg, 0,24mmol) trong THF (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường, thêm nước vào và chiết lớp trong nước bằng EtOAc (30 mL × 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (65% EtOAc/hexan) để thu được 121mg hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

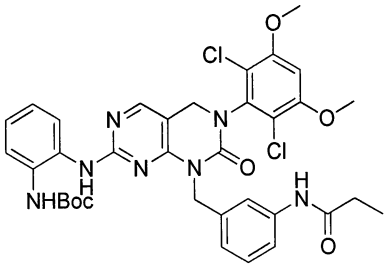
Bước 3: Hợp chất trung gian 4



Thêm bột sắt (54,0mg, 0,96mmol) và NH_4Cl (52mg, 0,96mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (112mg, 0,16mmol) trong etanol (8mL) và nước (4mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, lọc và cô đặc phần lọc. Thêm nước vào phần còn lại thu được và chiết lớp trong nước bằng EtOAc (30 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được 104,4mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử

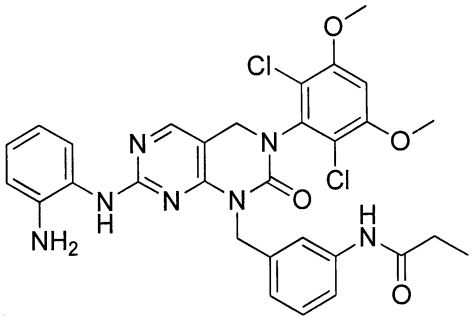
dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 666,4 $[M+H]^+$

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



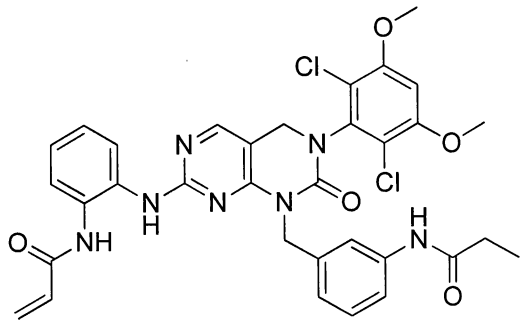
Làm mát hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 4 (98,6mg, 0,15mmol), axit propionic (16,4mg, 0,22mmol) và HATU (113mg, 0,30mmol) trong DMF (6mL) đến 0°C. Thêm DIPEA (57,3mg, 0,44mmol) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (60 mL × 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (3% MeOH/DCM) để thu được 74mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 722,4 $[M+H]^+$

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



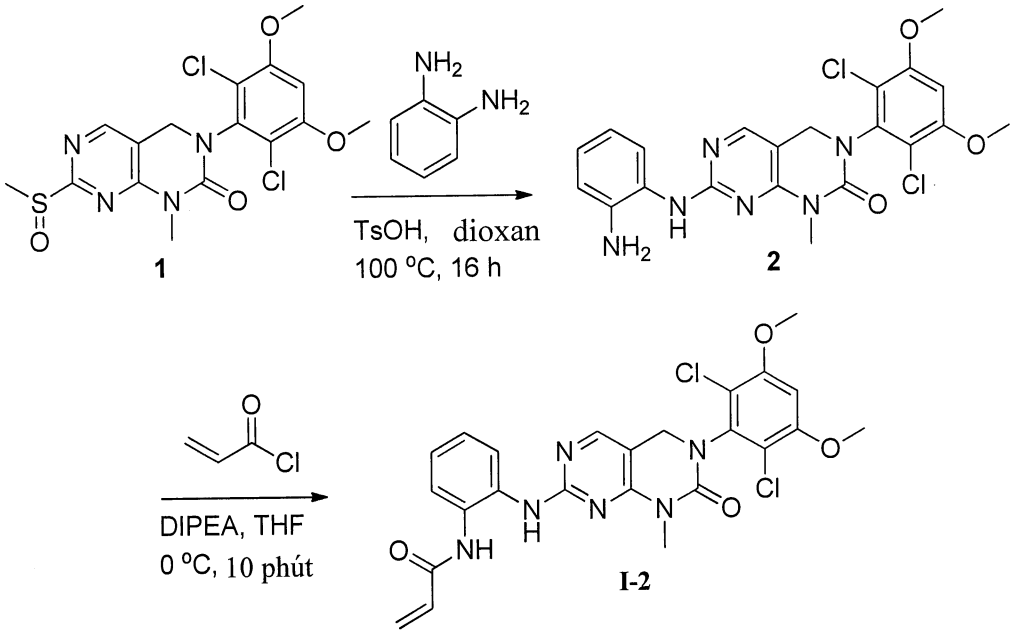
Thêm TFA (2mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (74,0mg, 0,10mmol) trong DCM (2mL) và cho phép khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ dung môi và thêm nước vào phần còn lại mà được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được 79mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 622,4 $[M+H]^+$

Bước 6: I-1



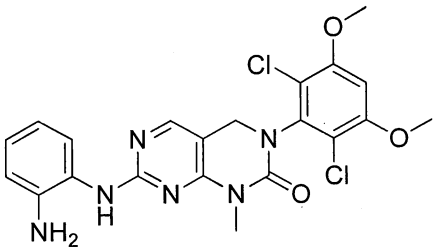
Thêm acryloyl clorua (13,8mg, 0,15mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 6 (79,0mg, 0,13mmol) và DIPEA (33,0mg, 0,25mmol) trong THF (3mL). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (5% MeOH/DCM) để thu được 34,3mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 676,4 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 1,08 (t, 3H), 2,29 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,60 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,68-5,83 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,40-6,56 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95-7,09 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Ví dụ 4: Tổng hợp I-2



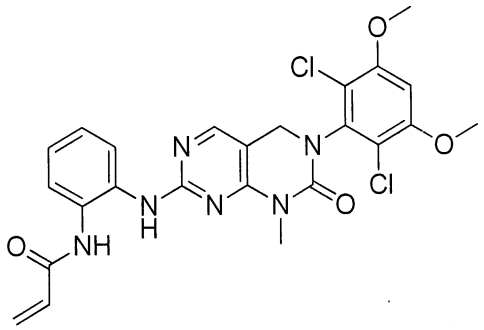
1 2 I-2

Bước 1: Hợp chất trung gian 2



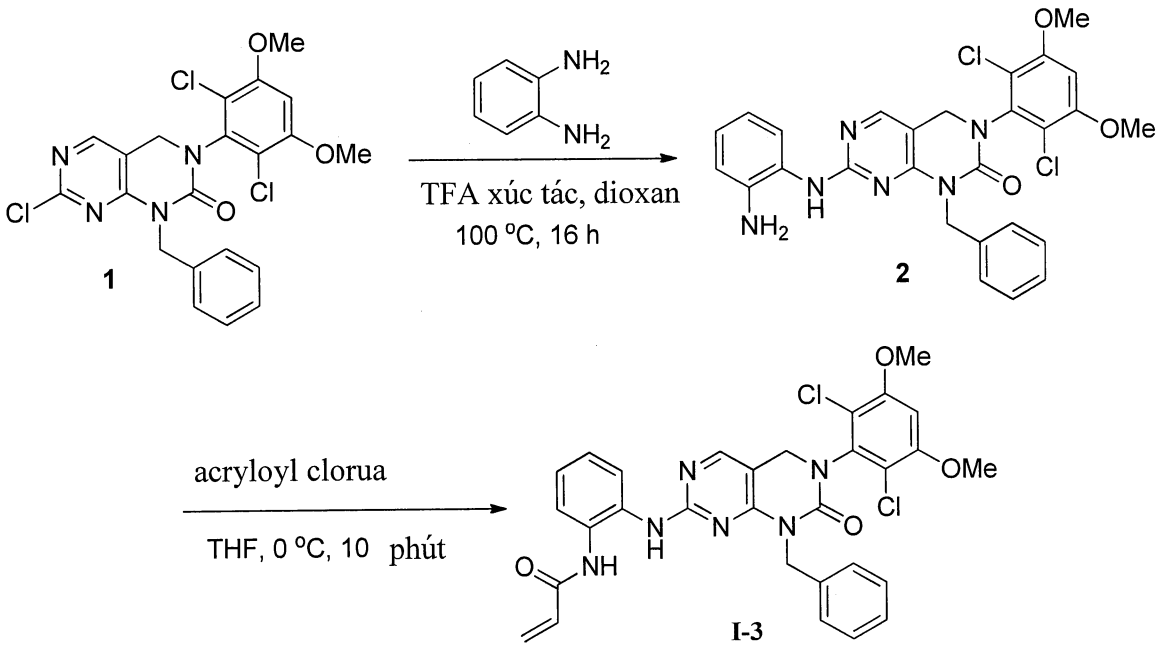
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng metylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2 (106mg, 0,25mmol)), benzen-1,2-diamin (80mg, 0,74mmol), và *p*-TsOH (21,2mg, 0,12mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) ở hồi lưu trong 16 giờ trong nitơ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (69,3mg). MS m/z: 475,3 $(M+H)^+$,^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 3,23 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Bước 2: I-2

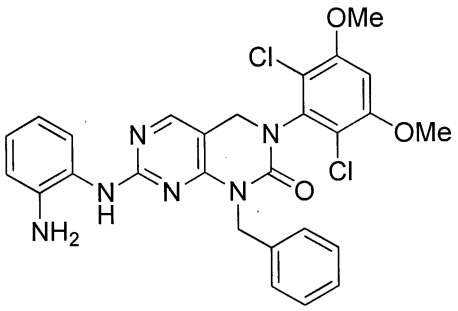


Thêm acryloyl clorua (15,8mg, 0,17mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 2 (69,1mg, 0,15mmol) và DIPEA (37,4mg, 0,29mmol) trong THF (10mL). Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết bằng EtOAc (40 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH/DCM) để thu được **I-2** (23,3mg). MS m/z: 529,3 $(M+H)^+$,^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 3,22 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,77 (dd, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, 2,0 Hz, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,108-7,13 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Ví dụ 5: Tổng hợp I-3

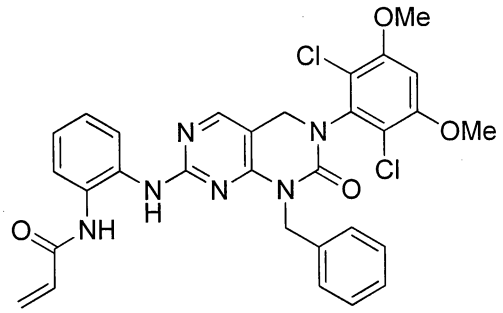


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



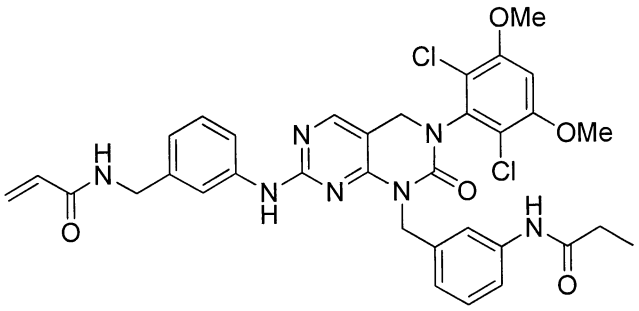
Thêm benzen-1,2-diamin (24,0mg, 0,22mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) và một giọt TFA vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 4 (54,0mg, 0,11mmol)). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong ống bọc kín trong 16 giờ mà sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (34,5mg). MS m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: I-3



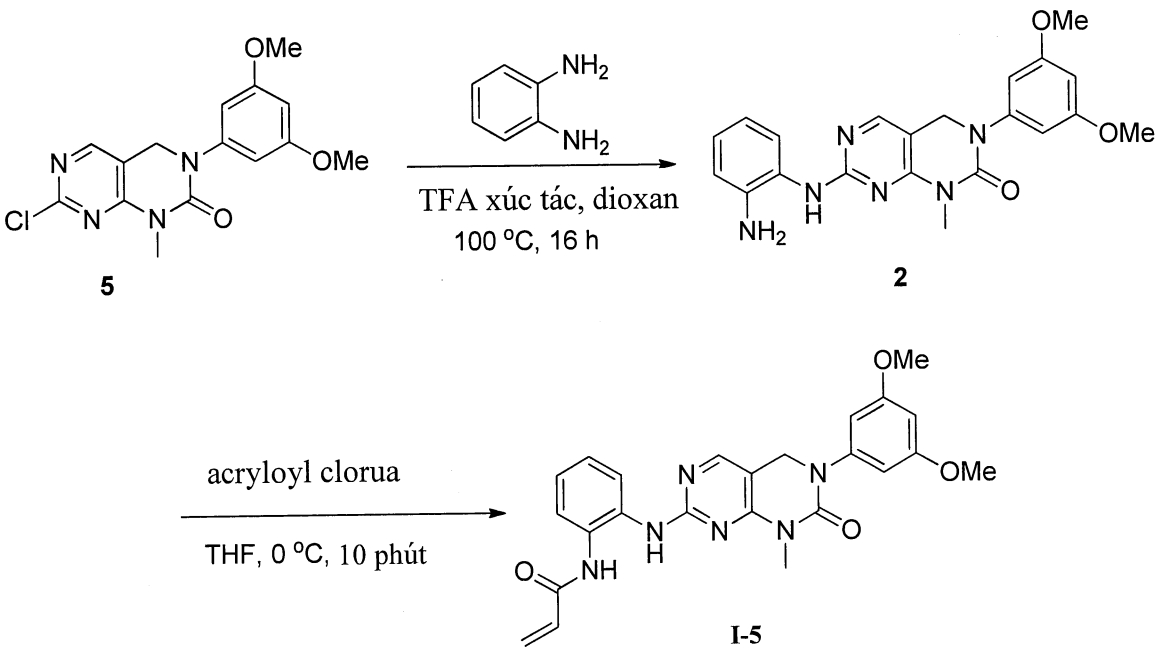
Thêm acryloyl clorua (1,9uL, 0,023mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 2 (14,0mg, 0,025mmol) trong THF (1mL). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 10 phút mà sau đó tinh chế bằng HPLC pha ngược (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 90% MeCN trong nước). Khuấy phần chiết gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, chiết bằng DCM, và cô đặc lớp hữu cơ để thu được 10,6mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 605,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6: Tổng hợp I-4



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 3 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-aminobenzylcarbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 690,2 $(M+H^+)$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,07 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,26 (2H, m), 5,66 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,96 (6H, s), 2,34 (2H, q), 1,89 (3H, t).

Ví dụ 7: Tổng hợp I-5

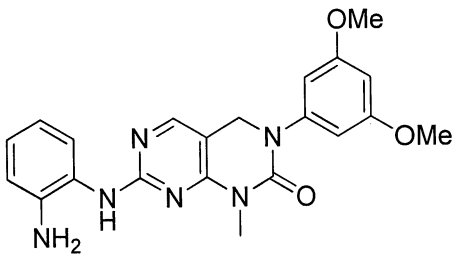


5

2

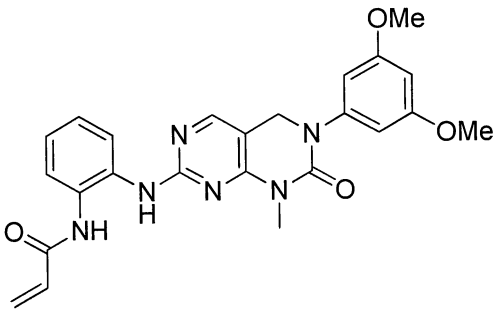
I-5

Bước 1: Hợp chất trung gian 2



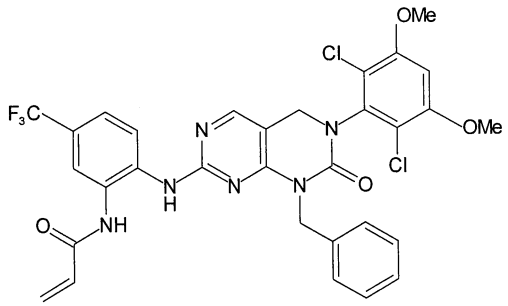
Thêm một giọt TFA vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 5 (30,1mg, 0,09mmol) từ Ví dụ 1 và benzen-1,2-diamin (19,5mg, 0,18mmol) trong 1,4-dioxan (1mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong ống bọc kín trong 16 giờ mà sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (16,7mg). MS m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: I-5



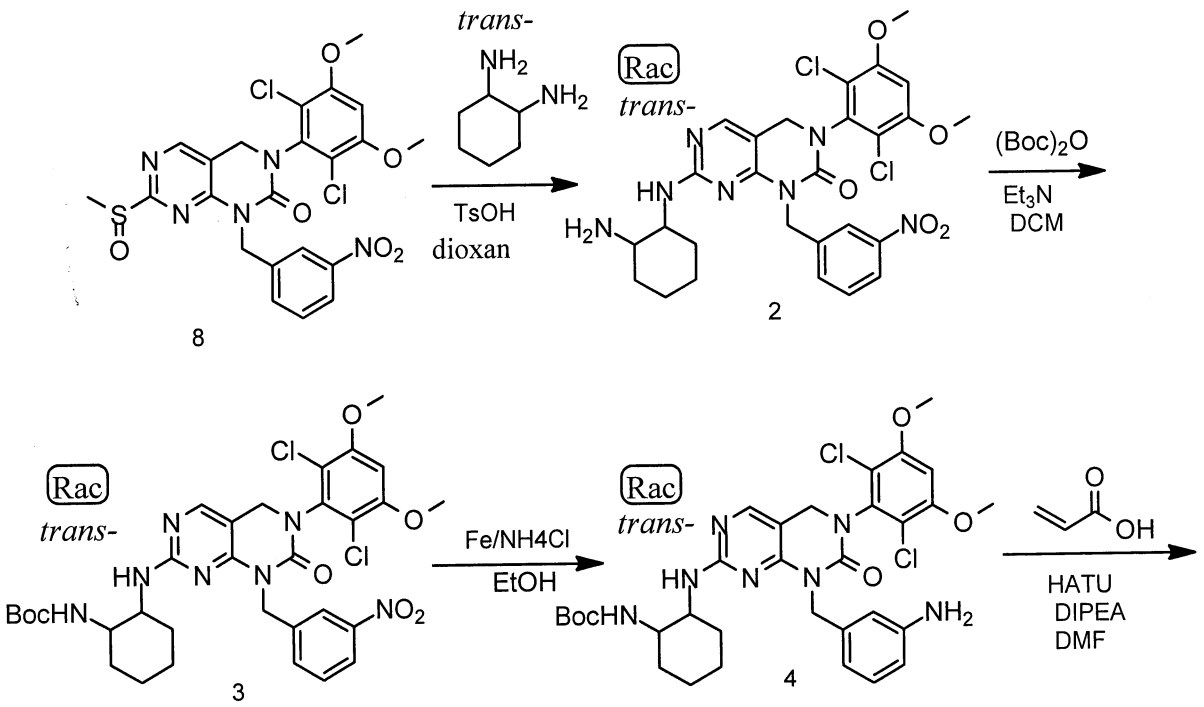
Thêm acryloyl clorua (2,8uL, 0,034mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 2 (14,0mg, 0,034mmol) trong THF (1mL). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 10 phút mà sau đó tinh chế bằng HPLC pha ngược (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 90% MeCN trong nước với 0,1% TFA). Cô đặc phân đoạn gom lại, khuấy bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, chiết bằng DCM, và cô đặc lớp hữu cơ để thu được 14,6mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 407,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):δ 3,23 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,72 (s, 2H), 5,79 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,56-6,45 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H).

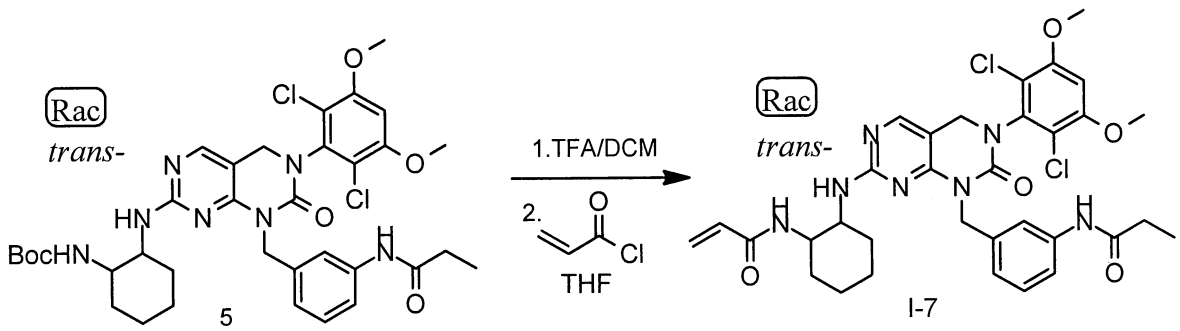
Ví dụ 8: Tổng hợp I-6



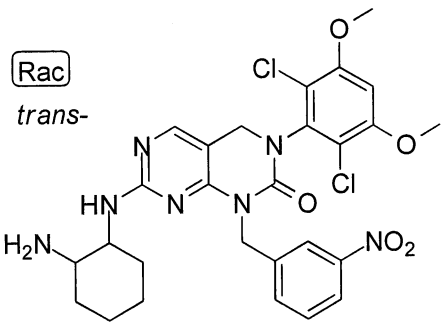
Hợp chất **I-6** được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-4-(triflometyl)phenyl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1.MS m/z: 673,1 $(M+H)^+$

Ví dụ 9: Tổng hợp I-7, (raxemic)



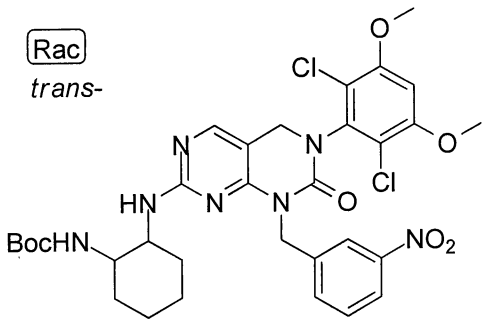


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



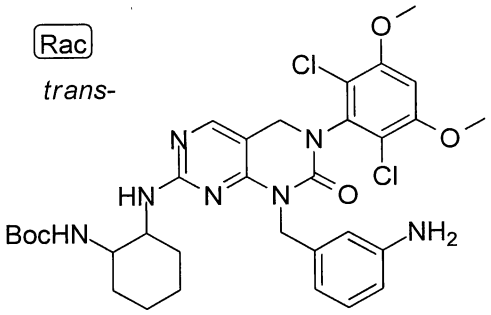
Thêm *trans*-xyclohexan-1,2-diamin (62mg, 0,54mmol) và axit *p*-toluen sulfonic xúc tác vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 từ Ví dụ 2 (150mg, 0,27mmol) trong dioxan (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở hồi lưu trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hoà. Tách lớp hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng prep-TLC (6,6% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150mg). MS m/z: 602,3 $(M+H)^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



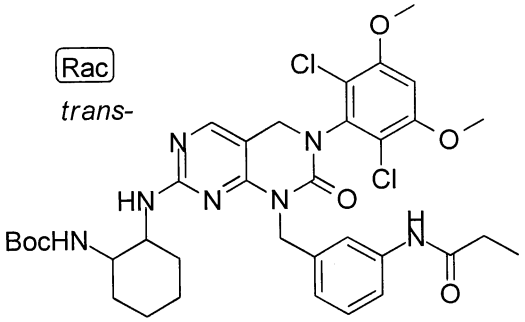
Thêm trietylamin (50mg, 0,49mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (65mg, 0,29mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (150mg, 0,25mmol) trong DCM (15mL). Cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng 1N HCl, $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (130mg). MS m/z: 702,3 $(M+H)^+$.

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



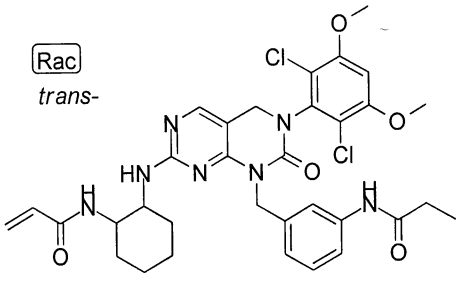
Thêm bột Fe (83,0mg, 1,48mmol) vào huyền phù chứa Hợp chất trung gian 3 (130mg, 0,180mmol) trong etanol (15mL) và NH_4Cl (2mL) trong nước bão hoà và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở hồi lưu trong 2 giờ mà sau đó pha loãng bằng DCM (60mL) tách pha hữu cơ, làm khô qua natri sulfat khan, và làm bay hơi đến khô để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (120mg).

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



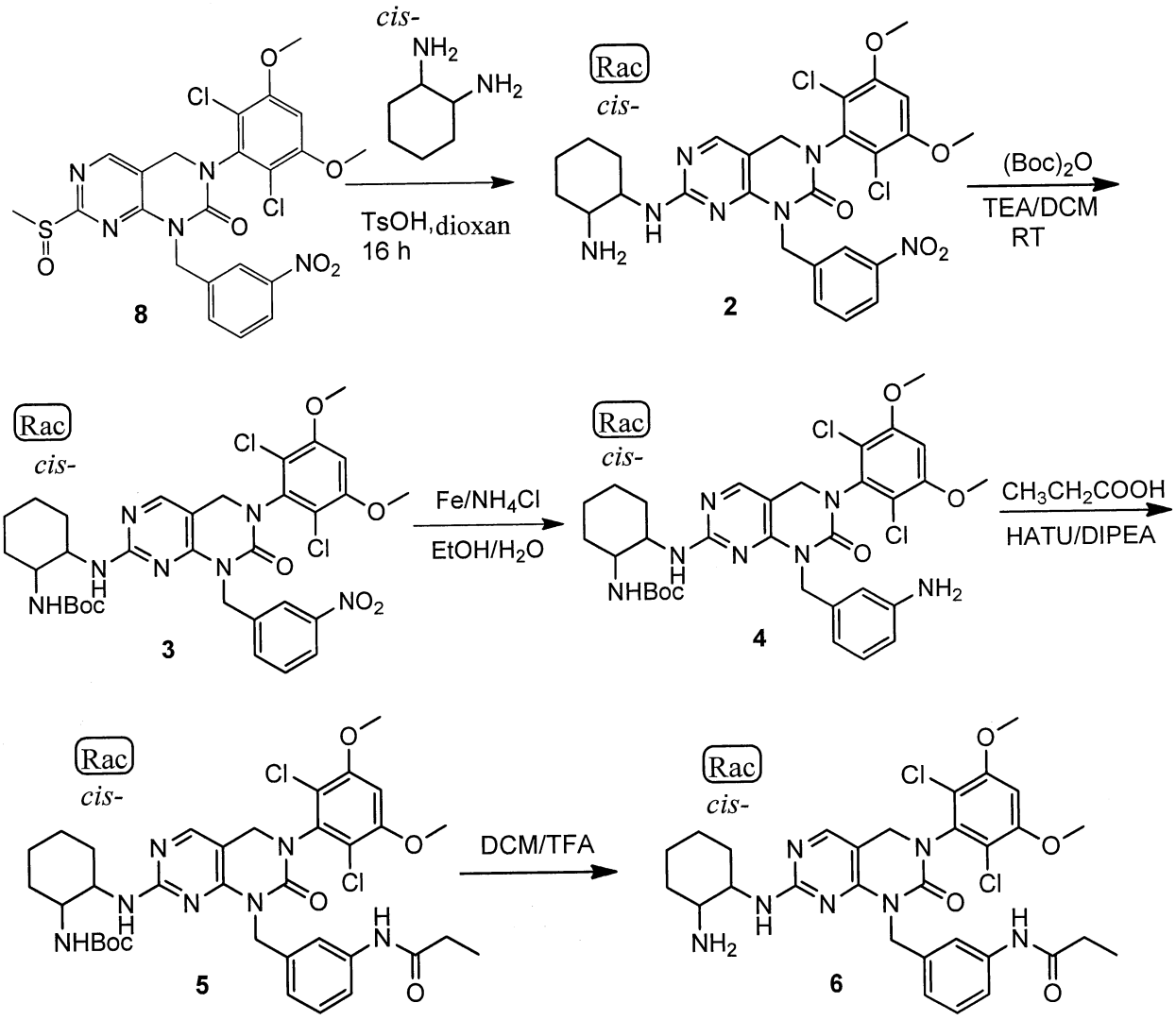
Hoà tan Hợp chất trung gian 4 (110mg, 0,16mmol), axit propionic (18,0mg, 0,24mmol) và HATU (124mg, 0,33mmol) trong DMF (10mL). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong N_2 và thêm một cách từ từ DIPEA (63mg, 0,49mmol) vào và cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột bằng silicagel (4% MeOH in DCM) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (80mg). MS m/z: 728,4 $(M+H)^+$

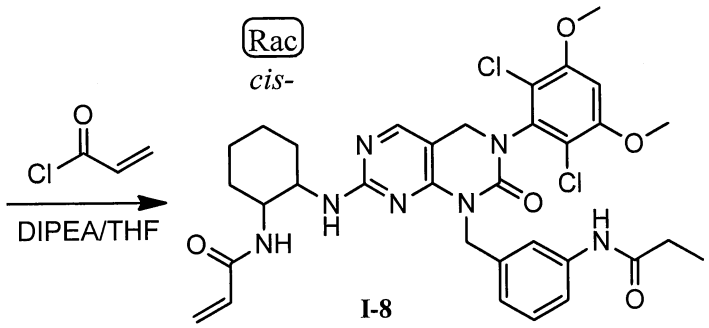
Bước 5: I-7



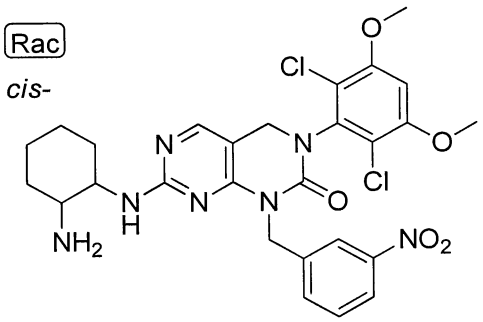
Hoà tan Hợp chất trung gian 5 (80,0mg, 0,11mmol) trong DCM (2mL) tiếp theo thêm TFA (5mL) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ mà sau đó cô đặc. Cho phần còn lại vào DCM, và thêm DIPEA vào cho đến khi đạt được độ pH=7. Làm mát dung dịch đến 0°C, thêm acryloyl clorua (15,0mg, 0,17mmol) vào và cho phép khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng việc thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, chiết bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng prep-TLC (4% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg, 26%, hai bước). MS m/z: 682,4 $(M+H)^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 1,02-1,11 (t, 3H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,49-1,70 (m, 3H),1,76-1,94 (m, 2H),2,28 (q, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H),3,96 (s, 6H), 4,50 (s, 2H),5,11 (s, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 6,01 (d,1H), 6,03-6,15 (m, 1H), 6,61-6,70 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d,1H), 7,18 (s, 1H),7,34-7,43 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H),7,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Ví dụ 10: Tổng hợp I-8, (raxemic)



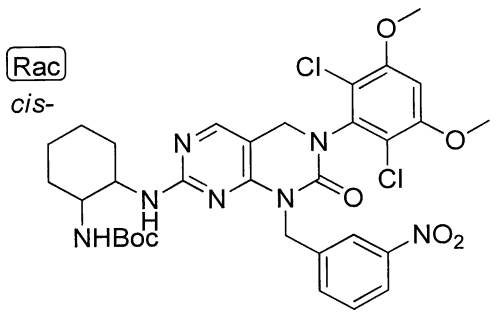


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Thêm *cis*-xyclohexan-1,2-diamin (93,0mg, 0,82mmol) và *p*-TSA (23,4mg, 0,14mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 từ Ví dụ 2 (150mg, 0,27mmol) trong 1,4-dioxan (8mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (50 mL×3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (164mg) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 602,3 $[M+1]^+$.

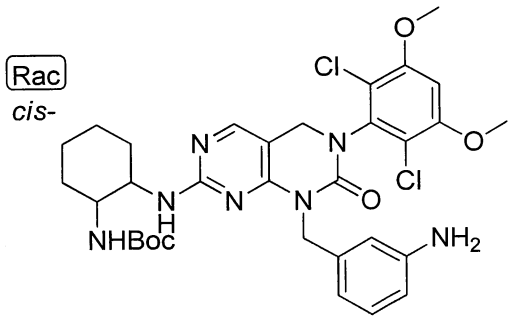
Bước 2: Hợp chất trung gian 3



Thêm trietylamin (82,6mg, 0,82mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (89,0mg, 0,41mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (164mg, 0,27mmol) trong DCM (6mL). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và cho sản phẩm thô vào sắc ký cột trên silicagel (2% MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (159mg). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 1,34 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,48-3,64 (m, 1H), 3,75-3,91

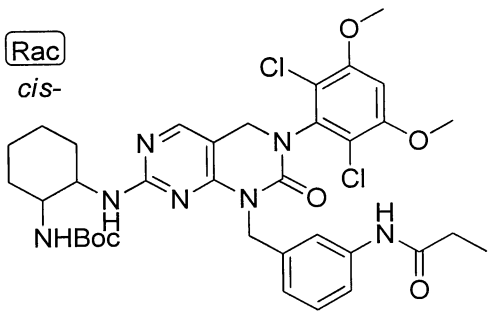
(m, 1H), 3,97 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,31-6,47 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07-8,18 (m, 2H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



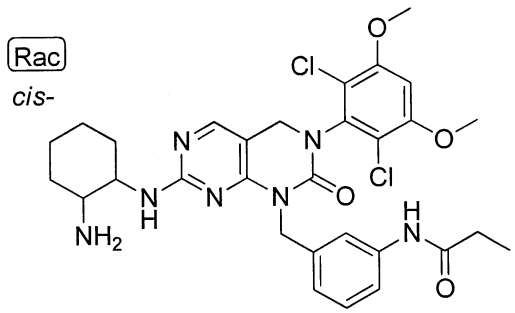
Thêm bột Fe (72,0mg, 1,31mmol) và NH_4Cl (70,0mg, 1,31mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (153mg, 0,22mmol) trong EtOH (10mL) và nước (5mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc phần lọc trong chân không. Thêm nước vào phần còn lại và chiết dung dịch trong nước bằng EtOAc (50mL×3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (96,7mg) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 672,4 $(M+H)^+$

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



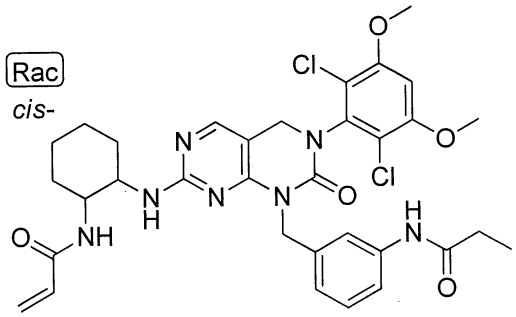
Thêm axit propionic (16,0mg, 0,22mmol) và HATU (109,5mg, 0,29mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (96,7mg, 0,14mmol) trong DMF (6mL). Làm mát hỗn hợp đến 0°C và thêm DIPEA (55,7mg, 0,43mmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (50mL×3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không. Cho sản phẩm thô vào sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH/ DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (98,0mg). MS m/z: 728,5 $(M+H)^+$

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



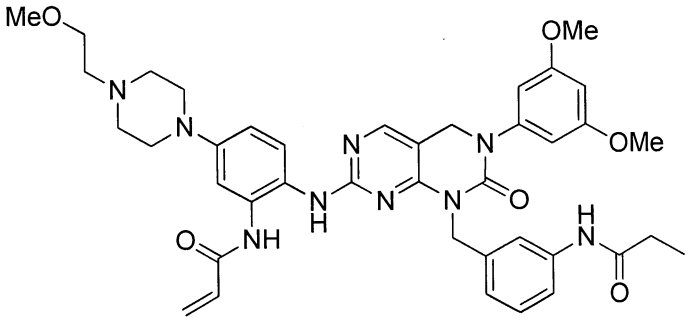
Thêm TFA (2mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (98,0mg, 0,13mmol) trong DCM (2mL) và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (50mL×3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (88,3mg) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 628,4 $(M+H)^+$

Bước 6: I-8



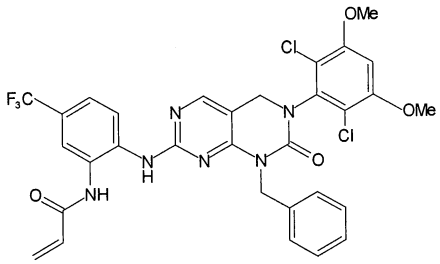
Thêm acryloyl clorua (15,3mg, 0,17mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 6 (88,3mg, 0,14mmol) và DIPEA (36,1mg, 0,28mmol) trong 4mL THF. Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết bằng EtOAc (40mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không. Cho phần còn lại thu được vào sắc ký cột trên silicagel (5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (55,9mg) MS m/z: 682,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 1,07 (t, 3H), 1,22-1,83 (m, 8H), 2,28 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,13 (br, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,04-5,14 (m, 2H), 5,55 (dd, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,22-6,41 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Ví dụ 11: Tổng hợp I-9



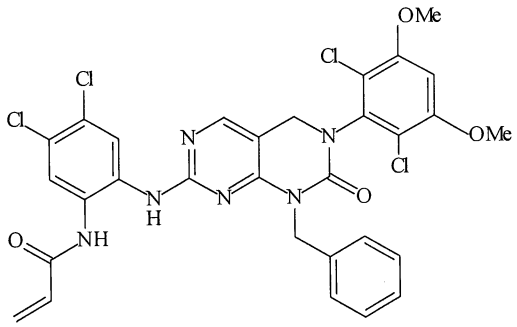
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 (dưới đây) bằng cách sử dụng 1-(2-metoxyetyl)piperazin thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và bằng cách sử dụng an hợp chất trung gian được tạo ra theo cách như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 6 trong Ví dụ 2, mà được oxy hoá bằng cách sử dụng mCPBA như được mô tả trong Ví dụ 2. MS m/z: 750,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, m), 7,16 (1H, t), 6,87 (2H, m), 6,57 (2H, s), 6,45 (1H, dd), 6,39 (1H, m), 5,75 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,76 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,36 (2H, q), 1,62 (3H, t)

Ví dụ 12: Tổng hợp I-10



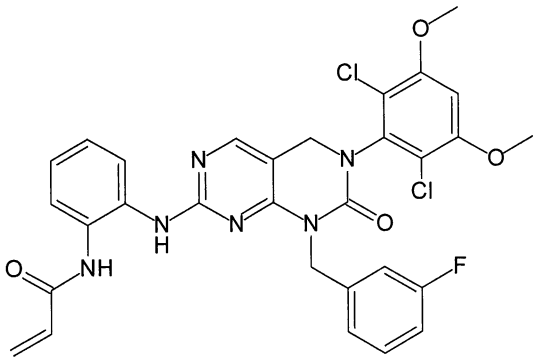
Hợp chất I-10 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-(triflometyl)phenyl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 673,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 13: Tổng hợp I-11



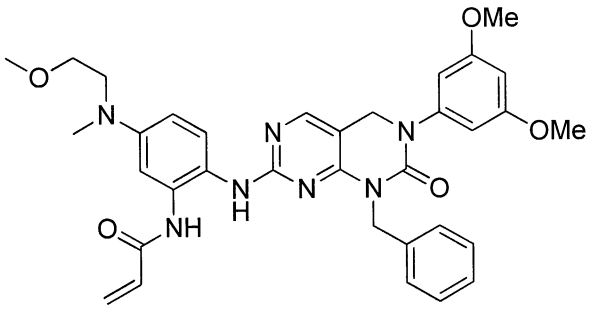
Hợp chất I-11 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng 4,5-diclobenzen-1,2-diamin thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 673,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 14: Tổng hợp I-12



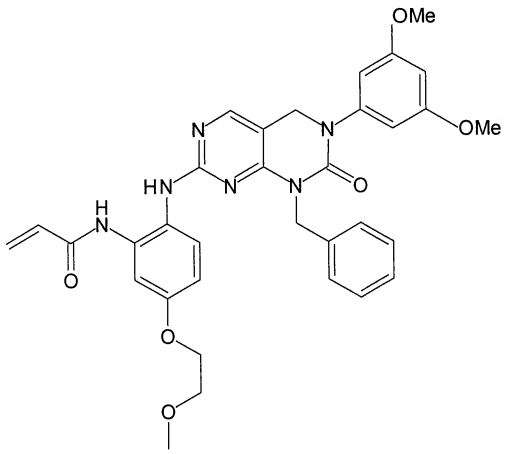
Hợp chất I-12 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng (3-flophenyl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 1. MS m/z: 623,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 15: Tổng hợp I-13



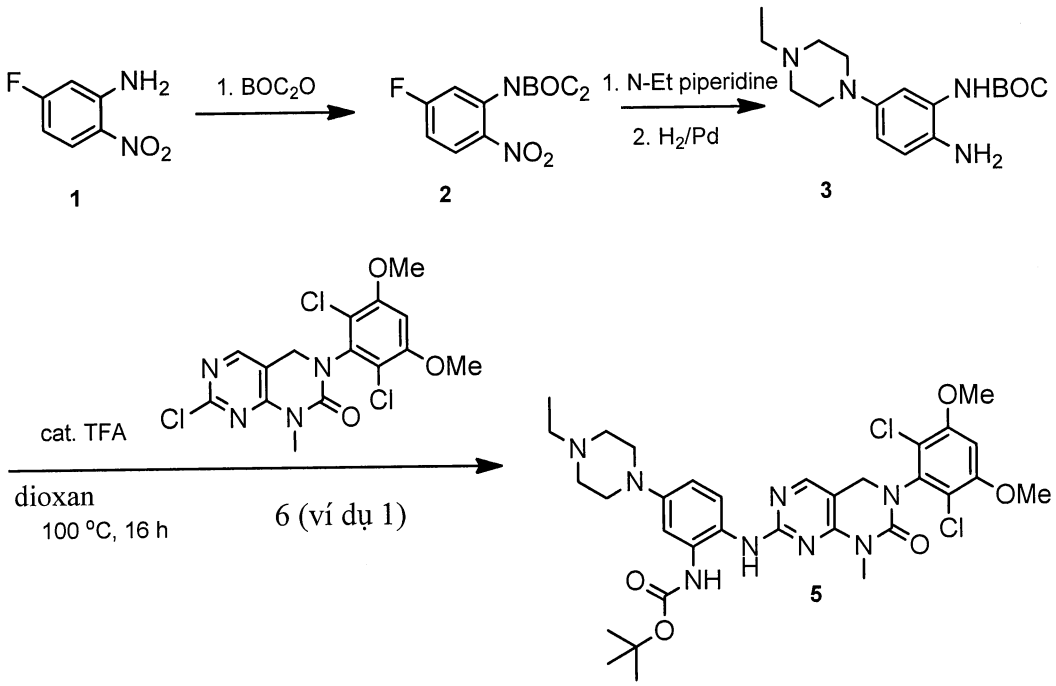
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 17 (dưới đây) bằng cách sử dụng 2-metoxy-N-metyletanamin thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và bằng cách sử dụng dẫn xuất của Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1 (được tạo ra bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 5) thay thế cho Hợp chất trung gian 4 ở bước 4. MS m/z: 624,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 7,92 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,21 (6H, m), 6,78 (1H, dd), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,41 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,15 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,60 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,06 (3H, t).

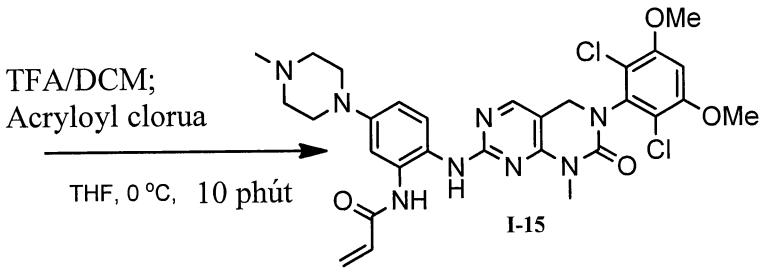
Ví dụ 16: Tổng hợp I-14



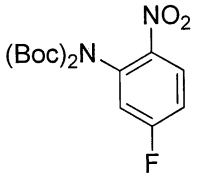
Hợp chất I-14 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 2-metoxy-1-etanol thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và bằng cách sử dụng dẫn xuất của Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1 (được tạo ra bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 5) thay thế cho Hợp chất trung gian 4 ở bước 4. MS m/z: 611,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 17: Tổng hợp I-15



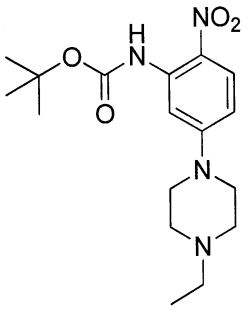


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



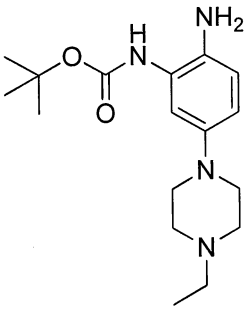
Thêm $(Boc)_2O$ (6,60g, 30,3mmol) và DMAP (600mg, 4,9mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (2,34g, 15,0mmol) trong DMF (50mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ DMF dưới áp suất giảm, tách sản phẩm bằng sắc ký silicagel. MS m/z: 357,2 ($M+H^+$).

Bước 2



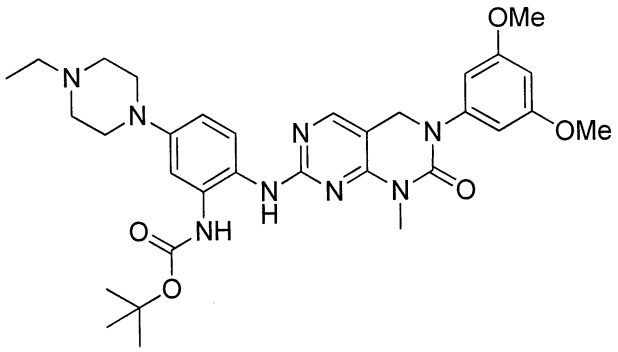
Trộn Hợp chất trung gian 2 (300mg, 084mmol) và N-etylpiperidin (0,30mL, 2,19mmol) trong DMF (3,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 110°C trong 3,0 giờ. Sau đó, cô đặc phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 330mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 351,3 $(M+H)^+$.

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



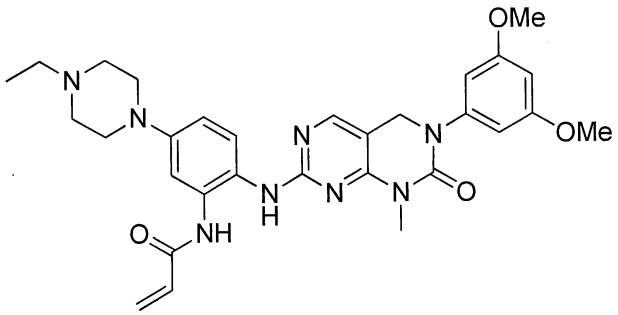
Hoà tan sản phẩm từ Bước 2 trong MeOH (10mL), và thêm 10% trọng lượng Pd/C (100mg) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khí cầu H_2 trong 4,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút ngắn xelit và cô đặc trong chân không để thu được 275mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 292,1 ($M+H^+$).

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



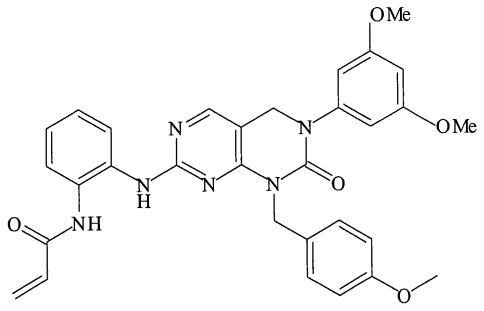
Cho Hợp chất trung gian 3 (200mg, 0,68mmol), Hợp chất trung gian 6 (từ Ví dụ 1) (150mg, 0,37mmol), và TFA (5,0µL) vào trong 1,4-dioxan (2,0mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 16 giờ. Cho phép làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 110mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 619,8 $(M+H)^+$.

Bước 4: I-15



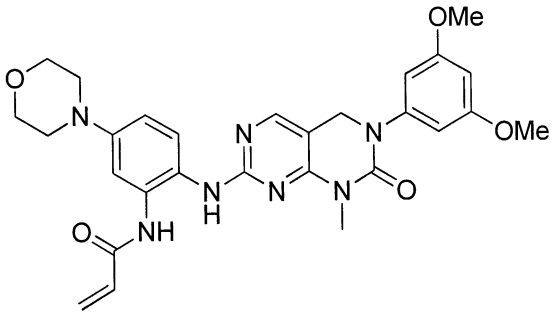
Hoà tan Hợp chất trung gian 5 trong 20% TFA/DCM ở nhiệt độ môi trường và cho phép khuấy trong 3,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, cho phần còn lại thu được vào DCM và xử lý bằng silic oxit mang carbonat và lọc hỗn hợp. Cô đặc phần lọc, sau đó hoà tan trong THF (2,0mL) và làm mát đến -10°C, tiếp theo thêm acryloyl clorua (7,0µL, 0,086mmol). Sau 10 phút, cô đặc phản ứng và tinh chế bằng prep-HPLC. MS m/z: 573,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,67 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,48 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,40 (5H, m), 5,74 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,66 (4H, m), 3,41 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,14 (2H, m), 2,89 (2H, m), 1,39 (3H, t).

Ví dụ 18: Tổng hợp I-16



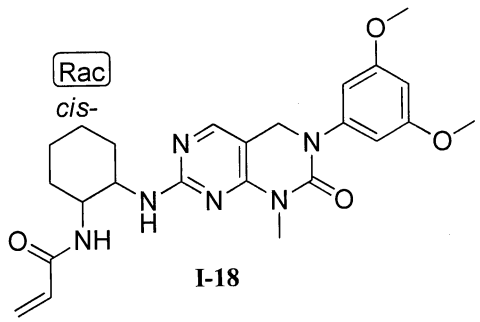
Hợp chất I-16 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5, bằng cách sử dụng (4-metoxyphenyl)metanamin thay thế cho metylamin để tạo ra vật liệu khởi đầu. MS m/z: 635,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 19: Tổng hợp I-17



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng morpohlin thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 6 ở bước 4. MS m/z: 546,2 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,87 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,84 (4H, t), 3,77 (6H, s), 3,38 (3H, s), 3,21 (4H, t).

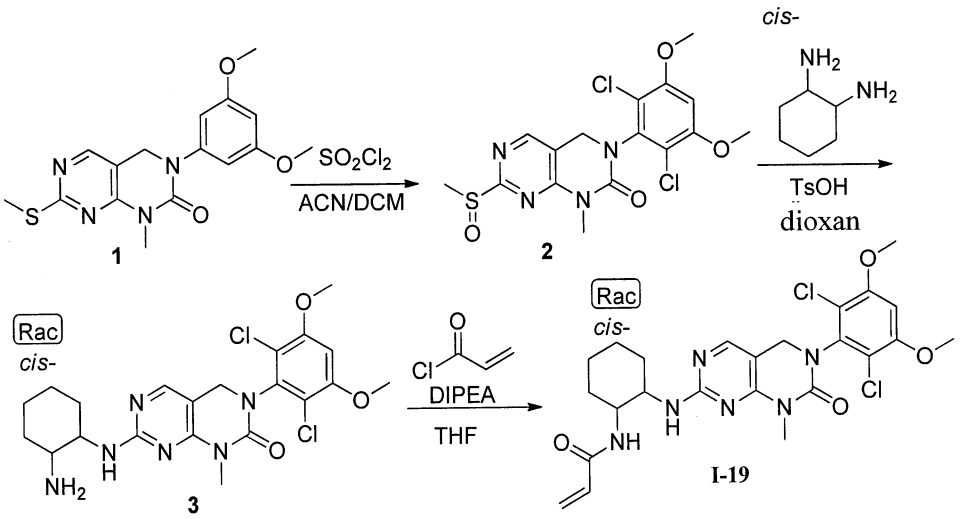
Ví dụ 20: Tổng hợp I-18 (raxemic)



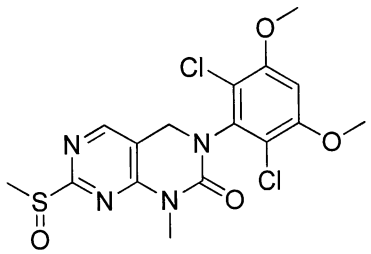
I-18

Hợp chất I-18 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 1 (oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 7). MS m/z: 476,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 21: Tổng hợp I-19, (raxemic)

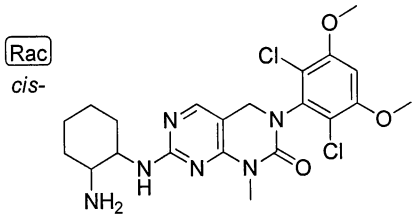


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



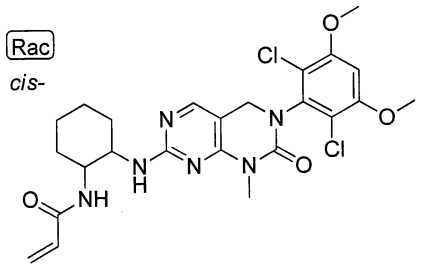
Thêm sulfuryl clorua (0,12mL, 1,44mmol) vào dung dịch nước đá chứa Hợp chất trung gian 1, được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng metylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2 và Bước 6 (250mg, 0,72mmol), trong MeCN (2mL) và DCM (4mL). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 15 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết lớp trong nước bằng DCM (30mL × 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (2% MeOH/DCM) để thu được 192mg hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,96 (s, 3H),3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



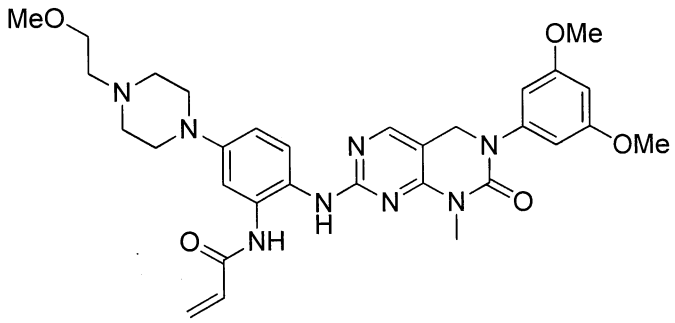
Thêm *cis*-xyclohexan-1,2-diamin (47,7mg, 0,42mmol) và *p*-TSA (12,0mg, 0,07mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (60,0mg, 0,14mmol) trong 1,4-dioxan (5mL). Gia nhiệt phản ứng ở 105°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường, thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (50 mL× 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (10% MeOH/DCM) để thu được 73,9mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 481,3 $(M+1)^+$

Bước 3 :I-19



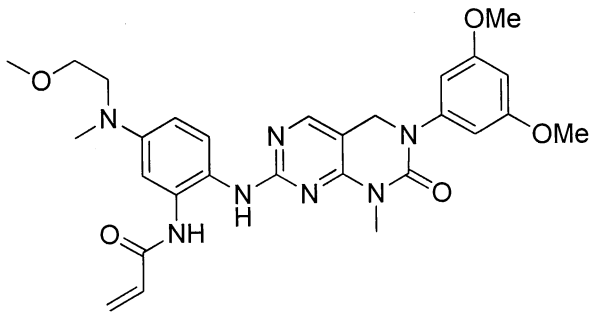
Thêm acryloyl clorua (16,7mg, 0,18mmol) vào dung dịch nước đá lạnh chứa Hợp chất trung gian 3 (73,9mg, 0,15mmol) và DIPEA (39,7mg, 0,31mmol) trong THF (3mL). Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (5% MeOH/DCM) để thu được 40,7mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 535,3 $(M+1)^+$,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):δ1,35-1,84 (m, 8H), 3,96 (s, 6H), 4,11-4,29 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 6,23-6,47 (m, 1H), 6,52-6,86 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 1H), 7,66-7,90 (m, 1H), 7,96-8,14 (m, 1H).

Ví dụ 22: Tổng hợp I-20



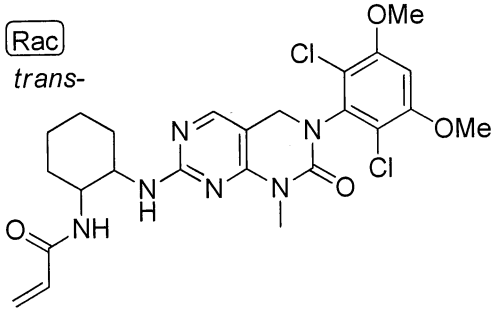
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 1-(2-metoxyetyl)piperazin thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và Hợp chất trung gian 5 (từ Ví dụ 1) thay thế cho Hợp chất trung gian 6 ở bước 4. MS m/z: 603,3 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,94 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,44 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,79 (6H, s), 3,44 (5H, m), 3,31 (3H, s).

Ví dụ 23: Tổng hợp I-21



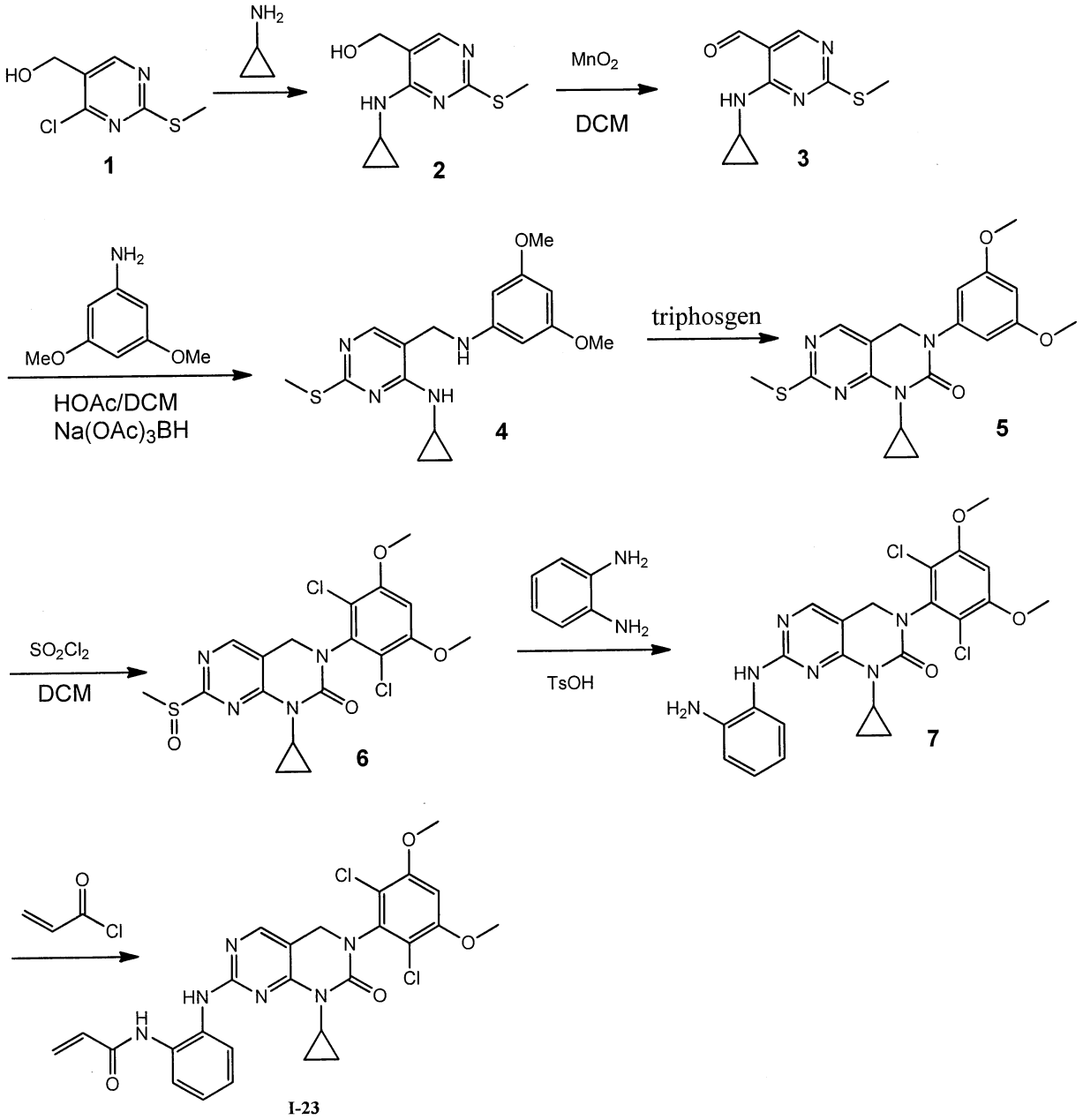
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 2-metoxy-N-metyletanamin thay thế cho N-etylpiperidin ở bước 2 và Hợp chất trung gian 5 (từ Ví dụ 1) thay thế cho Hợp chất trung gian 6 ở bước 4. MS m/z: 548,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,86 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,85 (1H, dd), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,59 (2H, s), 3,38 (3H, s), 3,06 (3H, s).

Ví dụ 24: Tổng hợp I-22 (raxemic)

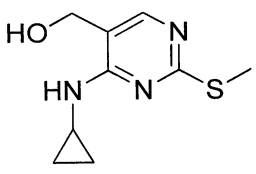


Hợp chất I-22 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng trans-xyclohexan-1,2-diamin thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. MS m/z: 535,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 25: Tổng hợp I-23

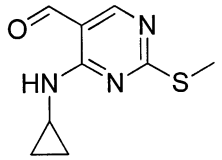


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



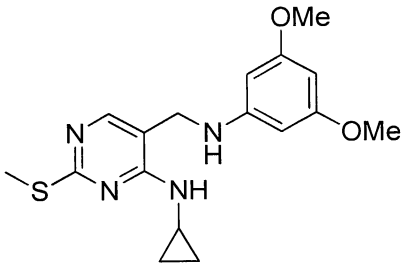
Khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (750mg, 3,93mmol) trong xyclopropanamin (5mL) ở nhiệt độ môi trường qua đêm sau đó cô đặc dung dịch, nghiền bằng EtOAc và lọc để thu được 700mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 212,1 $(M+H)^+$

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



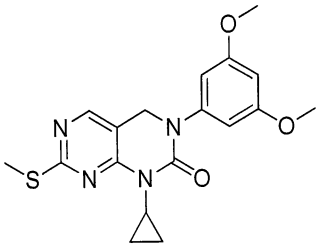
Thêm mangan oxit (2,30g, 26,4mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (700mg, 3,32mmol) trong DCM (30mL) và cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng DCM và cô đặc phần lọc để thu được 550mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 210,2 $(M+H)^+$

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



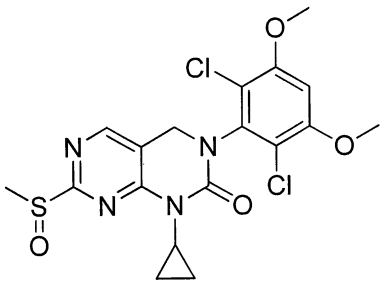
Thêm 3,5-dimetoxyanilin (480mg, 3,14mmol) và axit axetic (0,13g, 2,17mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (550mg, 2,63mmol) trong DCM (20mL) trong nitơ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút tiếp theo thêm $NaBH(OAc)_3$ theo hai phần (0,55g × 2, 5,19mmol) trong khoảng thời gian 15 phút. Cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ sau đó làm ngừng bằng 1M NaOH và cho phép khuấy trong 15 phút. Chiết lớp trong nước bằng DCM (50mL × 3) và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (10% EtOAc trong DCM) để thu được 0,83g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 347,2 $(M+H)^+$

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



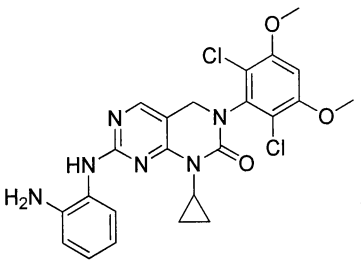
Thêm triphosgen (890mg, 3,57mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (830mg, 2,41mmol) trong THF (20mL) tiếp theo thêm trietylamin (1,20g, 11,9mmol) trong nitơ. Cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sua đó ở hồi lưu trong 3 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng hỗn hợp 1:1 gồm $NaHCO_3/H_2O$ trong nước bão hoà (20mL) và chiết bằng EtOAc (60mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Rửa sản phẩm thô bằng hexan để thu được 500mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 373,3 $(M+H)^+$

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



Thêm sulfuryl clorua (108mg, 0,80mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa Hợp chất trung gian 5 (150mg, 0,40mmol) trong MeCN (6mL) và DCM (12mL). Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết lớp trong nước bằng DCM (50mL×3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng prep-TLC (5% MeOH trong DCM) để thu được 60mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 457,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 0,62-0,70 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,60-4,69 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

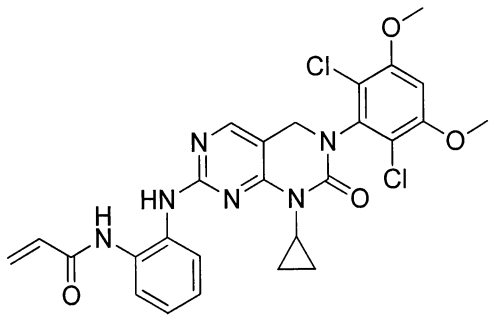
Bước 6: Hợp chất trung gian 7



Thêm benzen-1,2-diamin (43mg, 0,39mmol) và *p*-TSA (2mg) xúc tác vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (60mg, 0,13mmol) trong dioxan (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến hồi lưu qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng prep-TLC (2% MeOH trong DCM) để thu được

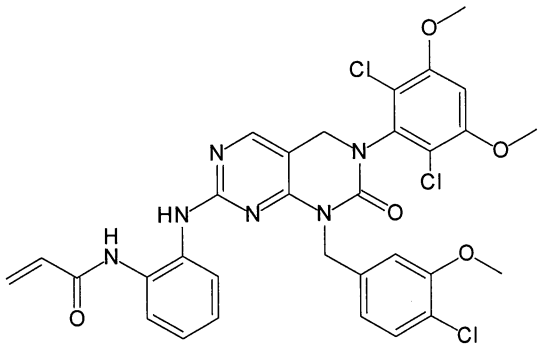
30mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 501,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0,62 (d, 2H), 0,95 (d, 2H), 2,60 (dd, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,47-6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H),

Bước 7: I-23



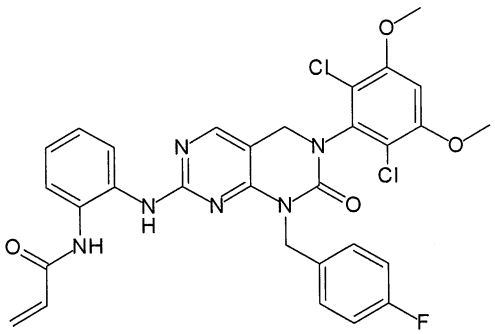
Thêm DIPEA (15mg, 0,12mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (30mg, 0,06mmol) trong THF (10mL) và mà lạnh đến -78°C. Thêm acryloyl clorua (6,5mg, 0,07mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 10 phút mà sau đó làm ngừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, chiết bằng EtOAc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng prep-TLC (3 đến 4% MeOH trong DCM) để thu được 20mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 555,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,55-0,67 (m, 2H), 0,96 (q, 2H), 2,61-2,64 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

Ví dụ 26: Tổng hợp I-24



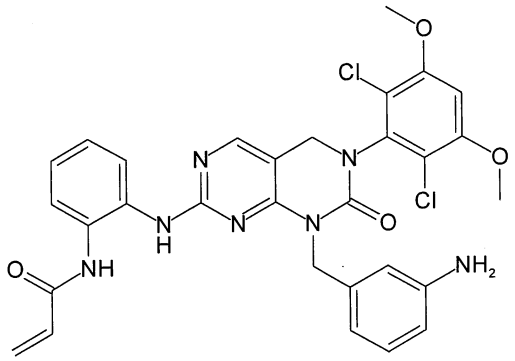
Hợp chất I-24 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng (4-clo-3-metoxyphenyl)metanamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 2. MS m/z: 669,4 $(M+H^+)$.

Ví dụ 27: Tổng hợp I-25



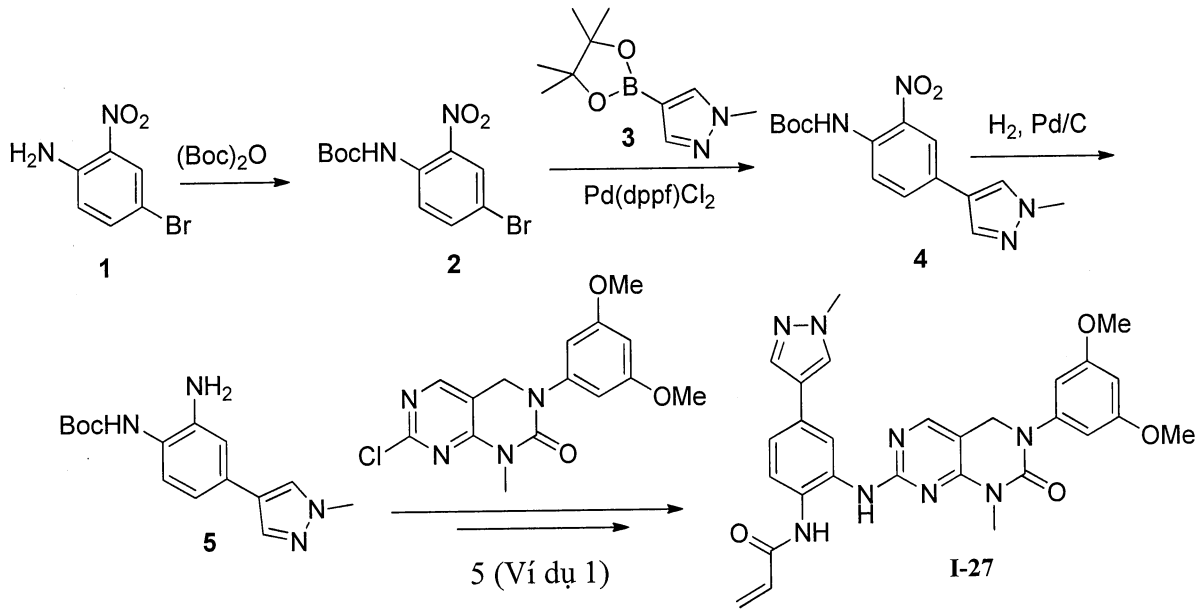
Hợp chất I-25 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 2. MS m/z: 623,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 28: Tổng hợp I-26

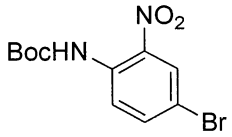


Hợp chất I-26 được tạo ra như được mô tả trong các bước khác nhau từ Ví dụ 3 nhưng theo thứ tự sau đây: Bước 1, Bước 6, Bước 3. MS m/z: 620,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 29: Tổng hợp I-27

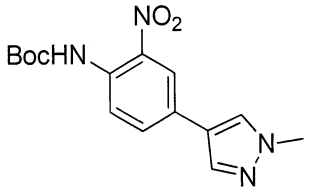


Bước : Hợp chất trung gian 2



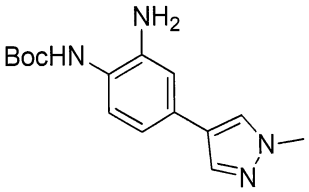
Thêm $(Boc)_2O$ (515mg, 2,36mmol) và DMAP (20mg) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (466mg, 2,15mmol) trong DMF (6,0mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Loại bỏ DMF dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 480mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 317,1 ($M+H^+$).

Bước 2 Hợp chất trung gian 4



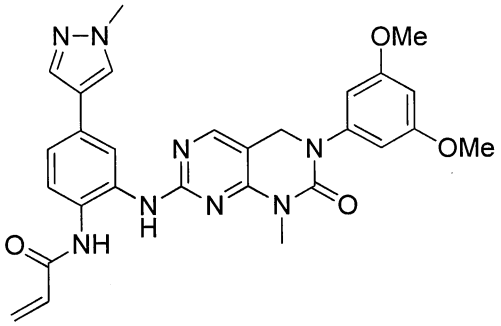
Tổ hợp Hợp chất trung gian 2 (90mg, 0,28mmol), Hợp chất trung gian 3 (120mg, 0,58mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (22,0mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) và 2M Na_2CO_3 trong nước (1,2mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 110°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Cho phần còn lại vào sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 47mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 319,2 ($M+H^+$).

Bước 3 Hợp chất trung gian 4



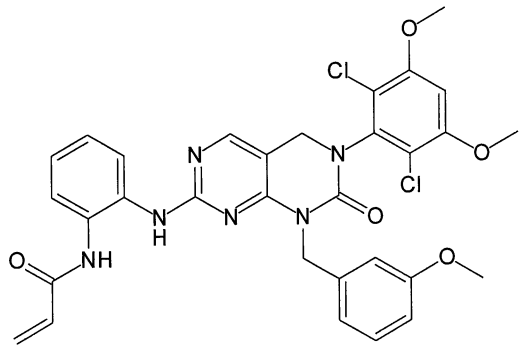
Hoà tan Hợp chất trung gian 4 (47,0mg, 0,15mmol) trong MeOH (5mL), thêm 10% trọng lượng Pd/C (20mg) vào trong đó. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khí cầu H_2 trong 3,5 giờ. Lọc phản ứng qua nút ngắn xelit và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (định lượng) mà được sử dụng một cách trực tiếp. MS m/z: 288,1 ($M+H^+$).

I-27



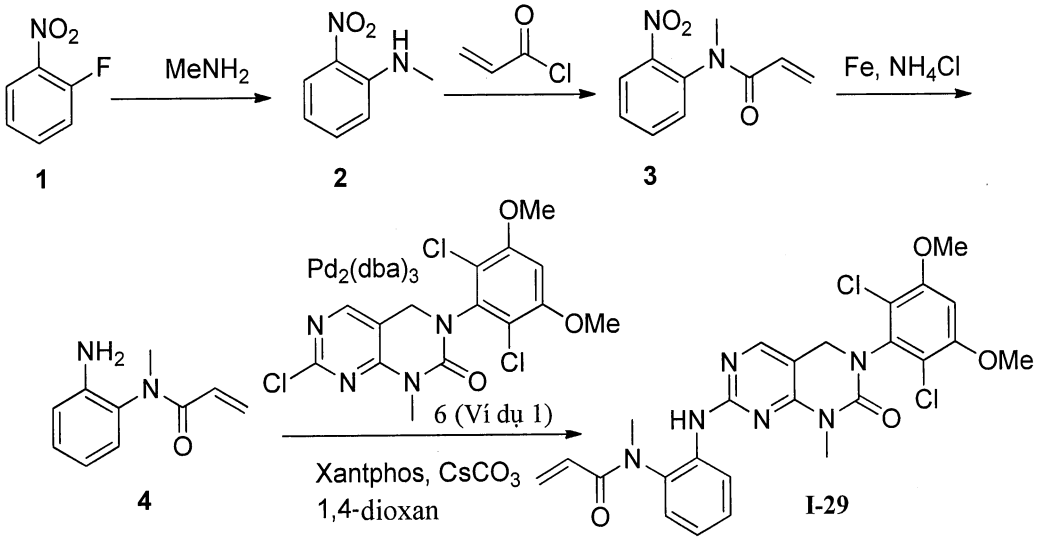
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 5 chung từ Ví dụ 1. MS m/z: 541,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,92 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, dd), 5,44 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,89 (6H, s), 4,64 (1H, m), 4,57 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (2H, m), 3,29 (1H, m).

Ví dụ 30: Tổng hợp I-28

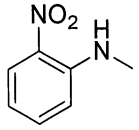


Hợp chất I-28 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5. Vật liệu khởi đầu được tạo ra bằng cách sử dụng (3-metoxyphenyl)metanamin thay thế cho metylamin. MS m/z: 654,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 31: Tổng hợp I-29

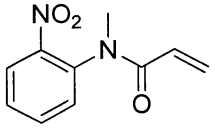


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Cho phép khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (3,0g, 21,3mmol) trong metanamin (dung dịch etanol, 30mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau đó làm bay hơi chất bay hơi dưới áp suất giảm. Thêm dung dịch trong nước chứa $NaHCO_3$ (50mL) vào phần còn lại và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (30mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 3,53g hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (400MHz,$CDCl_3$) : δ3,03 (d, 3H),6,63-6,67 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,17 (dd, 1H).

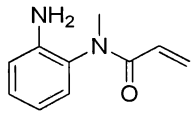
Bước 2: Hợp chất trung gian 3



Thêm acrylol clorua (1,92g, 21,4mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (500mg, 3,29mmol) và DIPEA (900mg, 7,0mmol) trong DMF (5mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 6% MeOH trong DCM) để thu được 583mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 207,2 $(M+1)^+$.^1H NMR (400MHz,$CDCl_3$): δ 3,32 (s,

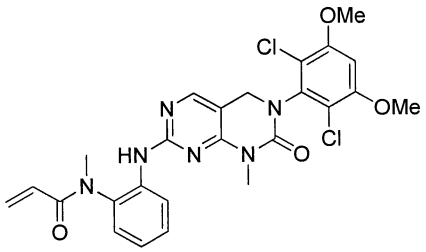
3H), 5,53 (d, 1H), 5,82-5,89 (m, 1H), 6,37 (d,1H), 7,37 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



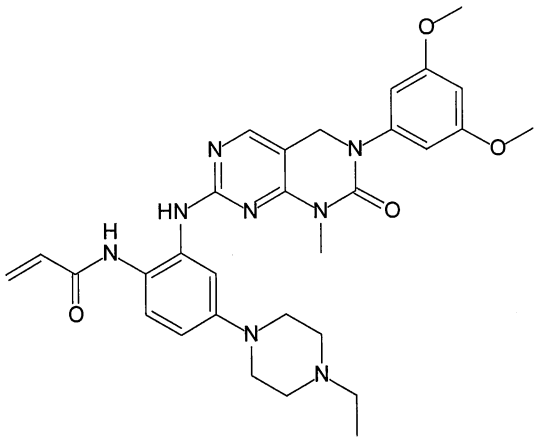
Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 3 (200mg, 0,97mmol) và Fe (272mg, 4,85mmol) trong nước NH_4Cl (3mL) và EtOH (6mL) ở 80°C trong 1 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng việc lọc và cô đặc phần lọc. Pha loãng phần còn lại bằng nước và chiết bằng EtOAc (20mL x 3), rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được 105mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 177,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400MHz,$CDCl_3$) : δ3,26 (s, 3H), 3,76 (br, 2H), 5,52 (dd, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H),7,26 (s, 1H)

Bước 4:I-29



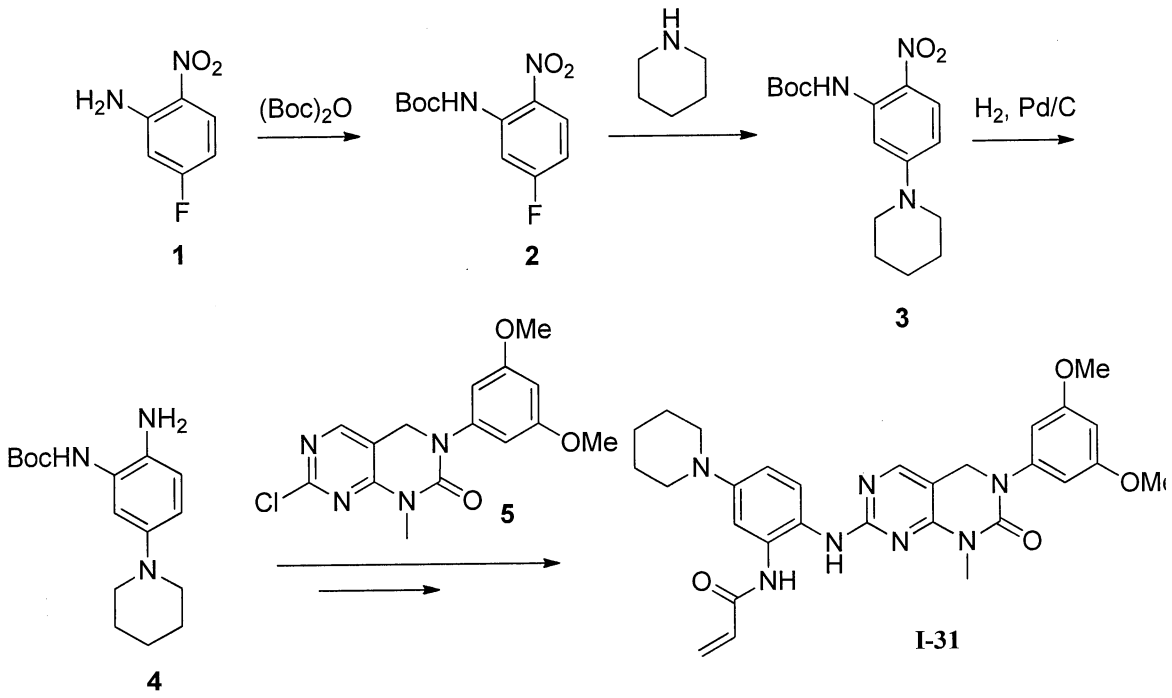
Cho phép khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 (100mg, 0,24mmol), Hợp chất trung gian 4 (44mg, 0,24mmol), Cs_2CO_3 (162mg, 0,48mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,4mg, 0,038mmol), và Xantphos (43,0mg, 0,076mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở 95°C trong N_2 trong 5 giờ. Làm bay hơi chất bay hơi dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa EtOAc và nước và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 50% EtOAc trong hexan) để thu được 29,8mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 543,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6):δ 3,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,34-5,57 (m, 1H), 5,88-6,16 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,87 (d, 1H),8,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ví dụ 32: Tổng hợp I-30

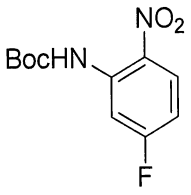


Hợp chất I-30 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 5 (từ Ví dụ 1), thay thế cho Hợp chất trung gian 6. MS m/z: 573,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 33: Tổng hợp I-31

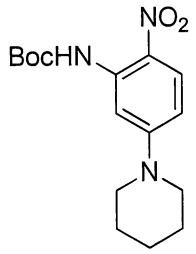


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



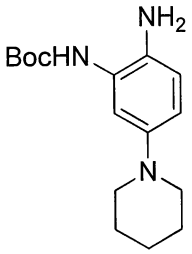
Thêm $(Boc)_2O$ (6,60g, 30,3mmol) và DMAP (600mg, 4,9mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (2,34g, 15,0mmol) trong DMF (50mL). Cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Loại bỏ DMF dưới áp suất giảm và tách hợp chất nêu ở tiêu đề bằng sắc ký silicagel. MS m/z: 257,2 ($M+H^+$).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



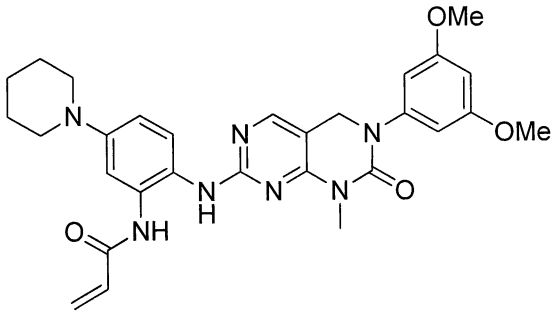
Tổ hợp Hợp chất trung gian 2 (660mg, 2,57mmol) và piperidin (0,65mL, 6,60mmol) trong DMF (6,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 660mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 322,3 ($M+H^+$).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



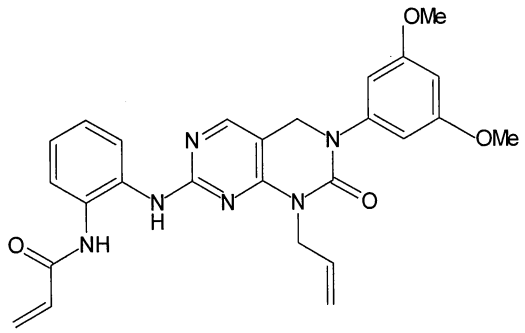
Hoà tan Hợp chất trung gian 3 (660mg, 2,06mmol) trong MeOH (10mL), thêm 10% trọng lượng Pd/C (100mg) vào trong đó. Cho phép khuấy phản ứng trong khí cầu H_2 trong 4,5 giờ. Lọc phản ứng qua nút ngắn xelit và cô đặc trong chân không. Không cần phải tinh chế thêm, sản phẩm thô (định lượng) được sử dụng một cách trực tiếp cho bước tiếp theo. MS m/z: 292,1 $(M+H)^+$.

I-31



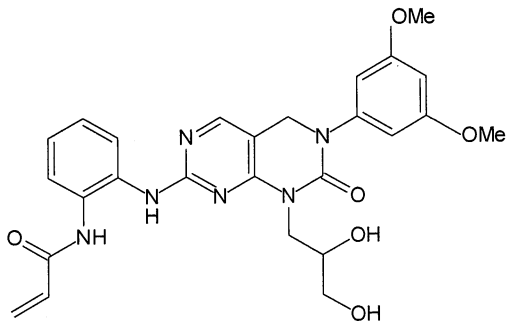
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra từ Hợp chất trung gian 4 và Hợp chất trung gian 5 (từ Ví dụ 1) bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 5. MS m/z: 544,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,65 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,44 (1H, m), 6,41 (5H, m), 5,79 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,39 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,00 (4H, m), 1,67 (2H, m).

Ví dụ 34: Tổng hợp I-32



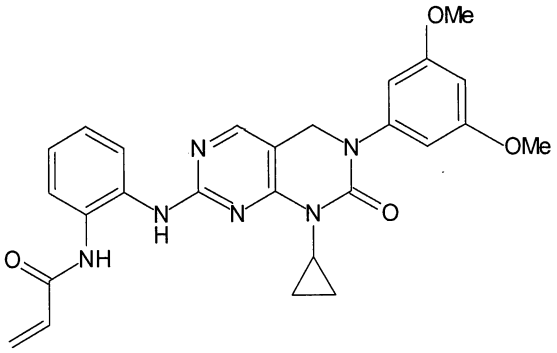
Hợp chất I-32 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng allylamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 5 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7). MS m/z: 487,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 35: Tổng hợp I-33



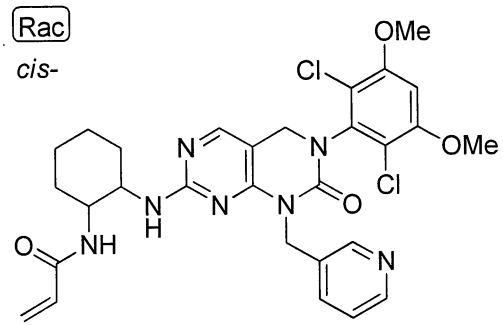
Hợp chất I-33 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng 3-aminopropan-1,2-diol thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 5 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7). MS m/z: 521,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 36: Tổng hợp I-34



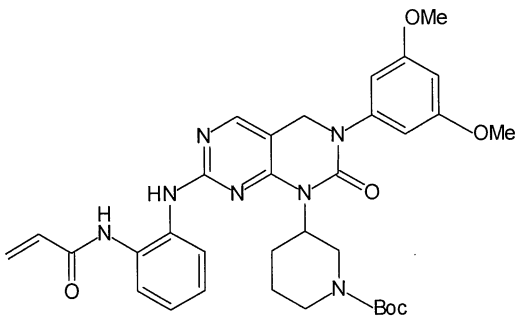
Hợp chất I-34 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 487,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 37: Tổng hợp I-35 (raxemic)



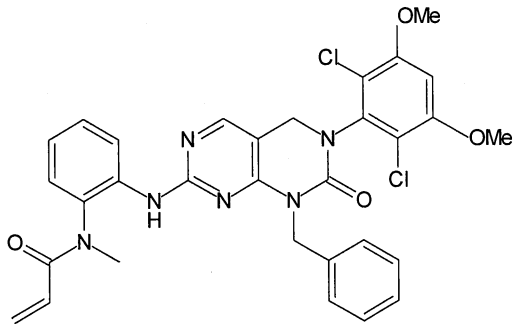
Hợp chất I-35 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng pyriđin-3-ylmetanamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2. MS m/z: 612,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 38: Tổng hợp I-36



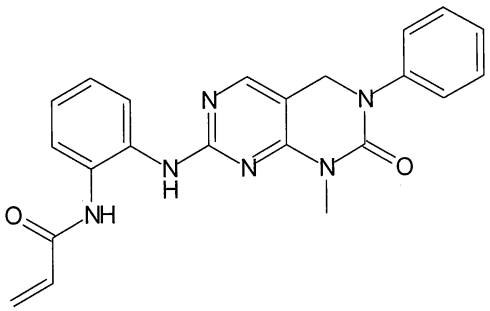
Hợp chất I-36 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho 3-nitrobenzyl amin ở bước 2 và Bước 6. MS m/z: 630,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 39: Tổng hợp I-37



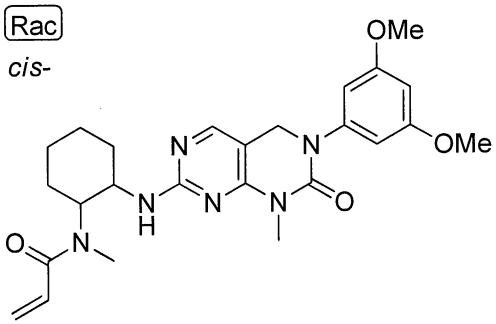
Hợp chất I-37 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-aminophenyl)(metyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 619,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 40: Tổng hợp I-38



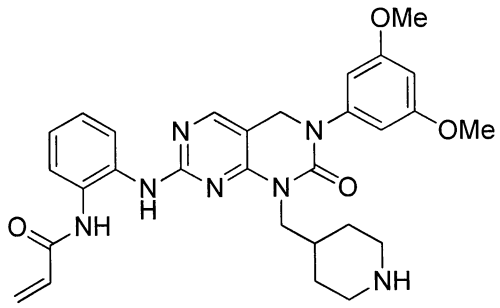
Hợp chất I-38 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 53 bằng cách sử dụng anilin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1. MS m/z: 401,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 41: Tổng hợp I-39 (raxemic)



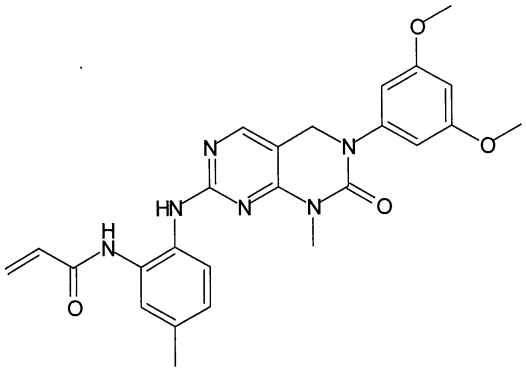
Hợp chất I-39 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 1 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 7) và tert-butyl (cis-2-aminoxyclohexyl)(metyl)carbamat thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 3 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 481,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 42: Tổng hợp I-40



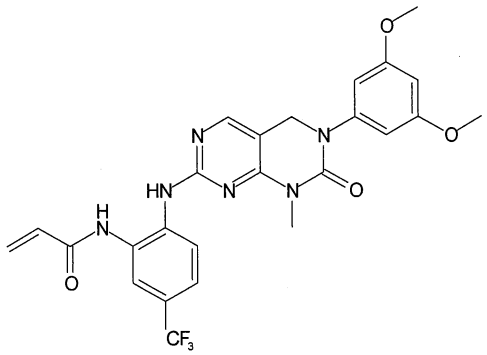
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho 3-nitrobenzyl amin ở bước 2 và Bước 6. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 544,3 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,36 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,36 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,73 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,77 (6H, s), 3,30 (2H, s), 2,81 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,30 (2H, q).

Ví dụ 43: Tổng hợp I-41



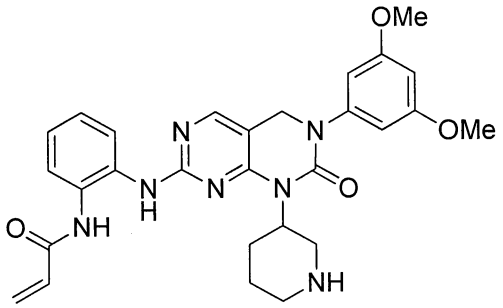
Hợp chất I-41 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-metylphenyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 475,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 44: Tổng hợp I-42



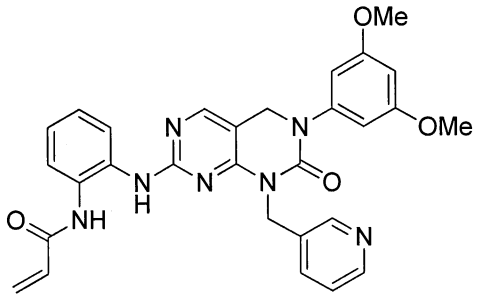
Hợp chất I-42 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-triflometylphenyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 529,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 45: Tổng hợp I-43



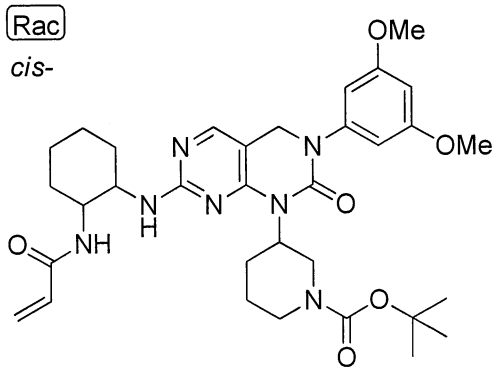
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho 3-nitrobenzyl amin ở bước 2, và Bước 6. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 530,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 7,87 (1H, s), 7,68 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,32 (4H, m), 5,68 (1H, dd), 4,85 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,13 (1H, m), 3,70 (6H, s), 3,30 (3H, m), 2,39 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Ví dụ 46: Tổng hợp I-44



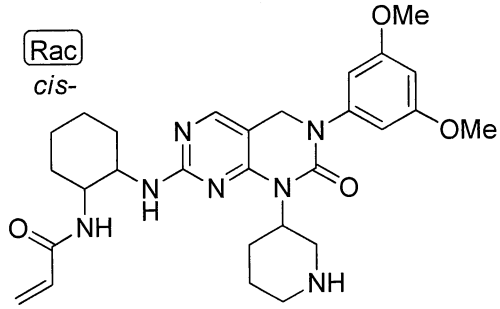
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 5. Hợp chất trung gian 1 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng pyriđin-3-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 538,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,62 (2H, m), 8,23 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,65 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,36 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,22 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Ví dụ 47: Tổng hợp I-45 (raxemic)



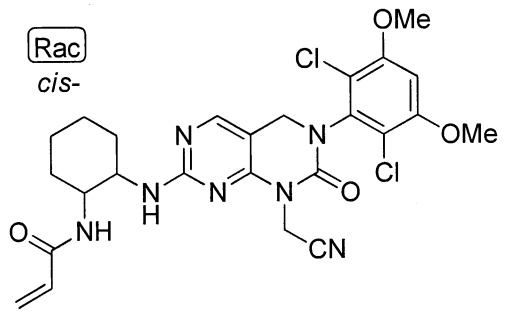
Hợp chất I-45 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 10. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho 3-nitrobenzyl amin ở bước 2 và bỏ qua bước 6. MS m/z: 636,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 48: I-46 (raxemic)



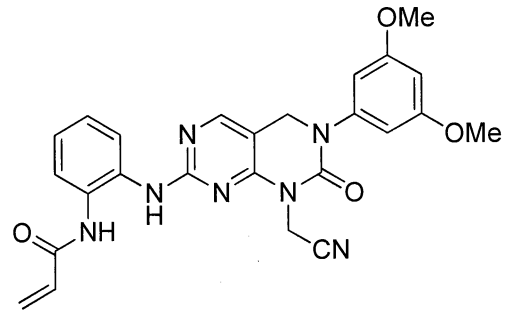
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 1 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 7). Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho 3-nitrobenzyl amin ở bước 2 và bỏ qua bước 6. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 536,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,98 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,17 (2H, m), 5,62 (1H, dd), 5,03 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,40 (2H, m), 2,94 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,77 (6H, m), 1,54 (2H, m).

Ví dụ 49: I-47, (raxemic)



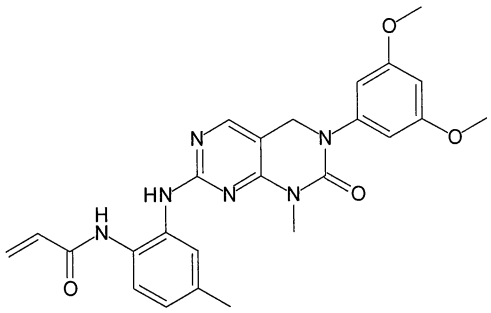
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-aminoaxetonitril thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2. MS m/z: 560,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,07 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,33 (1H, m), 6,18 (1H, dd), 5,63 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,48 (2H, m), 3,97 (6H, s), 1,79 (6H, m), 1,55 (2H, m).

Ví dụ 50: I-48,



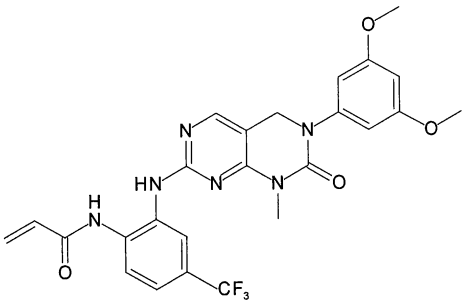
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 4. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-aminoaxetonitril thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2, và bỏ qua bước 6. MS m/z: 486,2 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,32 (2H, m), 6,56 (2H, s), 6,47 (3H, m), 5,79 (1H, dd), 4,7 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,77 (6H,s).

Ví dụ 51: Tổng hợp I-49



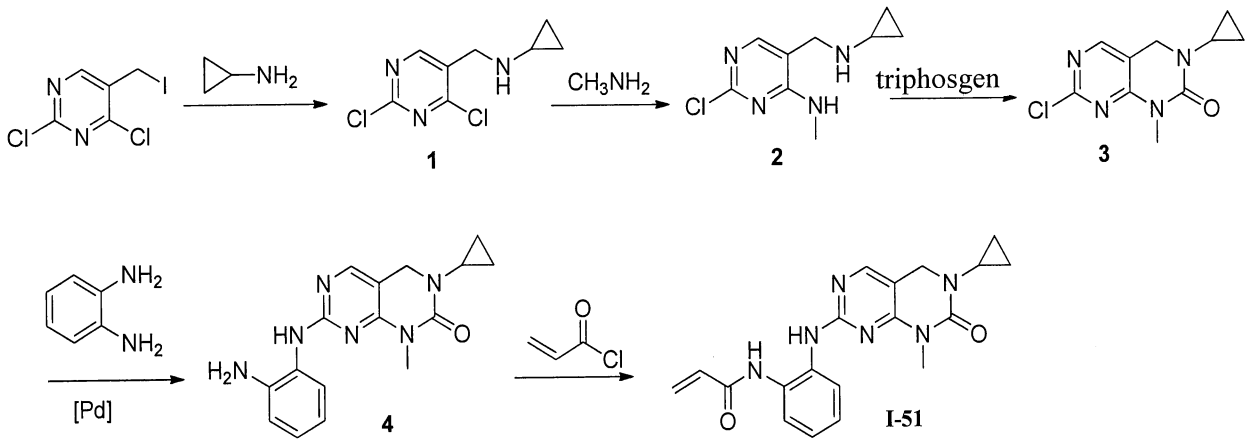
Hợp chất I-49 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-metylphenyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 475,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 52: Tổng hợp I-50

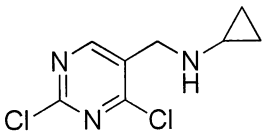


Hợp chất I-50 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-triflometylphenyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 529,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 53: I-51

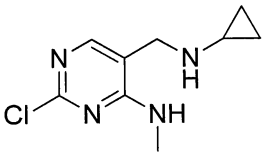


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



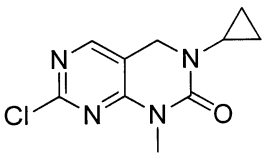
Thêm NaOH trong nước (1,5mL 5,88mmol), xyclopropanamin (580mg, 5,88mmol) trong MeCN (6mL)/toluen (6mL) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-(iodometyl)pyrimidin (1,70g, 5,88mmol) trong MeCN (5mL) và toluen (15mL). Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 4 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và H_2O. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 30% EtOAc trong hexan) để thu được 540mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 218,2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) : δ 0,40-0,54 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 8,62 (s, 1H)

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



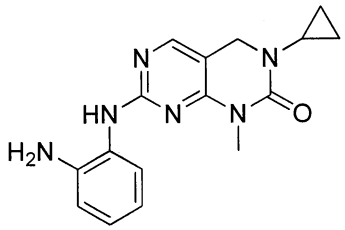
Cho phép khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (540mg, 2,55mmol) trong metanamin (dung dịch etanol, 10mL) ở 0°C trong 1 giờ. Làm bay hơi chất bay hơi dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa EtOAc và nước và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được 350mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 213,3 $(M+1)^+$,^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) : δ 0,29 đến 0,33 (m, 2H), 0,45-0,50 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,98 (d, 3H), 3,74 (s, 2H), 7,17 (br, 1H), 7,75 (s, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



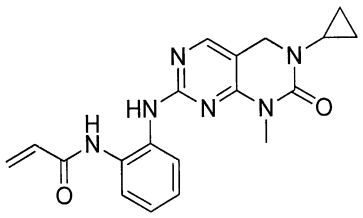
Cho phép khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (100mg, 0,47mmol), triphosgen (83mg, 0,28mmol), TEA (95mg, 0,94mmol) trong THF (3mL) ở 80°C trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và H_2O. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 2% MeOH trong DCM) để thu được 60mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 239,3 $(M+1)^+$.

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



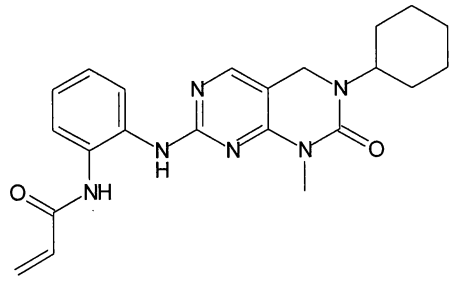
Cho phép khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 3 (60mg, 0,25mmol), benzen-1,2-diamin (32,7mg, 0,30mmol), Cs_2CO_3 (164mg, 0,50mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,7mg, 0,038mmol) và Xantphos (43,7mg, 0,076mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở 90°C trong 16 giờ trong khí N_2. Làm bay hơi chất bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng nước và chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được 39mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 311,3 $(M+1)^+$

Bước 5:I-51



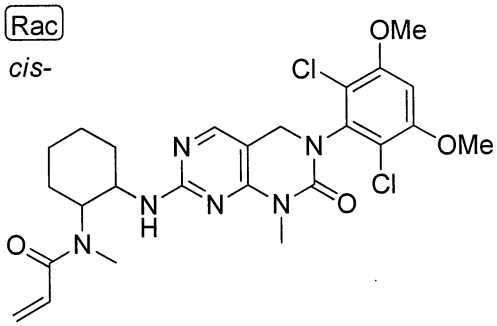
Thêm acrylol clorua (13,6g, 0,15mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (39mg, 0,13mmol) và DIPEA (38,7mg, 0,3mmol) trong THF (5mL) ở -78°C. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 20 phút. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (20mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được 9,3mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 365,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,88 (q, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H).

Ví dụ 54: Tổng hợp I-52



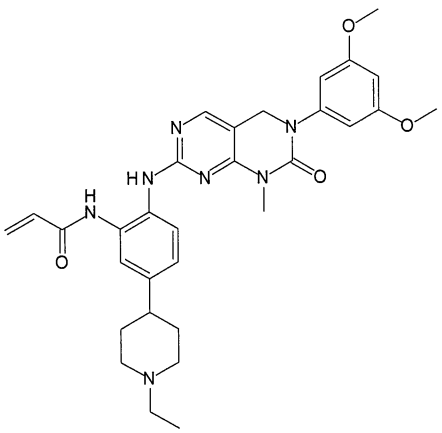
Hợp chất I-52 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 53 bằng cách sử dụng xyclohexanamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1. MS m/z: 407,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 55: Tổng hợp I-53



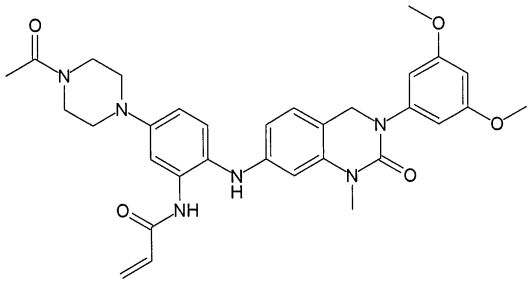
Hợp chất I-53 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng tert-butyl (cis-2-aminoxyclohexyl)(metyl)carbamat thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 3 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 549,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 56: Tổng hợp I-54

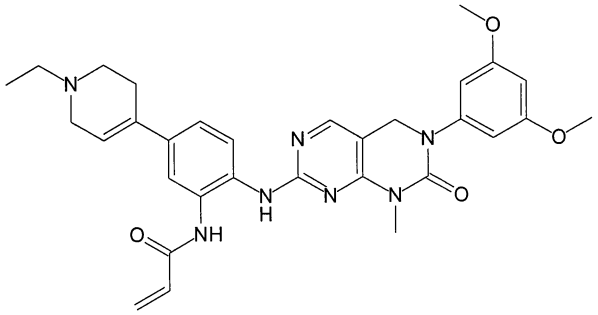


Hợp chất I-54 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-(1-etylpiperiđin-4-yl)phenyl)carbamat thay thế cho Hợp chất trung gian 3. MS m/z: 572,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 57: Tổng hợp I-55



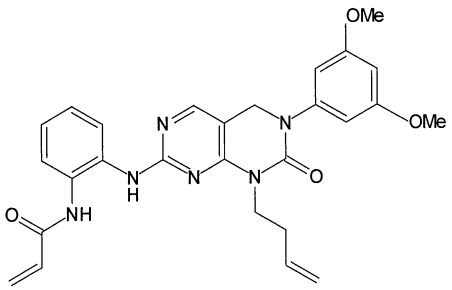
Hợp chất I-55 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng tert-butyl (5-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-aminophenyl)carbamat thay thế cho Hợp chất trung gian 3. MS m/z: 587,5 ($M+H^+$).



Ví dụ 58: Tổng hợp I-56

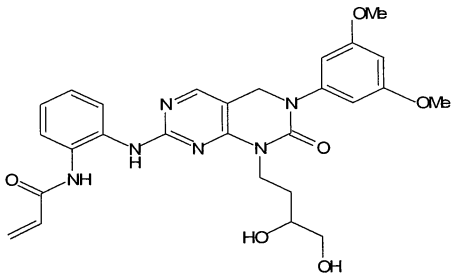
Hợp chất I-56 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng tert-butyl (2-amino-5-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyriđin-4-yl)phenyl)carbamat thay thế cho Hợp chất trung gian 3. MS m/z: 570,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 59: Tổng hợp I-57



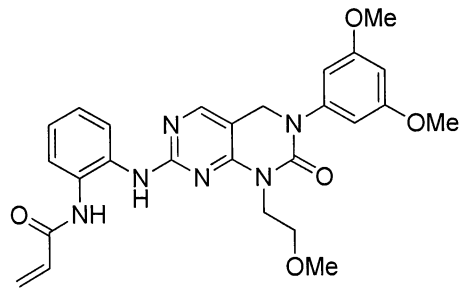
Hợp chất I-57 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng but-3-en-1-amin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 5 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7). MS m/z: 501,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 60: Tổng hợp I-58



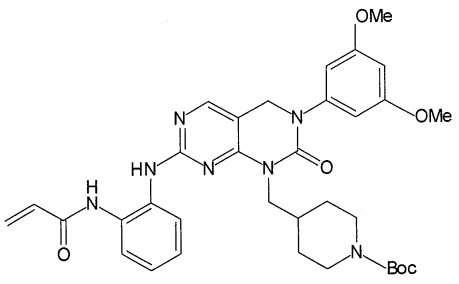
Hợp chất I-58 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng 4-aminobutan-1,2-diol thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 5 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7). MS m/z: 535,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 61: I-59



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-metoxyetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5 và bỏ qua bước 6. MS m/z: 505,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,97 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,34 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, t), 3,77 (6H, s), 3,57 (2H, t), 3,25 (3H, s).

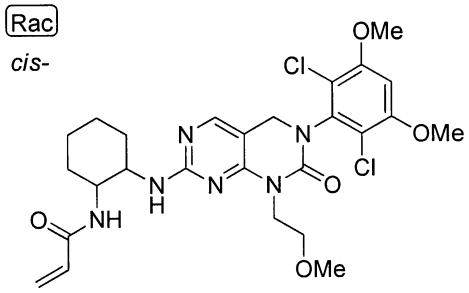
Ví dụ 62: Tổng hợp I-60



Hợp chất I-60 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 25 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(aminometyl)piperiđin-1-carboxylat thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và

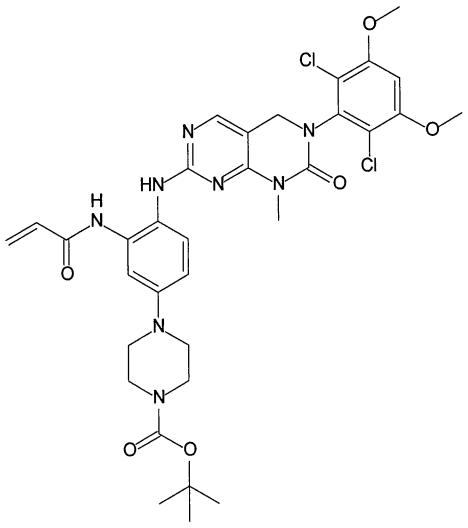
mCPBA thay thế cho SO_2Cl_2 ở bước 5 (sự oxy hoá mCPBA được mô tả trong Ví dụ 2, bước 7). MS m/z: 644,7 ($M+H^+$).

Ví dụ 63: I-61, (raxemic)



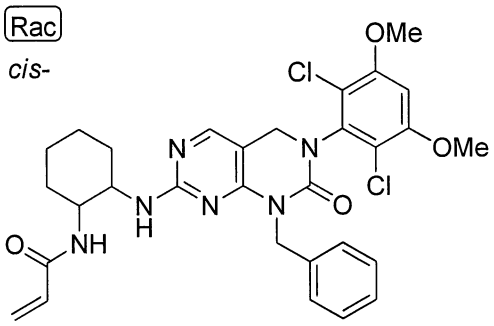
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-metoxyetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 579,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,97 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,17 (1H, dd), 5,63 (1H, d), 4,59 (2H, m), 4,48 (1H, br s), 4,37 (1H, br s), 4,29 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,48(2H, s), 3,35 (3H, s), 1,76 (6H, m).

Ví dụ 64: Tổng hợp I-62



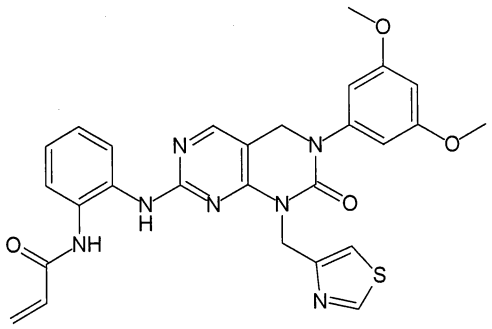
Hợp chất I-62 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng tert-butyl piperazin-1-carboxylat thay thế cho N-etylpiperizin ở bước 2. MS m/z: 713.5 ($M+H^+$).

Ví dụ 65: Tổng hợp I-63 (raxemic)



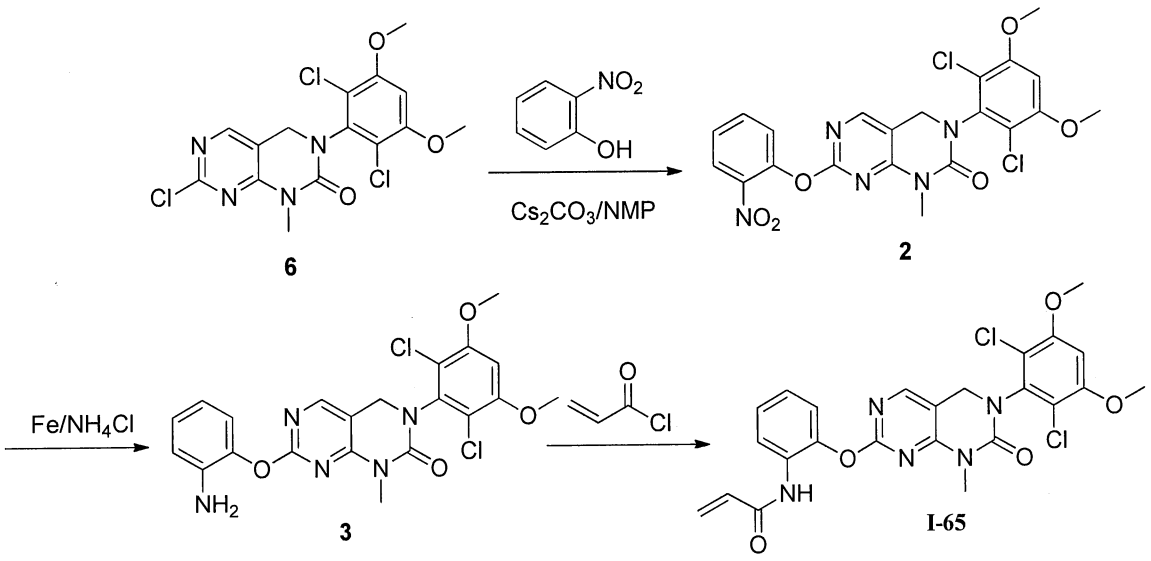
Hợp chất I-63 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Hợp chất trung gian 1 được tạo ra như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2. MS m/z: 611,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 66: Tổng hợp I-64

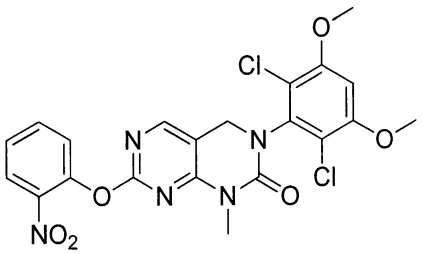


Hợp chất I-64 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-4-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 544,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 67: I-65

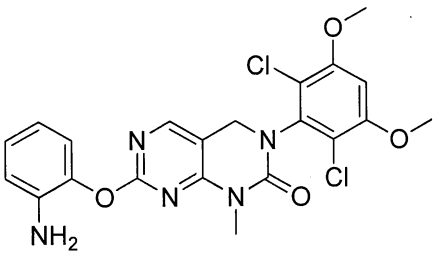


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



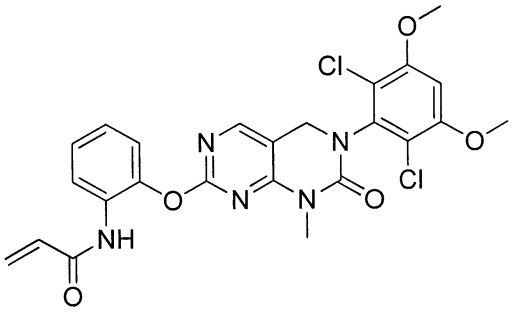
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 (100mg, 0,25mmol), 2-nitrophenol (51,7mg, 0,37mmol), Cs_2CO_3 (162mg, 0,50mmol) trong NMP (5mL) ở 100°C trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (35 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (4% EtOAc/DCM) để thu được 52,5mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



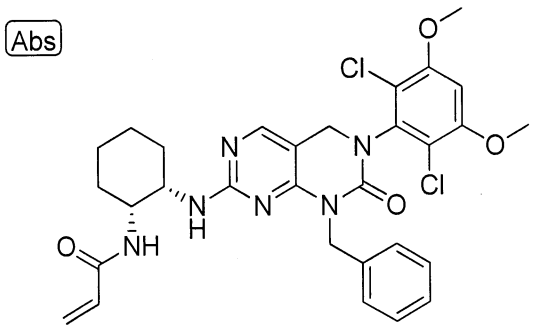
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (52,5mg, 0,10mmol), Fe (34,5mg, 0,62mmol), NH_4Cl (33,3mg, 0,62mmol) trong etanol (4mL) và H_2O (2mL) đến hồi lưu trong 2 giờ. Cho phép làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không, thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (35 mL×3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH/DCM) để thu được 7,1mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 476,3 $(M+1)^+$

Bước 3: I-65



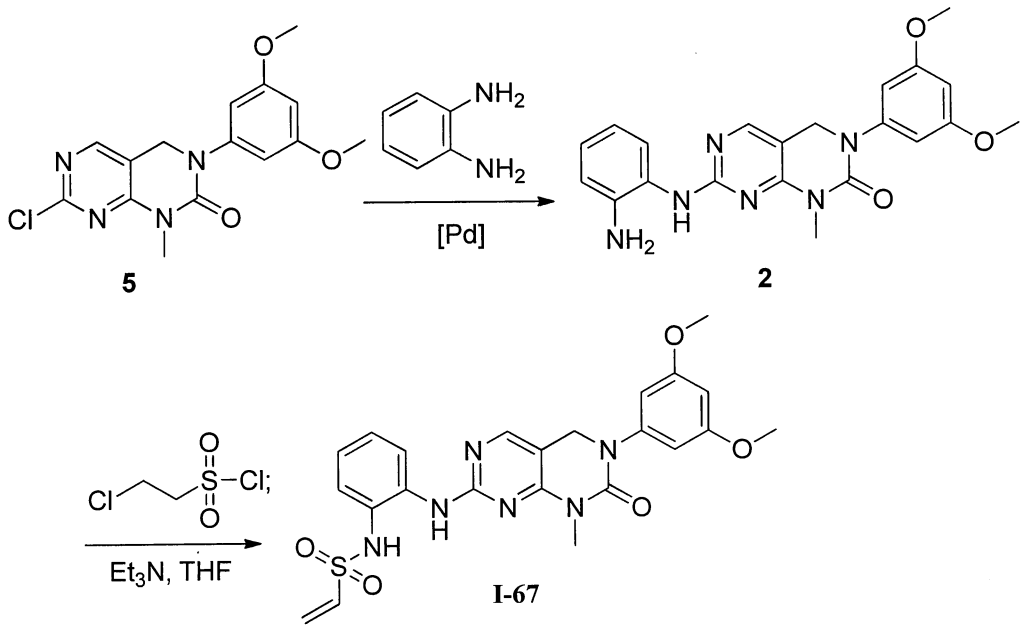
Thêm acryloyl clorua (1,6mg, 0,02mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 3 (7,10mg, 0,02mmol) và DIPEA (3,9mg, 0,03mmol) trong THF (4mL). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 10 phút mà sau đó được làm ngừng bằng $NaHCO_3$ bão hoà và chiết bằng EtOAc (20mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (4% EtOAc trong DCM) để thu được 3,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 530,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,45 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

Ví dụ 68: I-66

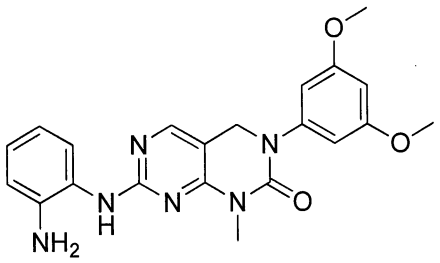


Hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg) được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 84 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,2S)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho tert-butyl (1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 3. MS m/z: 611,1 $(M+H^+)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (1H, br s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

Ví dụ 69: I-67

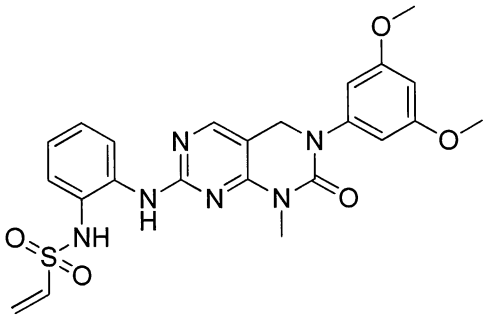


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



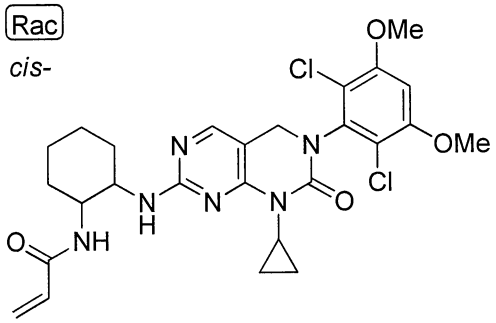
Cho phép khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1 (150mg, 0,45mmol), benzen-1,2-diamin (48,5mg, 0,45mmol), Cs_2CO_3 (292mg, 0,90mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,0mg, 0,045mmol) và xantphos (51,8mg, 0,09mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) ở 90°C trong 5 giờ trong khí nitơ. Cho phép làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (30 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH/DCM) để thu được 88,5mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 407,4 $(M+1)^+$.

Bước 2: I-67



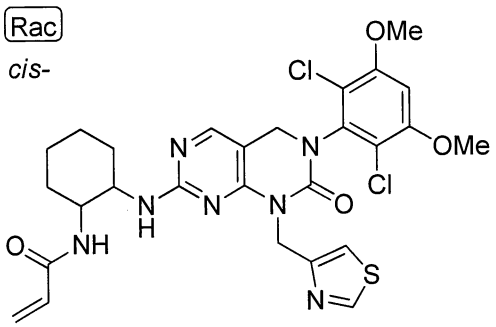
Thêm 2-cloetansulfonyl clorua (35,4mg, 0,22mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 2 (88,2mg, 0,22mmol) và Et_3N (87,8mg, 0,87mmol) trong THF (6mL). Gia nhiệt phản ứng ở 40°C trong 6 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (30mL × 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH/ DCM) để thu được 8,8mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 497,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,40 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,64 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 9,6 Hz, 1H), 7,17- 7,27 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Ví dụ 70: Tổng hợp I-68 (raxemic)



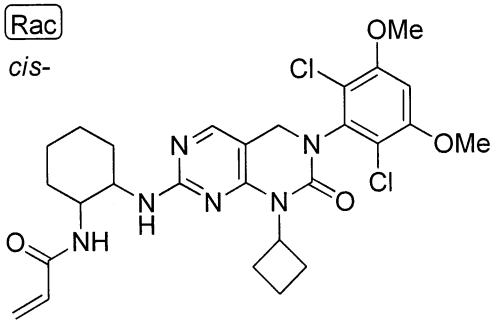
Hợp chất I-68 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 25 thay thế cho Hợp chất trung gian 2. MS m/z: 561,5 $(M+H^+)$.

Ví dụ 71: Tổng hợp I-69 (raxemic)



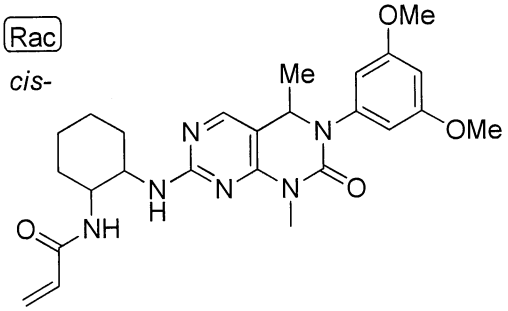
Hợp chất I-69 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 1 từ Ví dụ 116 thay thế cho Hợp chất trung gian 2. MS m/z: 618,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 72: Tổng hợp I-70 (raxemic)



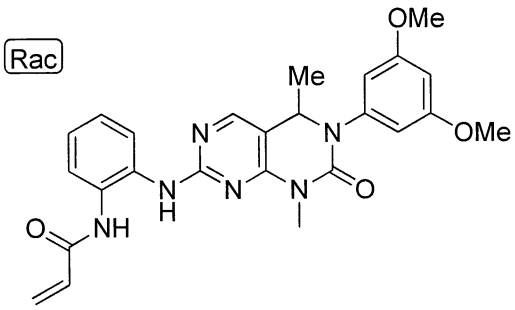
Hợp chất I-70 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng xyclobutylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2. MS m/z: 575,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 73: Tổng hợp I-71(raxemic)



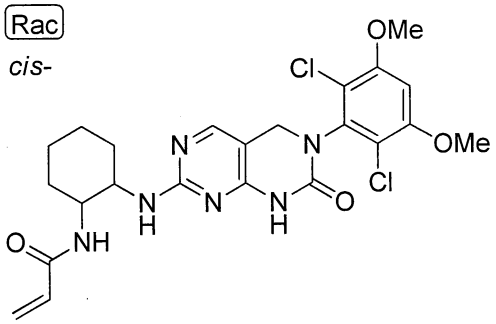
Hợp chất I-71 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 10 bằng cách sử dụng 7-clo-3-(3,5-dimetoxyphenyl)-1,4-dimetyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on thay thế cho Hợp chất trung gian 8 ở bước 1 (được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng 1-(2,4-diclopyrimidin-5-yl)etanon thay thế cho Hợp chất trung gian 2, metylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2, và bỏ qua bước 6) và bỏ qua các bước từ 2 đến 5. MS m/z: 481,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 74: Tổng hợp I-72 (raxemic)



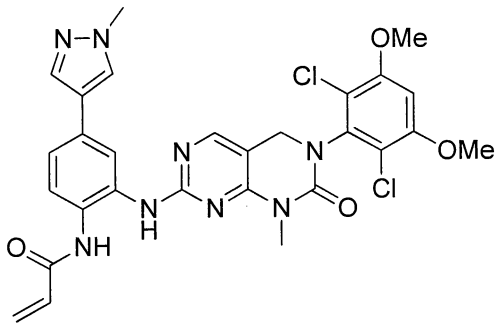
Hợp chất I-72 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 4 bằng cách sử dụng 7-clo-3-(3,5-dimetoxyphenyl)-1,4-dimetyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on thay thế cho Hợp chất trung gian 1 ở bước 1 (được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng 1-(2,4-diclopyrimidin-5-yl)etanon thay thế cho Hợp chất trung gian 2, metylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2, và bỏ qua bước 6). MS m/z: 475,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 75: Tổng hợp I-73 (raxemic)



Hợp chất I-73 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng amoniac thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2. MS m/z: 521,2 ($M+H^+$).

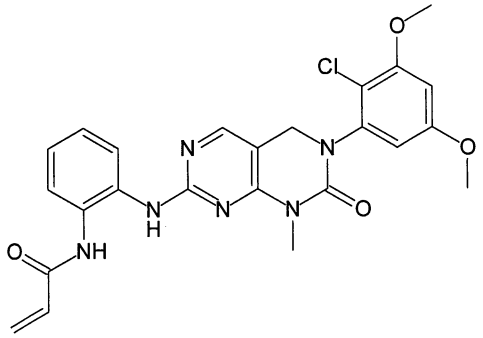
Ví dụ 76: I-74



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 29 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z:

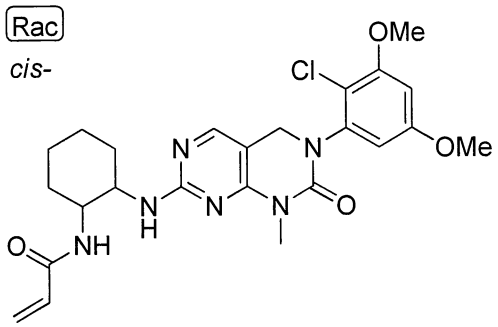
609,0 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,01 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,60 (2H, s), 3,95 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,35 (3H, s).

Ví dụ 77: Tổng hợp I-75



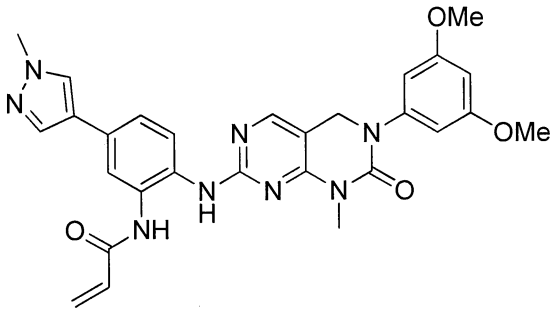
Hợp chất I-75 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 102 bằng cách sử dụng metylamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 5. MS m/z: 495,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 78: Tổng hợp I-76 (raxemic)



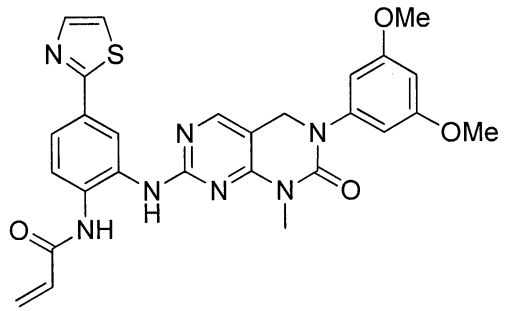
Hợp chất I-76 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 2 bằng cách sử dụng metylamin thay thế cho 3-nitrobenzylamin ở bước 2, bằng cách sử dụng 2-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, và bỏ qua bước 6. MS m/z: 501,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 79; I-77



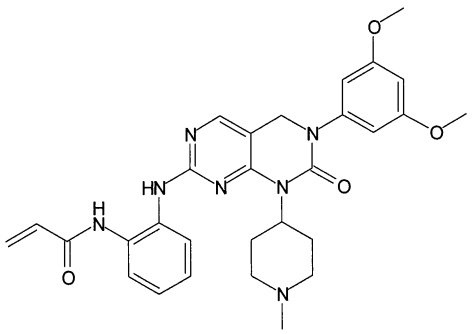
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 29 bằng cách sử dụng 5-bromo-2-nitroanilin thay thế cho Hợp chất trung gian 1 ở bước 1. MS m/z: 541,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,53 (1H, m), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,41 (1H, m), 5,83 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,78 (6H, s), 3,36 (3H, s).

Ví dụ 80: I-78



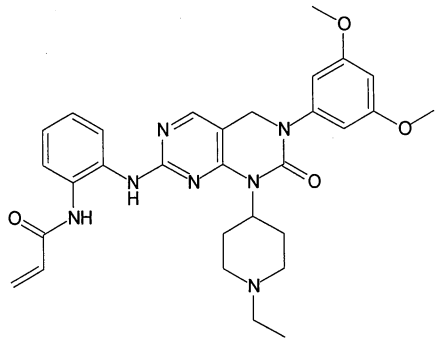
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 29 bằng cách sử dụng 2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol thay thế cho Hợp chất trung gian 3 ở bước 2. MS m/z: 544,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 6,54 (3H, m), 6,41 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 3,72 (6H, s), 3,26 (3H, s).

Ví dụ 81: Tổng hợp I-79



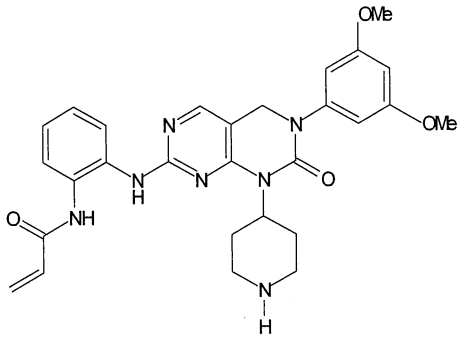
Hợp chất I-79 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 1-metylpiperiđin-4-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 468,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 82: Tổng hợp I-80



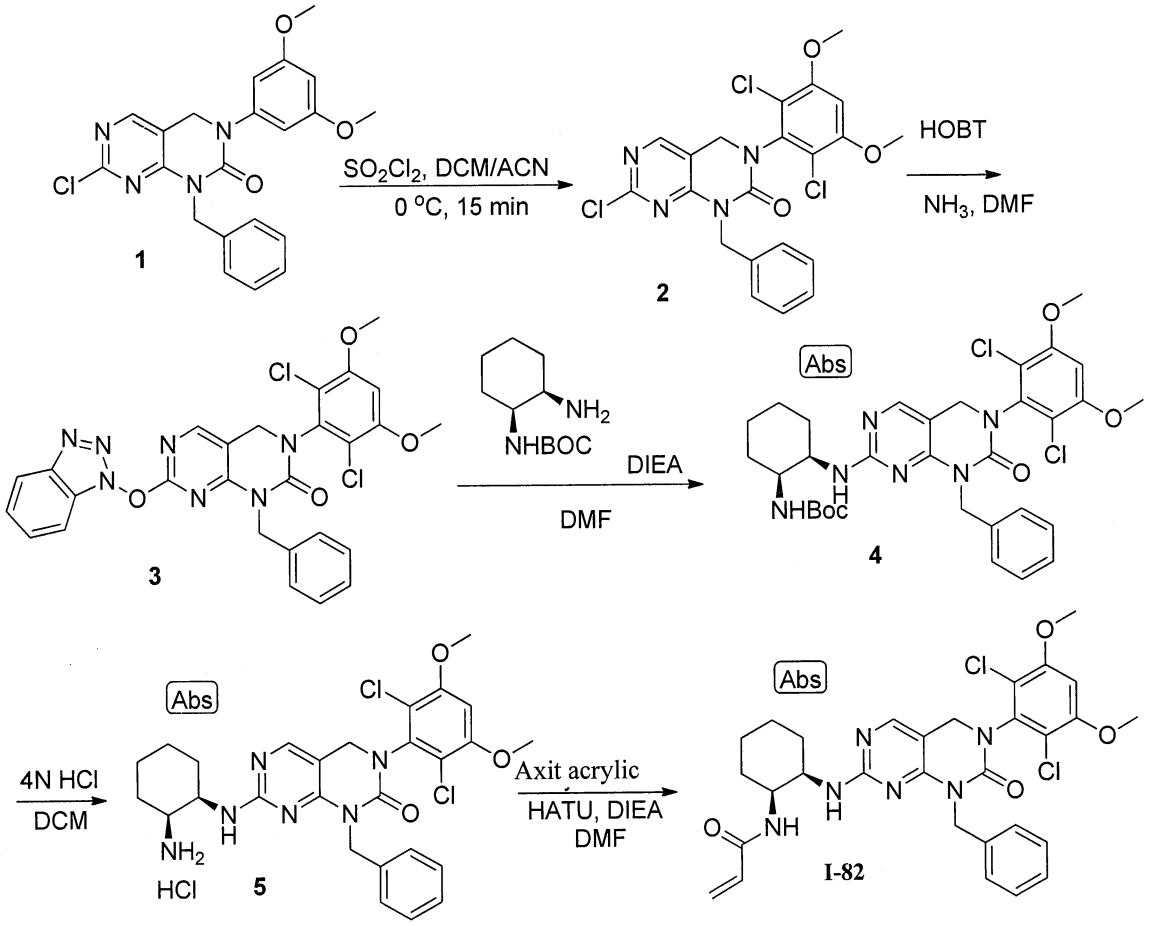
Hợp chất I-80 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 1-etylpiperiđin-4-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 558,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 83: Tổng hợp I-81

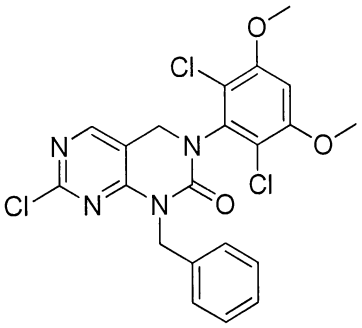


Hợp chất I-81 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Việc khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 530,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 84: Tổng hợp I-82

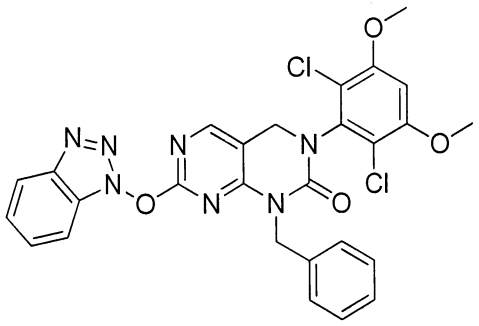


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



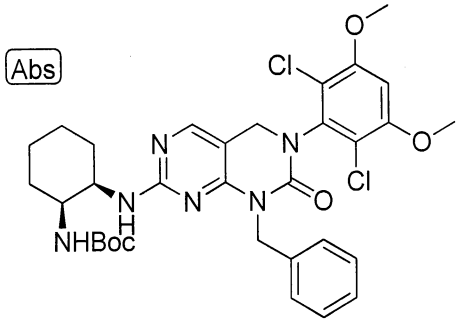
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 5.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



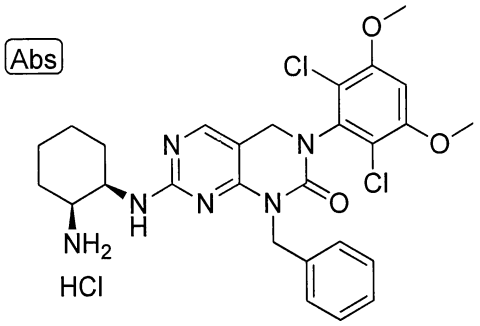
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (*Chemistry & Biology 2010, 17*, 285 – 295). Hoa tan Hợp chất trung gian 2 (150mg, 0,31mmol) và HOBT (78mg, 0,51mmoL) trong 4mL DMF và cho phép khuấy trong 90 phút. Thêm amoniac (3,8mL, 0,5N trong dioxan, 1,9mmoL) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia hỗn hợp phản ứng với nước, nước muối và cloriform. Làm khô pha hữu cơ qua natri sulfat và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được 300mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng như là trong phản ứng tiếp theo. MS m/z: 578,2 ($M+H^+$).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



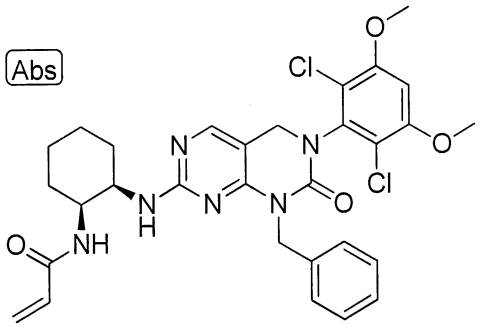
Gia nhiệt cho dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (300mg, 0,52mmoL), tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat (214mg, 1mmoL) và DIPEA (170uL, 1,56mmoL) trong 4mL DMF đến 70°C trong 4 giờ. Cho phép làm mát hỗn hợp phản ứng và phân chia giữa nước, nước muối và EtOAc. Làm khô pha hữu cơ qua natri sulfat và dung môi dưới áp suất giảm. Cho sản phẩm thô vào sắc ký trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 75% EtOAc trong heptan), mà thu được 57mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 657,2 ($M+H^+$).

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



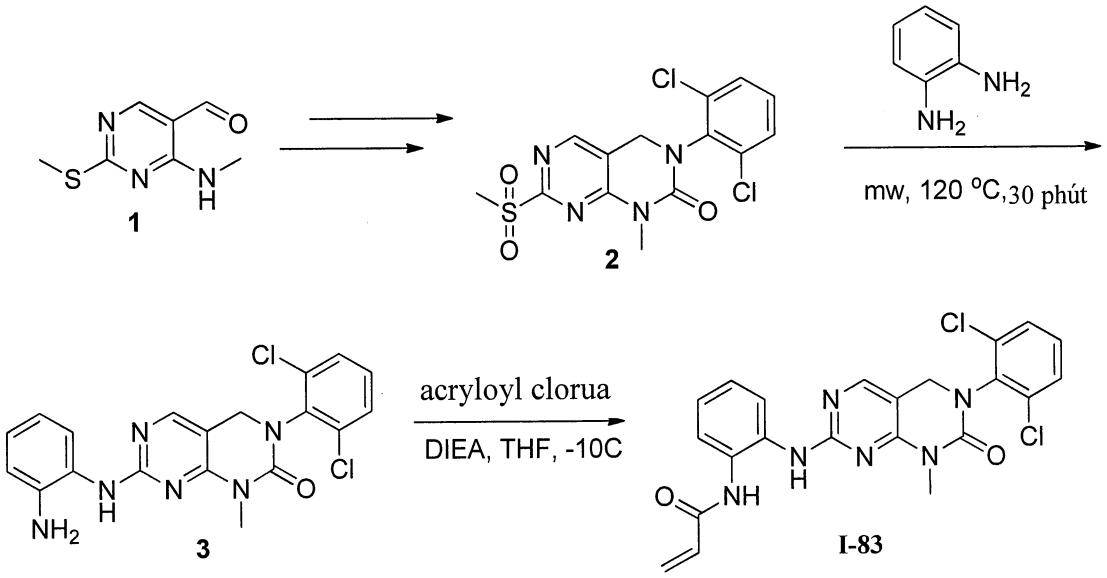
Thêm 500uL HCl (4N trong dioxan) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (57mg, 0,087mmol) trong 5mL DCM và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm mà thu được 77mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 557,2 ($M+H^+$).

Bước 5: I-82

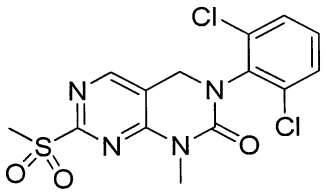


Thêm DIPEA (114uL, 0,65mmoL) và HATU (49mg, 0,13mmoL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (77mg, 0,13mmoL) và axit acrylic (9ul, 0,13mmoL) trong 500uL DMF. Cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút sau đó tinh chế một cách trực tiếp bằng sắc ký nhanh (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 70% axeton trong heptan), mà thu được 16mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 611,1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,31 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (2H, br s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

Ví dụ 85: Tổng hợp I-83

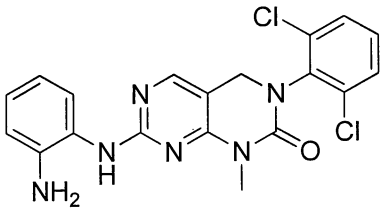


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



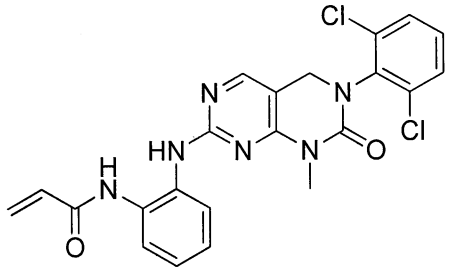
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra từ Hợp chất trung gian 1 theo quy trình của tài liệu chuyên ngành (WO 01/29042; PCT/EP00/10088).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



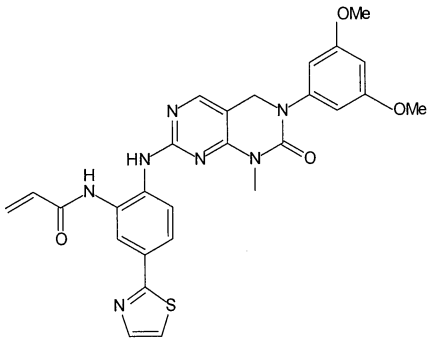
Gia nhiệt Hợp chất trung gian 2 (53mg, 0,14mmol) và phenylendiamin (74mg, 0,69mmoL) dưới vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Cho sản phẩm thô vào sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 80% EtOAc trong heptan) để thu được 30mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 415,1 ($M+H^+$).

Bước 3: I-83



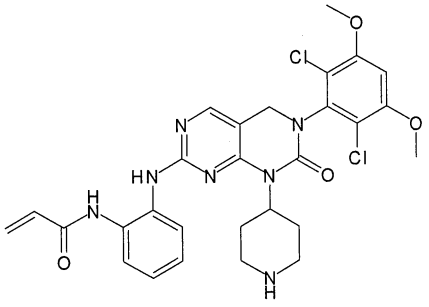
Thêm acryloyl clorua (6,1µL, 0,076mmoL) vào dung dịch được làm mát (-10°C) chứa Hợp chất trung gian 3 (30mg, 0,072mmoL) trong 500uL THF. Cho phép khuấy dung dịch ở -10°C trong 5 phút, sau đó xử lý bằng DIPEA (14uL, 0,079mmoL) và cho phép khuấy trong 5 phút nữa. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa nước, nước muối, tách lớp hữu cơ và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan), mà thu được 25mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 469,1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 8,68 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,2 (1H, t), 7,12 (1H, t), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 3,25 (3H, s).

Ví dụ 86: Tổng hợp I-84



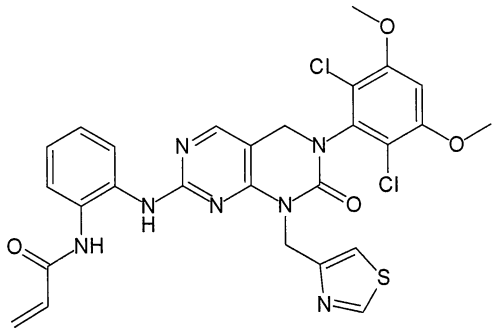
Hợp chất I-84 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 31 bằng cách sử dụng 2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol thay thế cho Hợp chất trung gian 3 ở bước 2. MS m/z: 544,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 87: Tổng hợp I-85



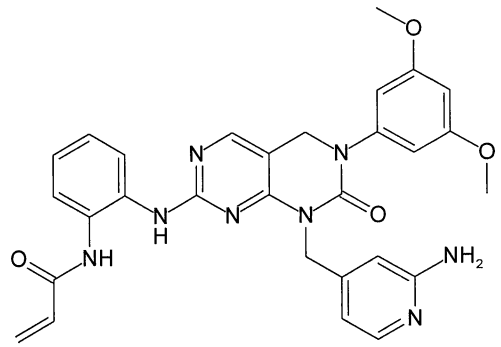
Hợp chất I-85 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-aminopiperiđin-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Việc khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 598,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 88: Tổng hợp I-86



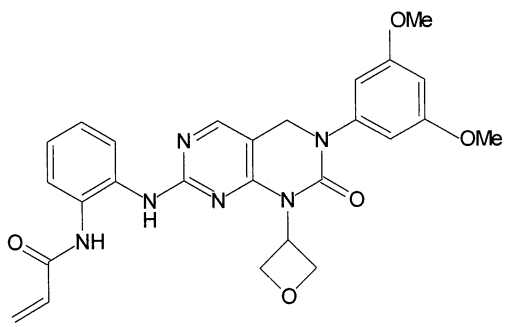
Hợp chất I-86 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-4-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 612,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 89: Tổng hợp I-87



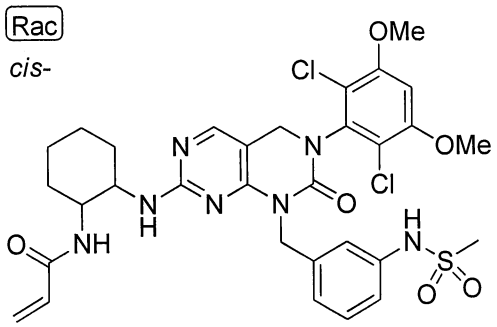
Hợp chất I-87 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)pyriđin-2-amin thay thế cho metylamin ở bước 5.MS m/z: 553,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 90: Tổng hợp I-88



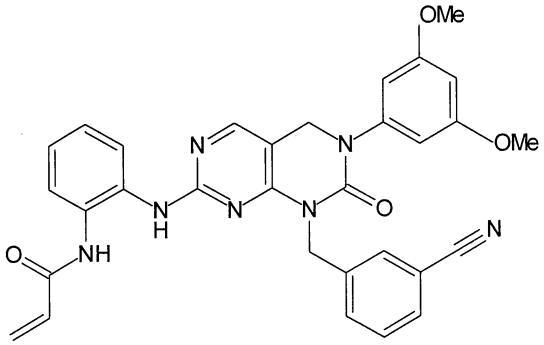
Hợp chất I-88 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng oxetan-3-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 503,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 91: Tổng hợp I-89 (raxemic)



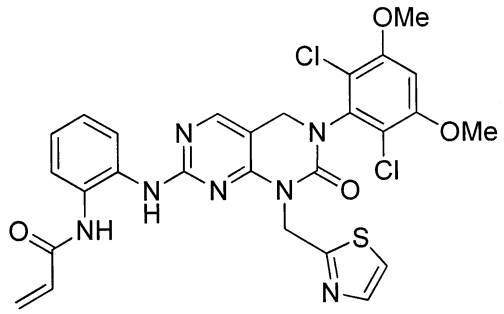
Hợp chất I-89 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. N-(3-((7-clo-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-1(2H)-yl)metyl)phenyl)metansulfonamit được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng N-(3-(aminometyl)phenyl)metansulfonamit thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 704,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 92: Tổng hợp I-90



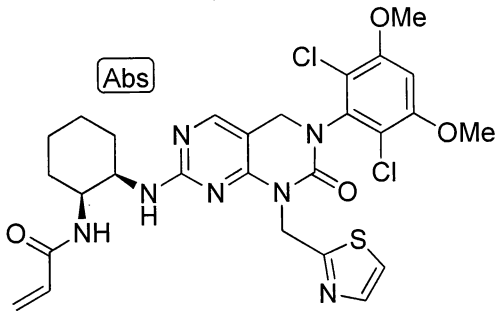
Hợp chất I-90 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)benzonitril thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 562,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 93: I-91



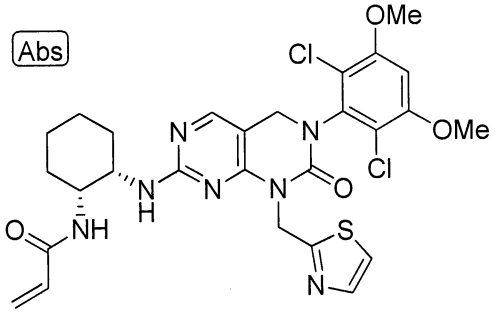
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-2-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 612,0 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 5,50 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,96 (6H, s).

Ví dụ 94: I-92



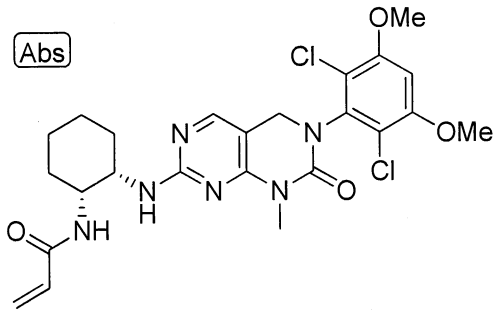
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-2-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 618,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,32 (1H, dd), 6,16 (1H, d), 5,62 (1H, dd), 5,56 (2H, br), 4,65 (2H, s), 3,97 (6H, s), 1,69 (6H, br), 1,51 (2H, br).

Ví dụ 95: Tổng hợp I-93



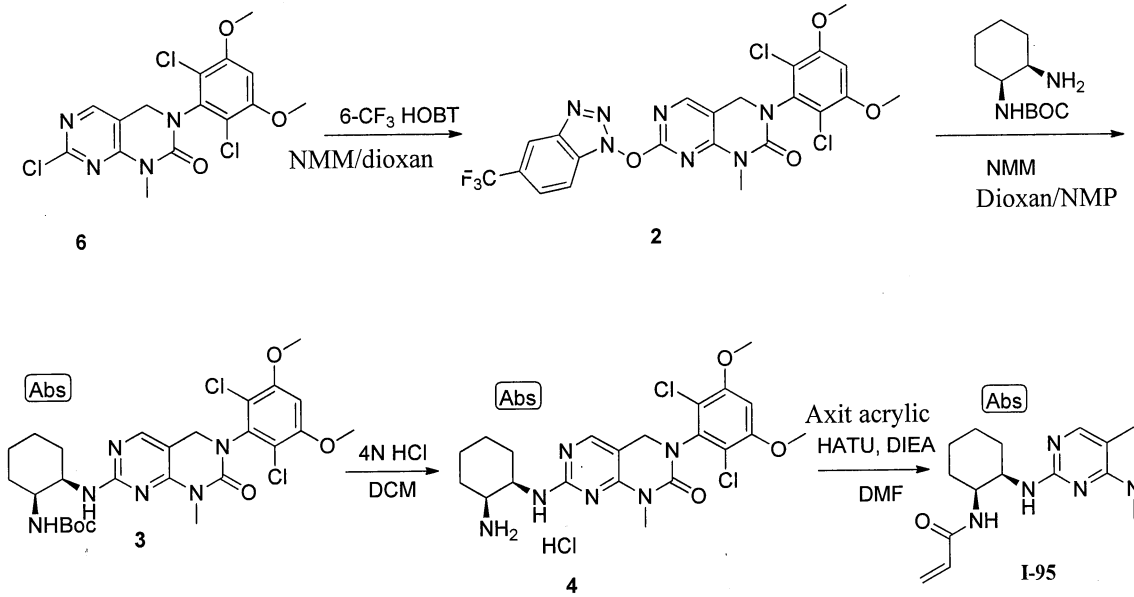
Hợp chất I-93 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116 bằng cách sử dụng ((1R,2S)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 2. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-2-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 618,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 96: Tổng hợp I-94

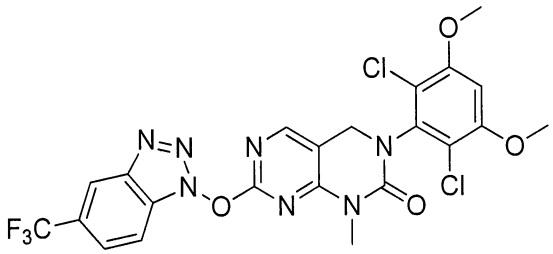


Hợp chất I-94 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116 bằng cách sử dụng ((1R,2S)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 2. Vật liệu khởi đầu là hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1. MS m/z: 535,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 97: Tổng hợp I-95

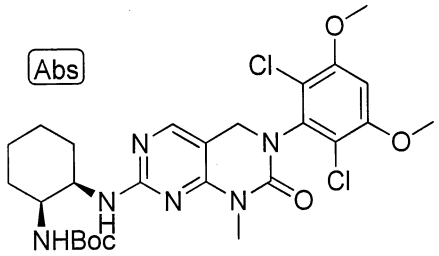


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



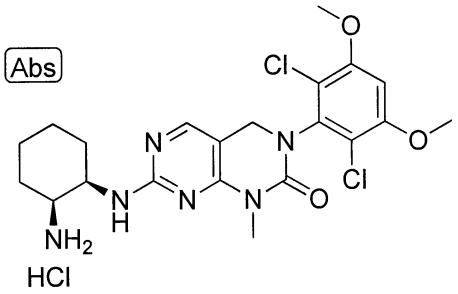
Hợp chất nêu ở tiêu đề (645mg, MS m/z: 570,0 ($M+H^+$)) được tạo ra từ Hợp chất trung gian 6 (Ví dụ 1), như được mô tả trong Ví dụ 84 bằng cách sử dụng 6-CF_3-HOBT thay thế cho HOBT ở bước 2.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



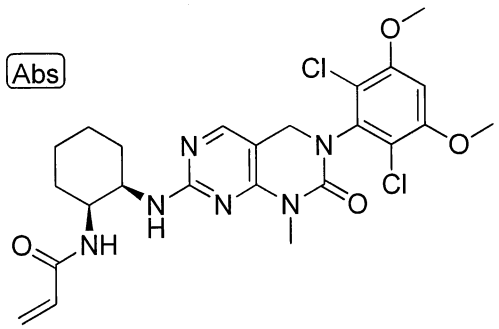
Hợp chất nêu ở tiêu đề (440mg, MS m/z: 581,2 ($M+H^+$) được tạo ra từ Hợp chất trung gian 2, như được mô tả trong Ví dụ 84, Bước 3.

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



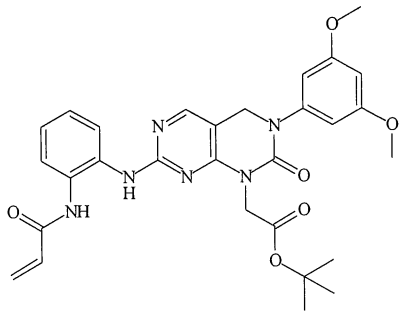
Thêm 10mL HCl (4N trong dioxan) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (440mg, 0,76mmoL) trong 10mL DCM và cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và chất rắn thu được được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Bước 4: I-95



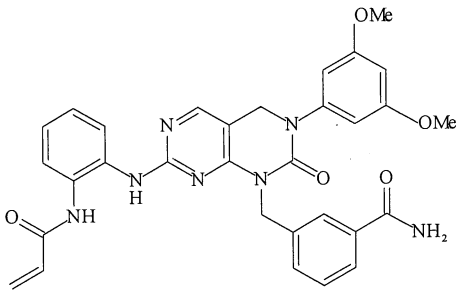
Hợp chất nêu ở tiêu đề (190 mg) được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 84, Bước 5. MS m/z: 535,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, d), 6,98 (1H, s), 6,7 (1H, br s), 6,32 (1H, br s), 6,04 (1H, d), 5,55 (1H, dd), 4,44 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,22 (3H, s), 1,37-1,76 (8H, m).

Ví dụ 98: Tổng hợp I-96



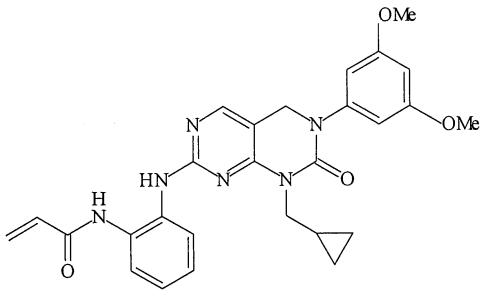
Hợp chất I-96 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 2-aminoaxetat thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 561,5 $(M+H^+)$.

Ví dụ 99: Tổng hợp I-97



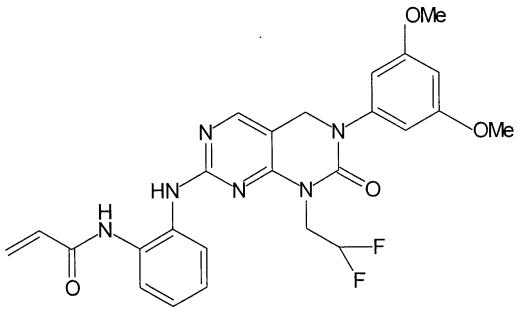
Hợp chất I-97 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)benzamit thay thế cho metylamin ở bước 5.MS m/z: 580,4 $(M+H^+)$.

Ví dụ 100: Tổng hợp I-98



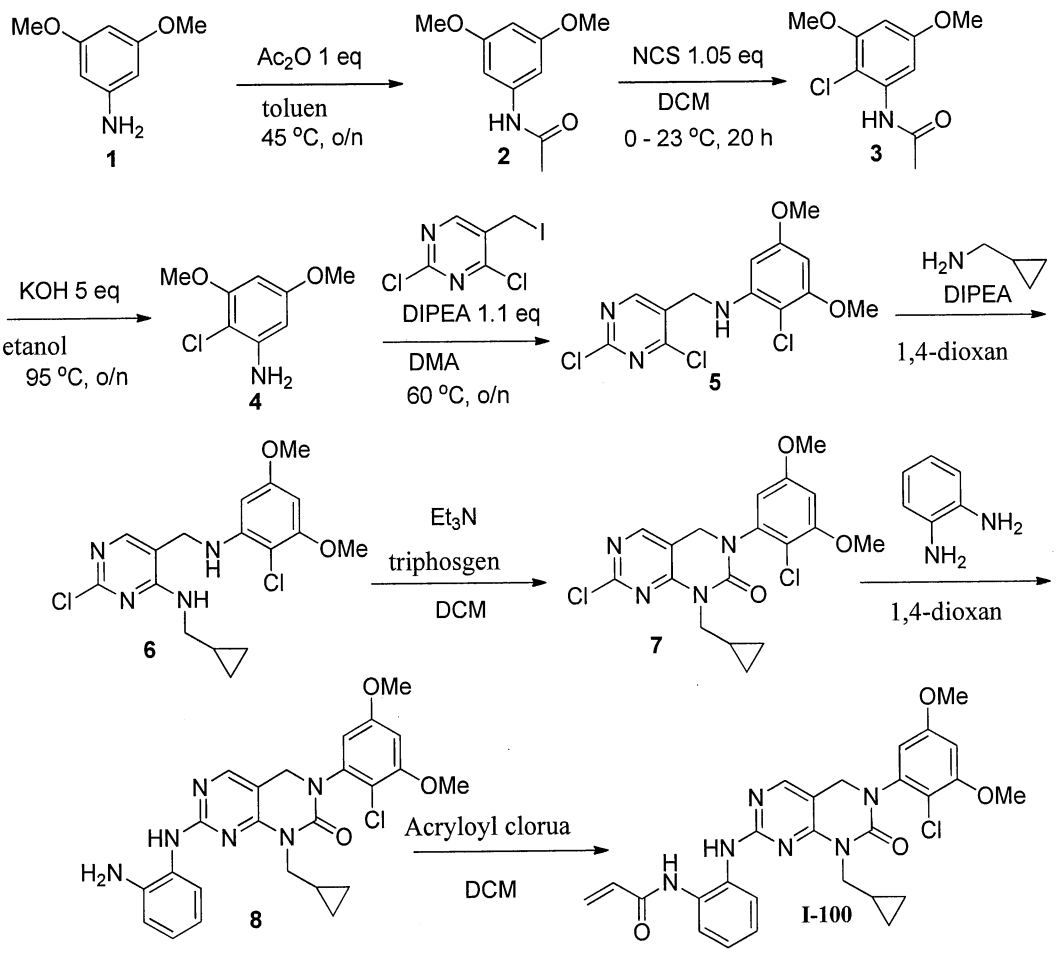
Hợp chất I-98 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 501,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 101: Tổng hợp I-99

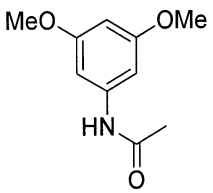


Hợp chất I-99 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,2-diflopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 511,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 102: I-100

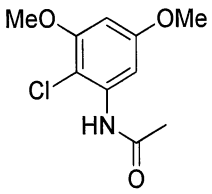


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



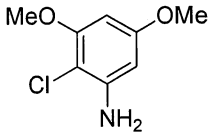
Thêm 3,5-dimetoxyanilin (2,00g, 13,1mmol) trong toluen (50mL, 469mmol) vào ống bọc kín 125mL. Thêm một cách từ từ axetic anhydrua (1,36mL, 14,4mmol) vào và chất kết tủa tạo thành. Gia nhiệt phản ứng đến 45°C trong 30 phút và sau đó khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Ngày tiếp theo, pha loãng phản ứng bằng hexan và lọc, rửa bằng hexan bổ sung và làm khô trong chân không để thu được 2,5g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 196,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



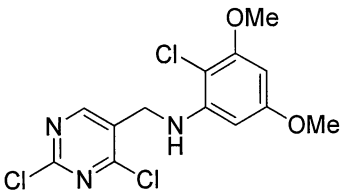
Thêm N-(3,5-dimetoxyphenyl)axetamit (3,20g, 16,4mmol) trong DCM (75mL) vào bình thót cổ đáy tròn 250mL. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Thêm một cách từ từ N-closuxinimit (2,30g, 17,2mmol) trong 25mL DCM và cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô đặc phản ứng và cho vào hỗn hợp 1-1 gồm hexan-EtOAc. Lọc chất kết tủa thu được, cô đặc phần lọc, cho vào trong 1:1 hexan-EtOAc và lọc chất rắn để thu được sản phẩm chất rắn thứ hai. Gom chất kết tủa thu được và tinh chế trên silicagel (tách rửa bằng 25% EtOAc trong hexan để thu được 1,50g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 230,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



Thêm Hợp chất trung gian 3 (1,90g, 8,27mmol) trong EtOH (50mL, 856mmol) vào bình thót cổ bọc kín 125mL tiếp theo kali hydroxit (2,32g, 41,4mmol) trong 10mL nước. Cho phép khuấy dung dịch ở 95°C trong 16 giờ mà sau đó làm mát và cô đặc. Phân chia dầu thu được giữa nước và EtOAc, làm khô lớp hữu cơ qua MgSO4, lọc và cô đặc để thu được 1,00g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 188,1 $(M+H)^+$.

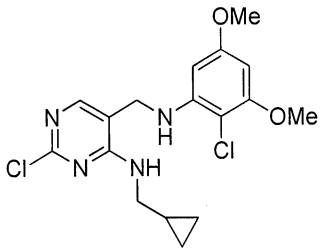
Bước 4: Tổng hợp Hợp chất trung gian 5



Thêm Hợp chất trung gian 4 (1,50g, 8,00mmol) trong DMA (5mL, 53,3mmol) vào trong bình bọc kín, tiếp theo DIPEA (820µl, 8,80mmol). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Ở nhiệt độ môi trường, và thêm 2,4-diclo-5-(iodometyl)pyrimidin từ Ví dụ 1 (2,31g, 8,00mmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 7,5 giờ, sau đó 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tạo đồng sôi vài lần bằng toluen. Thêm EtOAc vào và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3 x). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột

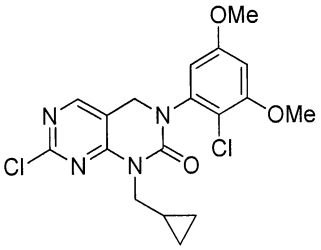
nhanh (tách rửa bằng từ 5 đến 25% EtOAc trong heptan) để thu được 1,75g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 348,2 $(M+H)^+$.

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất trung gian 6



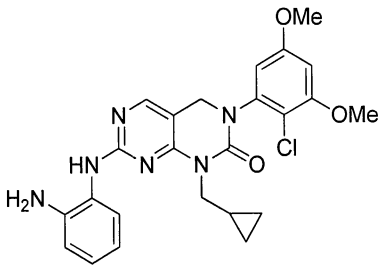
Hoà tan Hợp chất trung gian 5 (1,50g, 4,30mmol) trong 1,4-dioxan (20mL). Thêm xyclopropylmetanamin (612mg, 8,61mmol) và DIPEA (1,54mL, 8,61mmol) vào. Cho phép khuấy dung dịch ở 35°C trong 3 giờ. Thêm nước (20mL) vào và tách lớp hữu cơ, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua silicagel (tách rửa bằng DCM) để thu được 1,17g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 383,4 $(M+H)^+$.

Bước 6: Hợp chất trung gian 7



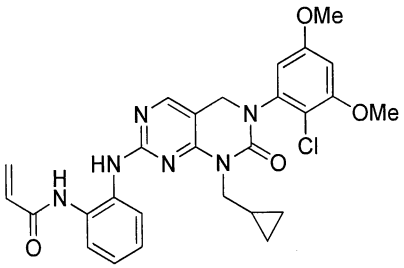
Hoà tan Hợp chất trung gian 6 (1,16g, 3,03mmol) trong DCM (15mL). Thêm triphosgen (873mg, 3,33mmol) theo một phần vào. Dung dịch màu vàng được trở lại vẩn đục riêng phần sau khi trở lại dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Thêm trietylamin (2,11mL, 15,13mmol) vào và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Sự hình thành hợp chất trung gian cloformat được quan sát ([M+H]+= 445m/z). Chuyển huyền phù vào trong bình áp suất và khuấy ở 50°C trong 48 giờ nữa. Cho phép làm mát hỗn hợp và rửa pha hữu cơ bằng nước (20mL) và natri bicarbonat trong nước bão hoà (20mL). Làm khô lớp hữu cơ qua magnesium sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua silicagel (từ 0 đến 5% EtOAC trong DCM) để thu được 1,04g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 409,4 $(M+H)^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 8



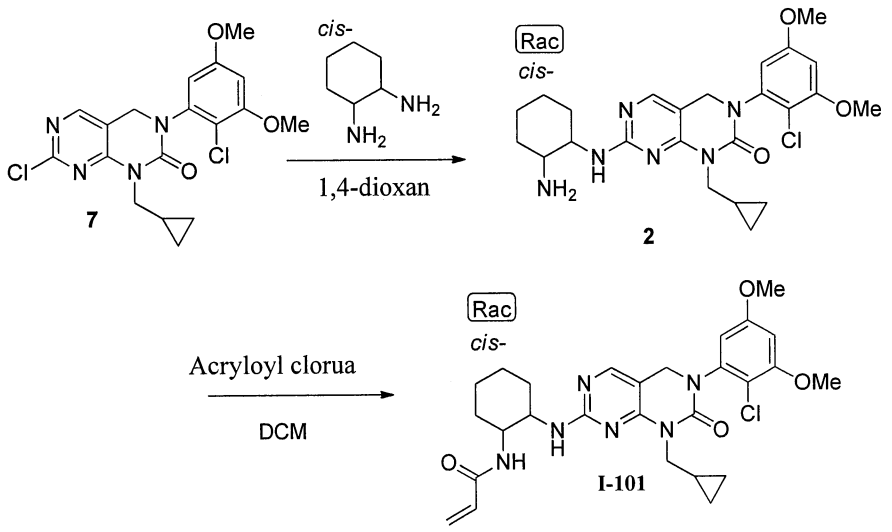
Hoà tan Hợp chất trung gian 7 trong 1,4-dioxan (3mL) và thêm benzen-1,2-diamin (52,85mg, 489µmol) và TFA (244µmol) vào. Khuấy dung dịch ở 95°C trong 20 giờ. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc và rửa bằng natri bicarbonat trong nước bão hoà (5mL) và nước muối (5mL) sau đó làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua silicagel 5% MeOH trong DCM để thu được 100mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 481,5 $(M+H)^+$

Bước 8: I-100

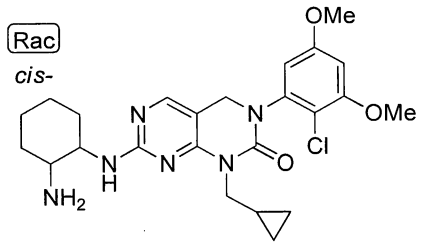


Hoà tan Hợp chất trung gian 8 (98,0mg, 204µmol) trong DCM (2mL). Thêm Et_3N (56,8µl, 408µmol) vào tiếp theo thêm acryloyl clorua (19,9µl, 245µmol) vào. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó thêm MeOH vào và cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua sắc ký pha ngược (tách rửa sơ bộ bằng MeOH sau đó 1N NH_3 trong metanol. Sắc ký tiếp theo qua silcagel (từ 20 đến 30% EtOAc trong DCM thu được 21,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 535,6 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,12 (td, 1H), 6,76 (dd, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 1,01-0,69 (m, 1H), 0,48 – 0,10 (m, 4H).

Ví dụ 103: I-101

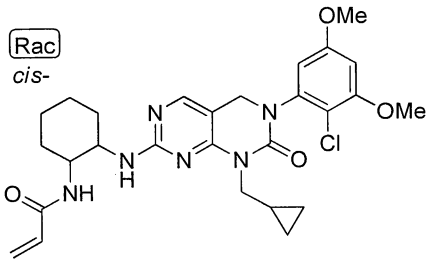


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Tổ hợp Hợp chất trung gian 7 từ Ví dụ 102 (100mg, 244µmol) với cis xyclohexan-1,2-diamin (69,75mg, 610,85µmol) và hoà tan trong 1,4-dioxan (3mL). Khuấy dung dịch ở 95°C trong 20 giờ. Cho phép dung dịch mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua silicagel (3% 1N NH_3 trong MeOH trong DCM để thu được 90mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 487,5 $(M+H)^+$.

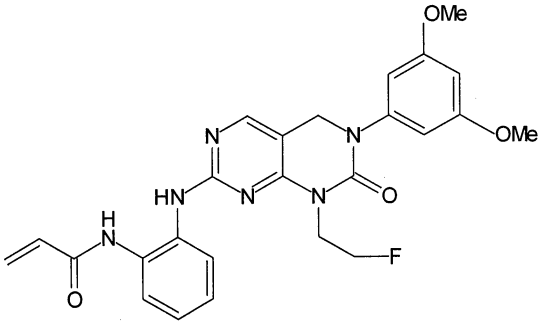
Bước 2: I-101



Hoà tan Hợp chất trung gian 2 (90mg, 185µmol) trong DCM (2mL). Thêm trietylamin (51,5µl, 370µmol) vào, tiếp theo thêm acryloyl clorua (18,0µl, 222µmol) vào. Cho phép khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút mà sau đó làm ngừng bằng MeOH và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua HPLC pha

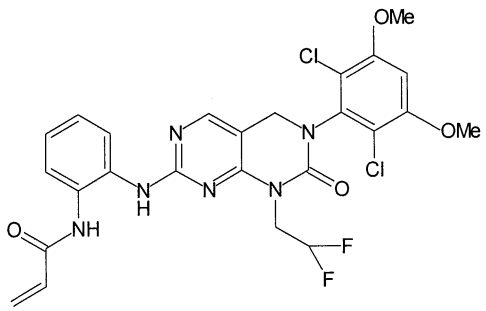
ngược và sau đó trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 541,6 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,78 (t, 1H),), 6,73 (d, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,34 (dd, 2H), 6,04 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,90-3,80 (3, 7H), 1,84-1,03 (m, 10H), 0,92-0,73 (m, 1H), 0,61-0,3(m, 4H).

Ví dụ 104: Tổng hợp I-102



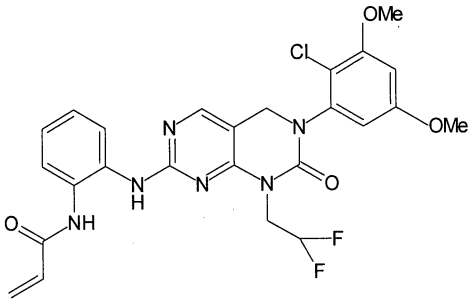
Hợp chất I-102 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-flopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 493,6 $(M+H^+)$.

Ví dụ 105: Tổng hợp I-103



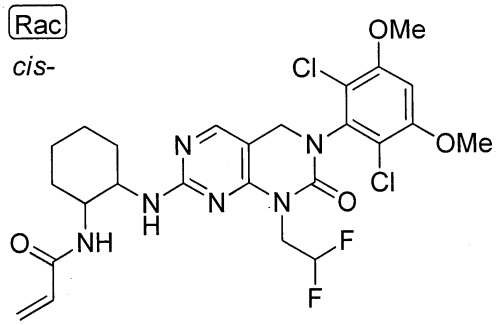
Hợp chất I-103 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,2-diflopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 579,5 $(M+H^+)$.

Ví dụ 106: Tổng hợp I-104



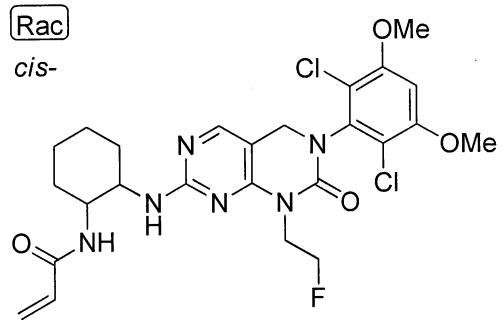
Hợp chất I-104 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,2-diflopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5 và 2-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 545,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 107: Tổng hợp I-105 (raxemic)



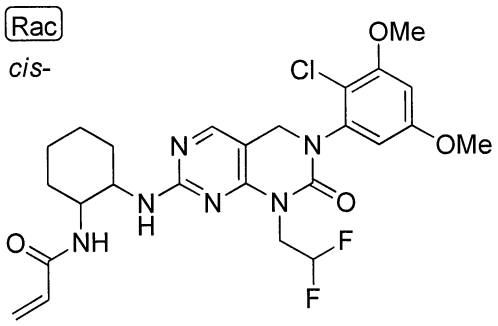
Hợp chất I-105 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,2-diflopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 585,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 108: Tổng hợp I-106 (raxemic)



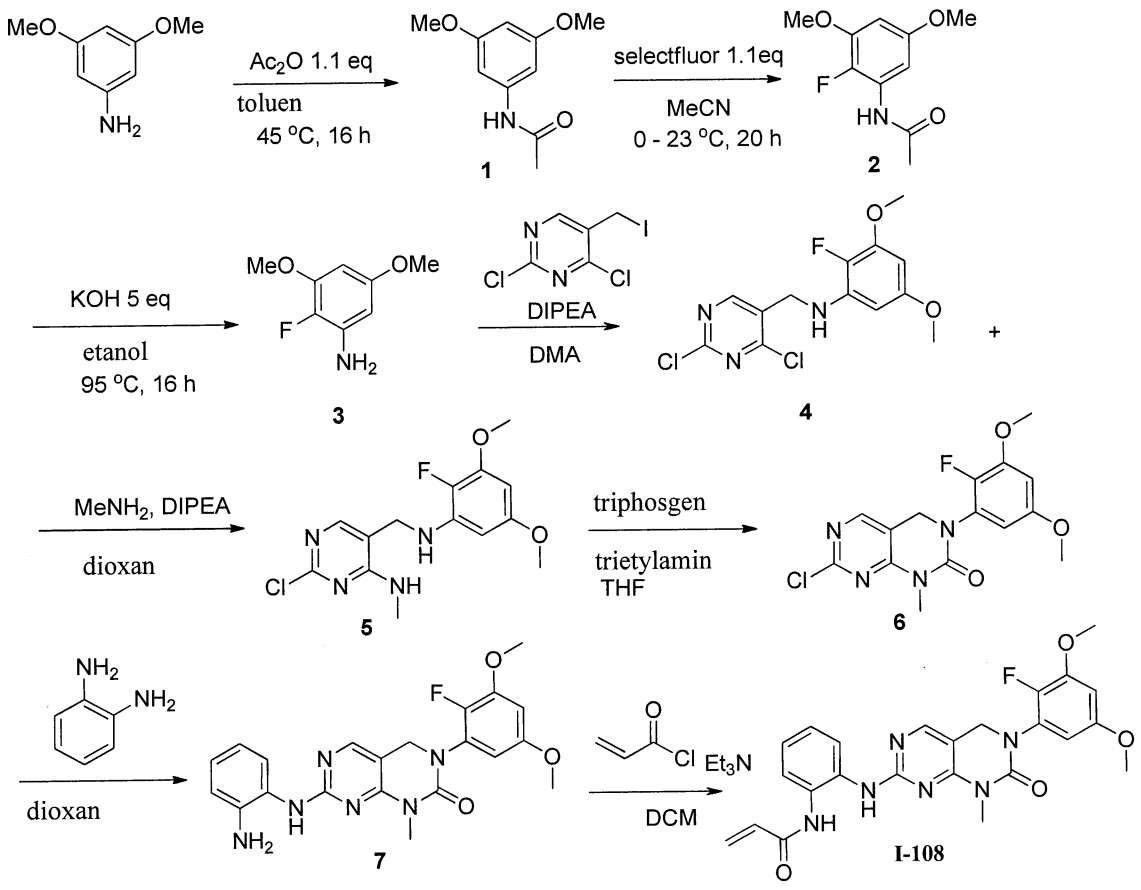
Hợp chất I-106 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-flopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 567,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 109: Tổng hợp I-107 (raxemic)

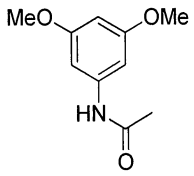


Hợp chất I-107 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-3-(2-clo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,2-diflopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5 và 2-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 551,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 110: Tổng hợp I-108

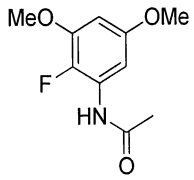


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



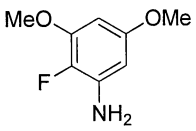
Thêm 3,5-dimetoxyanilin (2,00g, 13,1mmol) trong toluen (50mL) vào ống bọc kín 125mL. Thêm axetic anhydrua (1,36mL, 14,4mmol) vào và chất kết tủa bắt đầu tạo thành. Gia nhiệt phản ứng đến 45°C trong 30 phút và sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và cho phép khuấy 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng hexan và lọc. Rửa chất rắn bằng hexan bổ sung và làm khô phần lọc trong chân không để thu được 2,50g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 196,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



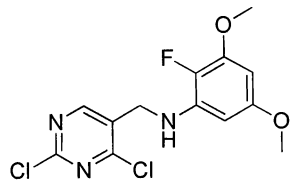
Thêm flo lựa chọn (5,99g, 16,9mmol) và MeCN (40mL) vào bình thót cổ đáy tròn 125mL và làm mát đến 0°C. Thêm Hợp chất trung gian 1 (3,00g, 15,4mmol) trong 10mL MeCN vào ở 0°C và cho phép khuấy phản ứng và làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô đặc phản ứng, thêm EtOAc và H_2O vào và tách lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được trên silicagel (tách rửa bằng DCM-EtOAc). Việc tinh chế lần thứ hai (tách rửa bằng 4% MeOH trong DCM) thu được 800mg hợp chất nêu ở tiêu đề. LC. MS m/z: 214,2 $(M+H)^+$

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



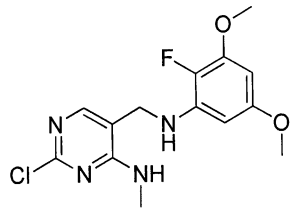
Thêm Hợp chất trung gian 2 (700mg, 3,28mmol) trong EtOH (9,6mL,) và kali hydroxit (918mg, 16,4mmol) trong 4mL H_2O vào bình đáy tròn 125mL và bọc kín phản ứng và gia nhiệt trong 20 giờ ở 90°C. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, thêm H_2O và EtOAc vào và tách lớp hữu cơ, làm khô qua MgSO4, lọc và cô đặc. Tinh chế chất rắn thu được trên silicagel (tách rửa bằng 40% EtOAc trong hexan) để thu được 450mg hợp chất nêu ở tiêu đề. LC. MS m/z: 172,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



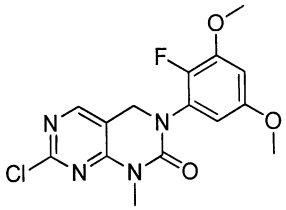
Thêm Hợp chất trung gian 3 (2,38g, 13,9mmol), DMA (20mL) và DIPEA (27,8mmol, 2,59mL) vào bình bọc kín. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút mà sau đó thêm 2,4-diclo-5-(iodometyl) pyrimidin (4,02g, 13,9mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 16 giờ mà sau đó cho phép mát đến nhiệt độ môi trường, sau đó phân chia giữa NH_4Cl trong nước bão hoà (40mL) và EtOAc (40mL). Gom pha hữu cơ và chiết pha trong nước một lần nữa bằng EtOAc (40mL). Gom các pha hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ và cô đặc. Việc tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 30% EtOAc trong hexan) thu được 4,07g hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 332,2 $(M+H)^+$.

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



Thêm DIPEA (0,70mL, 7,53mmol) và 2M metylamin trong THF (4,52mL, 9,03mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (1,00g, 3,00mmol) trong dioxan (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong 16 giờ. Thêm tiếp metylamin (9,03mmol, 4,52mL) và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 16 giờ nữa. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 50% EtOAC trong heptan) để thu được 570mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 327,3 $(M+H)^+$.

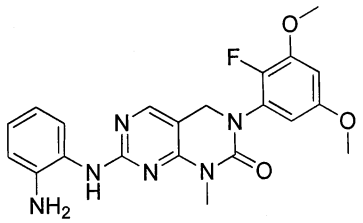
Bước 6: Hợp chất trung gian 6



Thêm triphosgen (1,92mmol, 569mg) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (570mg, 1,74mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ môi trường. Cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút mà sau đó thêm Et_3N (0,74mL, 5,23mmol) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Thêm từ từ H_2O vào hỗn hợp phản ứng (5mL) tiếp theo NaH_2CO_3 trong nước bão hoà (20mL) cho đến khi đạt được độ pH =10.

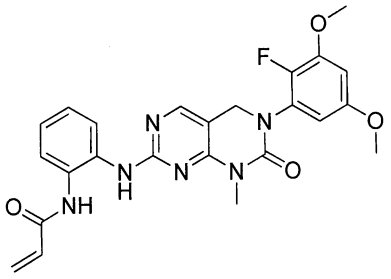
Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (2 x 20mL), rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô qua $MgSO_4$ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Chuẩn độ phần còn lại thu được bằng Et_2O, và lọc chất rắn để thu được 490mg hợp chất nêu ở tiêu đề. Cô đặc phần lọc để thu được 100mg nữa của hợp chất nêu ở tiêu đề mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 10% EtOAc trong DCM để thu được 20mg nữa của hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 353,3 $(M+H)^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



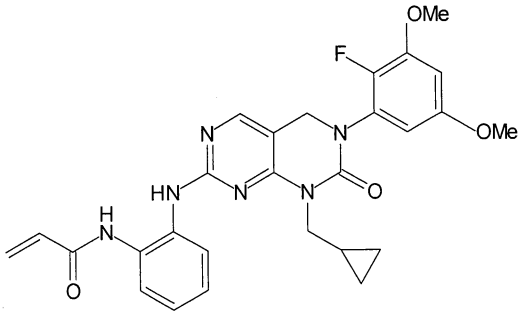
Thêm 1,2-phenyl diamin (230mg, 2,3mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (250mg, 0,71mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) ở nhiệt độ môi trường tiếp theo 2 giọt TFA. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 16 giờ mà sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa NH_4Cl trong nước bão hoà (10mL) và EtOAc (20mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 20% EtOAc trong DCM) để thu được 163mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 425,5 $(M+H)^+$.

Bước 8: I-108



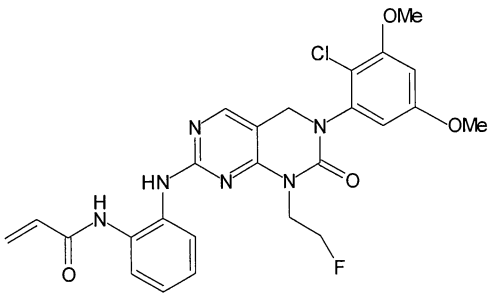
Thêm Et_3N (0,05mL, 0,38mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (163mg, 0,38mmol) trong DCM (5mL). Làm mát hỗn hợp đến 0°C và thêm nhỏ giọt acryloyl clorua (34,8mg, 0,38mmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa NH_4Cl trong nước bão hoà (10mL) và EtOAc (20mL). Làm khô pha hữu cơ qua MgSO4, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 60% EtOAc trong DMC) để thu được 32mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 479,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 3,4 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Ví dụ 111: Tổng hợp I-109



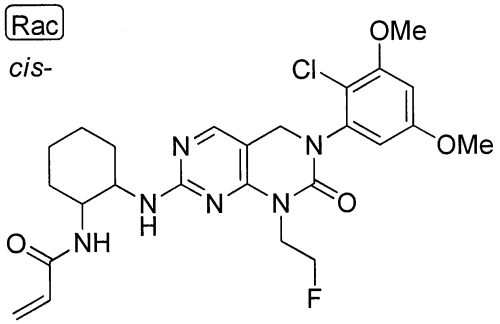
Hợp chất I-109 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5 và 2-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 519,6 $(M+H^+)$.

Ví dụ 112: Tổng hợp I-110



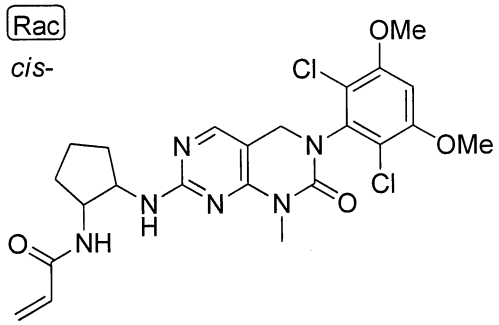
Hợp chất I-110 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-flopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5 và 2-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 527,5 $(M+H^+)$.

Ví dụ 113: Tổng hợp I-111 (raxemic)



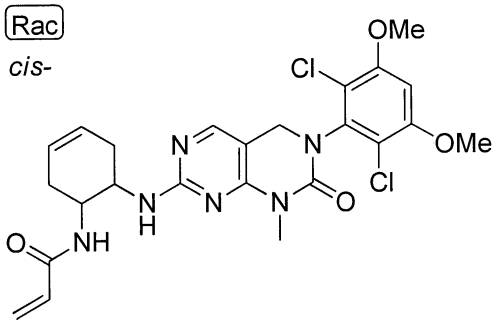
Hợp chất I-111 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-3-(2-clo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-flopropan-1-amin thay thế cho metylamin ở bước 5 và 2-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 533,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 114: Tổng hợp I-112 (raxemic)



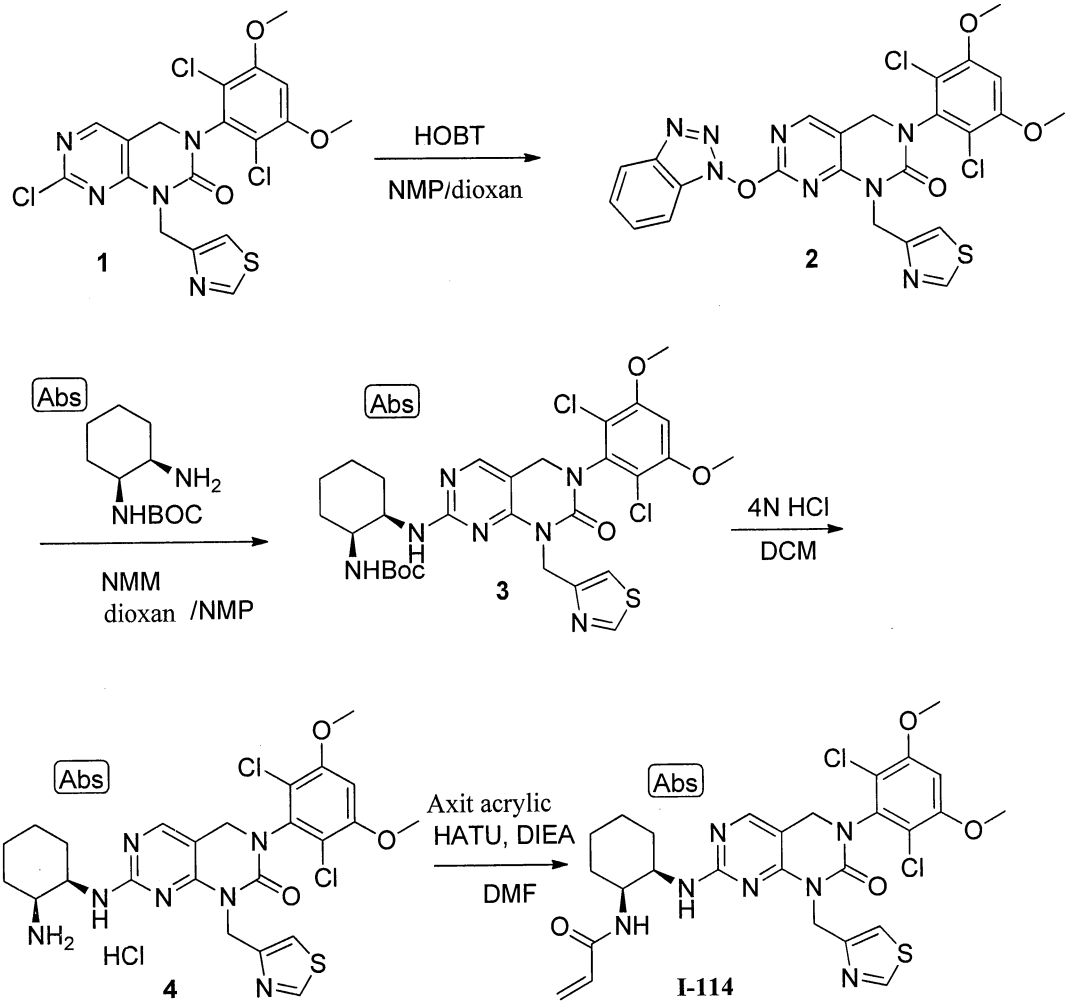
Hợp chất I-112 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng cis-xyclopentan-1,2-diamin thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. MS m/z: 521,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 115: Tổng hợp I-113 (raxemic)

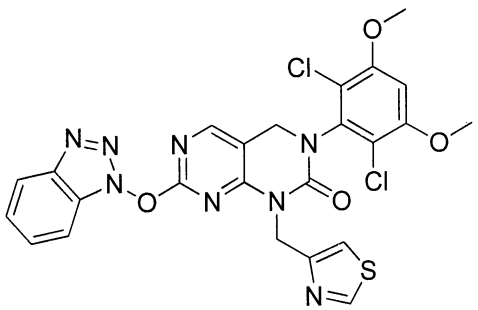


Hợp chất I-113 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng cis-xyclohex-4-en-1,2-diamin thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. MS m/z: 533,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 116: Tổng hợp I-114



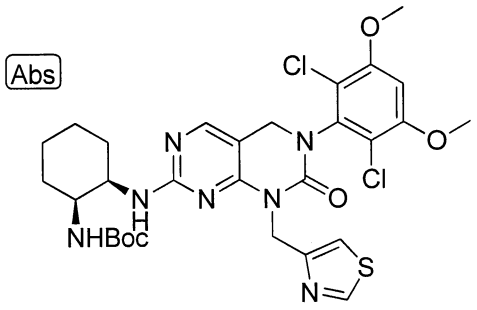
Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra từ Hợp chất trung gian 1 theo quy trình trong tài liệu kỹ thuật được cải biến (*WO 2009; PCT/US2009/002401.)* Hợp chất trung gian 1 được tạo ra như được nêu trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-4-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. Nạp Hợp chất trung gian 1 (540mg, 1,11mmoL), HOBT (340mg, 2,23mmoL) và NMP (735uL, 6,68mmoL) vào 12mL dioxan; gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và thêm nước vào để gây ra sự

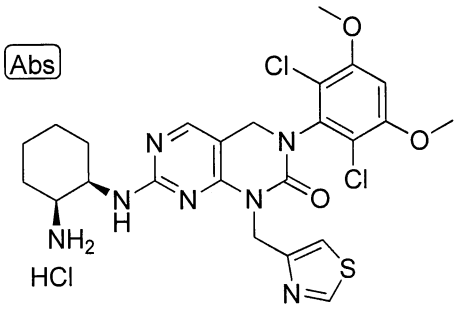
kết tủa, loại bỏ chất rắn thu được bằng việc lọc và cô đặc phần lọc để thu được 672mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS m/z: 585,0 ($M+H^+$).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



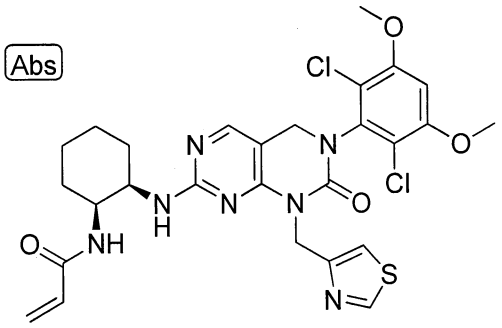
Gia nhiệt dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (672mg, 1,15mmoL), tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat (492mg, 2,3mmoL), và NMP (400uL, 3,67mmoL) trong 12mL DMF/1,2mL NMP đến 100°C trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và cho sản phẩm thô vào sắc ký trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan), mà thu được 650mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 664,1 ($M+H^+$).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



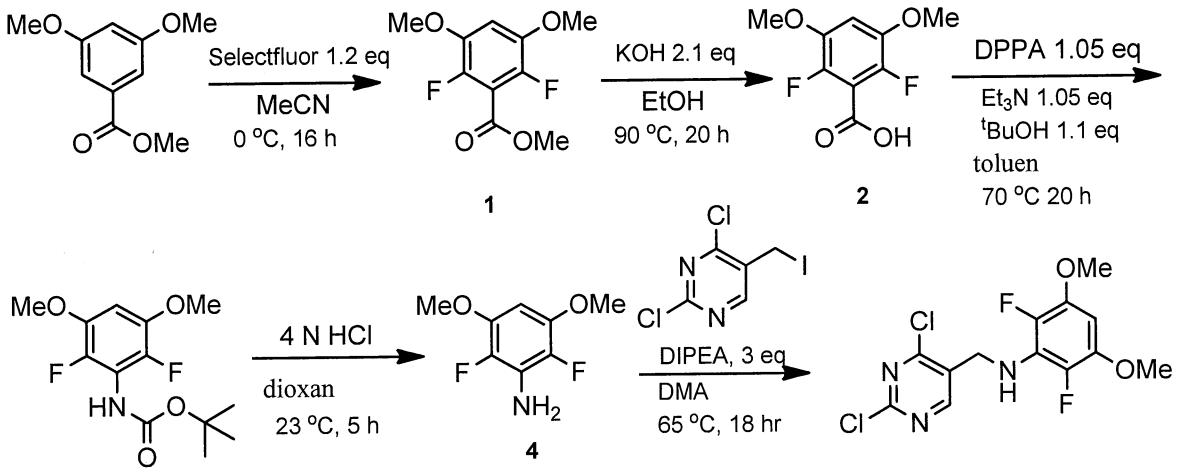
Thêm 10mL HCl (4N trong dioxan) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (650mg, 0,98mmoL) trong 10mL DCM và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 564,0 ($M+H^+$).

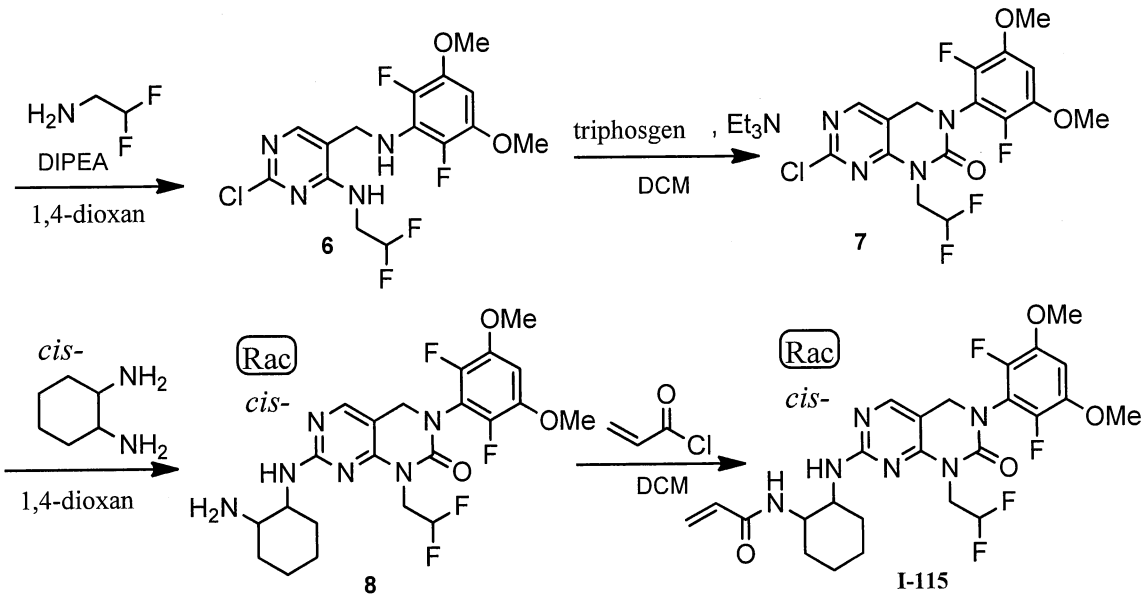
Bước 4: I-114



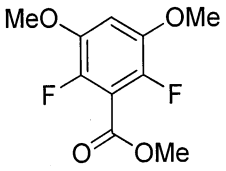
Làm mát dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (552mg, 0,98mmoL) trong 3mL DMF trong bể nước đá lạnh/metanol và thêm axit acrylic (62ul, 0,98mmoL) vào. Thêm DIPEA (1mL, 5,9mmoL) vào hỗn hợp này và sau đó thêm HATU (345mg, 0,98mmoL) vào. Cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút và tinh chế một cách trực tiếp bằng sắc ký nhanh (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 100% axeton trong heptan), mà thu được 515mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 618,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 117: Tổng hợp I-115



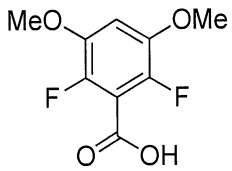


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Thêm flo lựa chọn (13,5g, 38,2mmol) và MeCN (400mL) vào bình thót cổ đáy tròn 1000mL. Làm mát huyền phù đến 0°C và thêm từ từ metyl 3,5-dimetoxybenzoat (5,00g, 25,5mmol) trong MeCN tối thiểu vào trong 10 phút. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày mà sau đó thêm dung dịch trong nước bão hoà chứa natri carbonat vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút và loại bỏ MeCN dưới áp suất giảm. Thêm nước và EtOAc vào và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước bão hoà chứa NaCl (3 x). Làm khô lớp hữu cơ qua $MgSO_4$, lọc và làm khô và cô đặc và tinh chế qua sắc ký nhanh trên silicagel: (tách rửa bằng 30 đến 50% hexan trong DCM) để thu được 1,0g hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 233,3 ($M+H^+$).

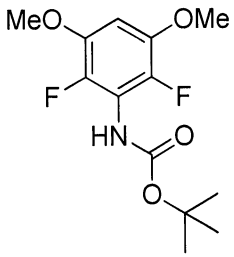
Bước 2: Tổng hợp Hợp chất trung gian 2



Thêm metyl Hợp chất trung gian 1 (1,00g, 4,31mmol) và KOH (507mg, 9,04mmol) trong EtOH (25mL) vào ống bọc kín 125mL. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 90°C trong 20 giờ và sau đó làm mát và cô đặc. Thêm nước vào và xử lý dung dịch

thu được bằng 1N HCl cho đến khi đạt được độ pH <3. Chất kết tủa màu trắng tạo thành mà được lọc và rửa bằng nước. Hoà tan chất rắn trong EtOAc, làm khô qua MgSO4, và cô đặc phần lọc hữu cơ để thu được 600mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 219,2 ($M+H^+$).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



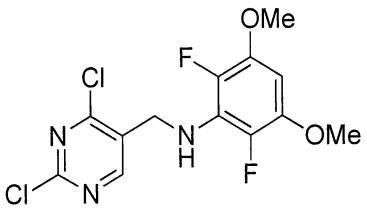
Thêm Hợp chất trung gian 2 (0,62g, 2,84mmol), diphenyl phosphorazidat (647µl, 2,98mmol), Et_3N (416µl, 2,98mmol) và 2-metylpropan-2-ol (299µl, 3,13mmol) trong toluen (5mL) vào ống đáy tròn 125mL và bọc kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ.

Cho phép làm mát hỗn hợp phản ứng và loại bỏ toluen dưới áp suất giảm. Thêm EtOAc vào và rửa pha hữu cơ theo trình tự bằng Na_2CO_3 trong nước bão hoà (2x) và NaCl trong nước bão hoà (2x). Làm khô pha hữu cơ qua $MgSO_4$, cô đặc và tinh chế phần còn lại thu được trên silicagel (tách rửa bằng 100% DCM) để thu được 500mg hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,81 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4

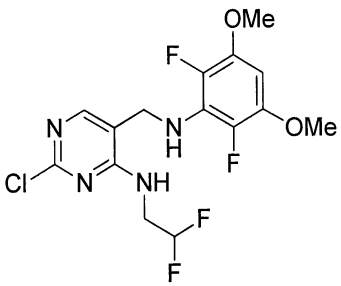
Thêm Hợp chất trung gian 3 (500mg, 1,73mmol), 4N HCl trong dioxan (8,64mL, 34,6mmol) vào bình thót cổ đáy tròn 125mL và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ mà sau đó cô đặc để thu được muối HCl của hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 6,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



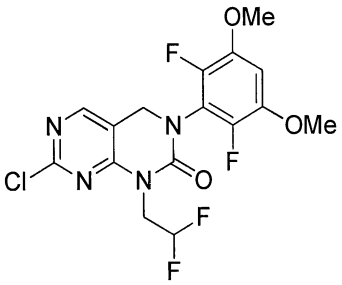
Thêm Hợp chất trung gian 4 (360mg, 1,60mmol) 2,4-diclo-5-(iodometyl)pyrimidin (461mg, 1,60mmol) và DIPEA (848µl, 4,79mmol) trong DMA (4mL) vào ống 125mL. Bọc kín ống và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 65°C kèm khuấy trong 4 giờ mà sau đó làm mát, cô đặc và đồng bay hơi với toluen vài lần. Hoà tan phần dầu thu được trong EtOAc, và loại bỏ chất rắn bằng việc lọc. Cô đặc phần lọc, hoà tan trong DCM và tinh chế qua sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng EtOAc/hexan) để thu được 350mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 350,3 ($M+H^+$).

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



Hoà tan Hợp chất trung gian 5 (128mg, 365,56µmol) và 2,2-difloetanamin (59,3mg, 731µmol) trong 1,4-dioxan. Thêm DIPEA (131µl, 731µmol) vào và cho phép khuấy dung dịch ở 45°C trong 5 giờ sau đó ở 40°C trong 2 ngày. Cô đặc dung dịch dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (30% EtOAc trong hexan) để thu được 105mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 395,4 ($M+H^+$).

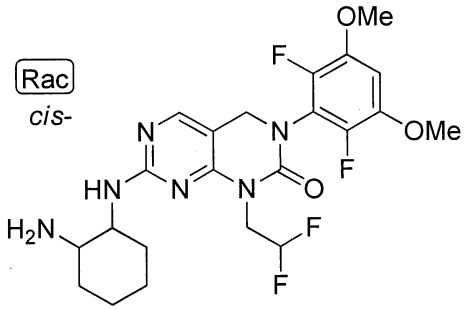
Bước 7: Hợp chất trung gian 7



Hoà tan Hợp chất trung gian 6 (103mg, 261µmol) trong DCM (2mL) và thêm triphosgen (85,2mg, 287µmol) vào. Cho phép khuấy dung dịch ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Thêm Et_3N (182µl, 1,30mmol) vào và cho phép khuấy dung dịch trong 1 giờ nữa. LCMS thể hiện sự biến mất của Hợp chất trung gian 6 và sự hình thành của

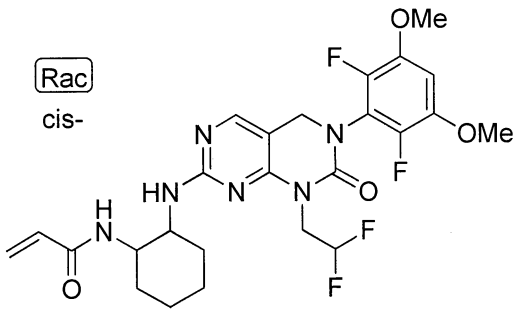
hợp chất trung gian carbamic clorua. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 72 giờ mà sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường và thêm nước (2mL) vào tiếp theo natri bicarbonat trong nước bão hoà (3mL). Cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó chiết bằng DCM và làm khô các lớp hữu cơ qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng DCM) để thu được 80mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 421,4 ($M+H^+$).

Bước 8: Hợp chất trung gian 8



Hoà tan Hợp chất trung gian 7 (32,0mg, 76,1µmol) trong 1,4-dioxan (0,5mL) và thêm cis-xyclohexan-1,2-diamin (21,7mg, 190µmol) vào. Cho phép khuấy dung dịch trong ống bọc kín ở 90°C trong 18 giờ mà sau đó cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 10% MeOH trong DCM) để thu được 33mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 499,6 ($M+H^+$).

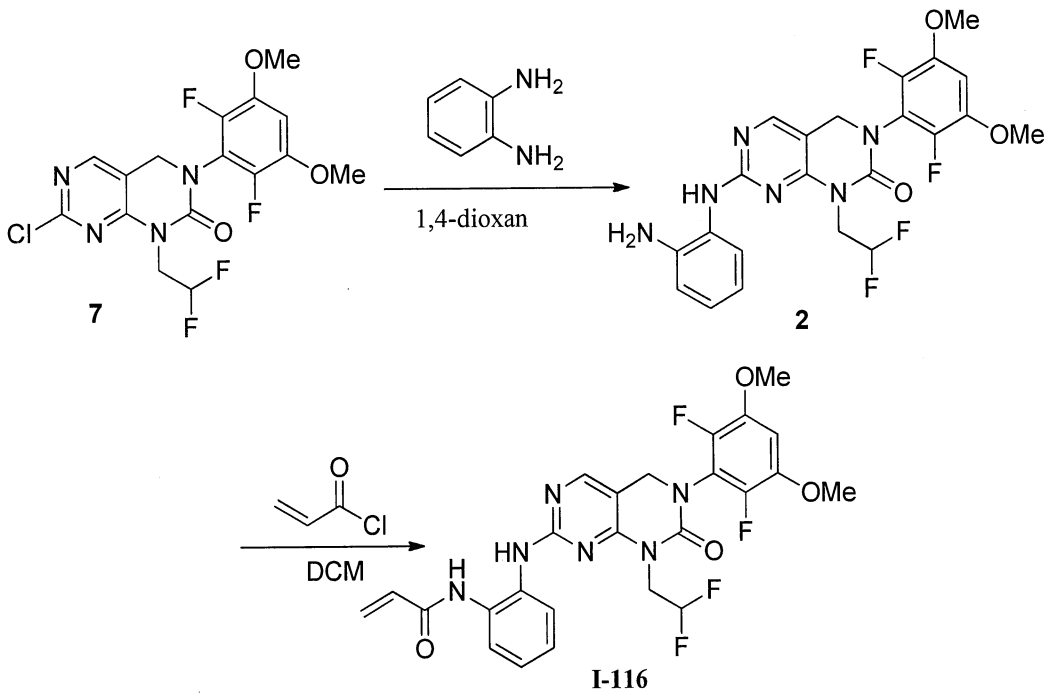
Bước 9: I-115



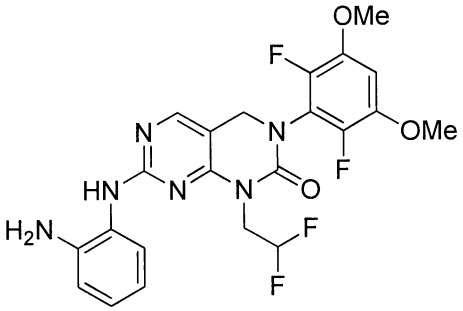
Hoà tan Hợp chất trung gian 8 (30mg, 60,2µmol) trong DCM. Làm mát dung dịch đến 0°C và thêm Et_3N (16,8µl, 120µmol) vào, tiếp theo acryloyl clorua (4,87µl, 60,2µmol). Khuấy huyền phù ở 0°C trong 45 giờ. Thêm metanol vào và cô đặc dung dịch thu được dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại qua silicagel (tách rửa bằng 60% EtOAc trong DCM) để thu được 20mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 553,6 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00-6,60

(m, 1H), 6,48-6,11 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 1,86-1,24 (m, 8H).

Ví dụ 118: Tổng hợp I-116

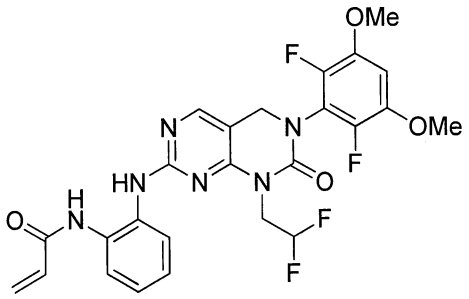


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



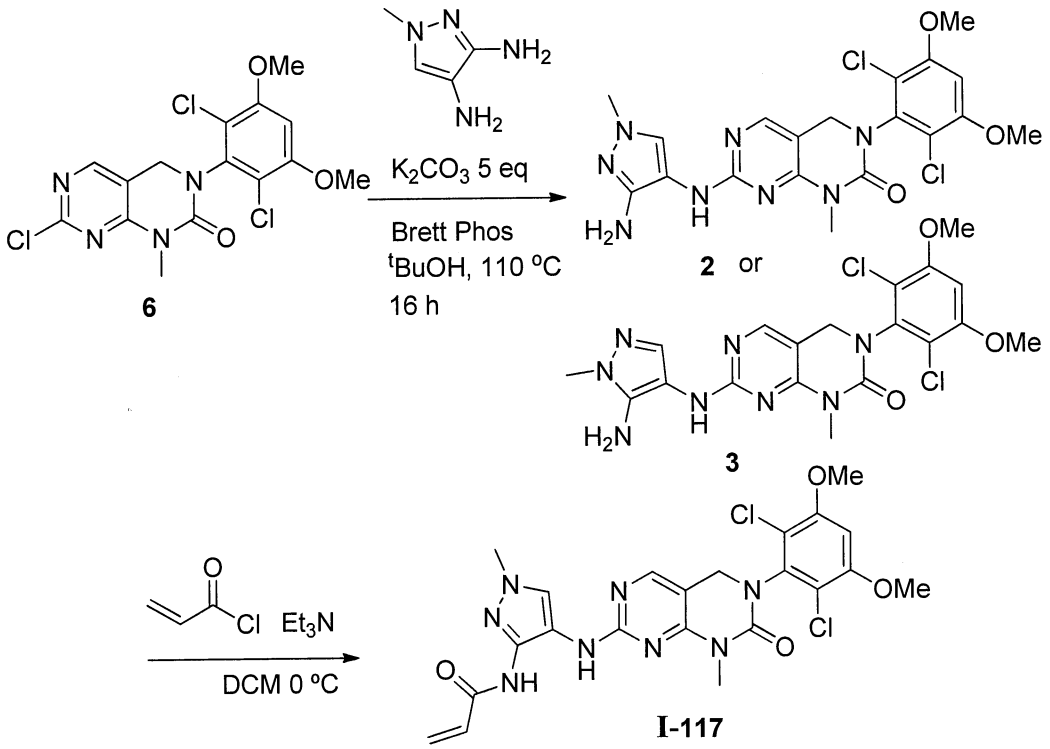
Hoà tan Hợp chất trung gian 7 từ Ví dụ 117 trong 1,4-dioxan (0,5mL) và benzen-1,2-diamin (16,5mg, 152µmol) và thêm 2 giọt TFA vào. Bọc kín bình và khuấy dung dịch ở 90°C trong 18 giờ mà sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký trên silicagel (60% EtOAc trong DCM) để thu được 21,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 493,5 ($M+H^+$).

Bước 2: I-116

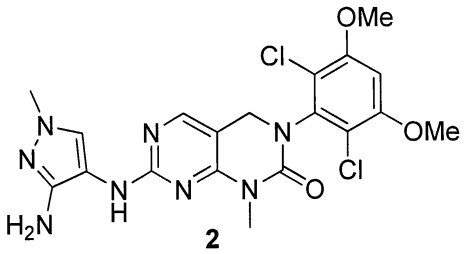


Hoà tan Hợp chất trung gian 2 (20,0mg, 40,6µmol) trong DCM và làm mát dung dịch đến 0°C. Thêm Et_3N (11,3µl, 81,2µmol) vào tiếp theo acryloyl clorua (3,21µl, 40,6µmol). Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 1,5 giờ mà sau đó thêm metanol vào và cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Sắc ký phần còn lại thu được qua silicagel (30% EtOAc trong DCM/ để thu được 11,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 547,6 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,40-6,04 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,90 (s, 6H).

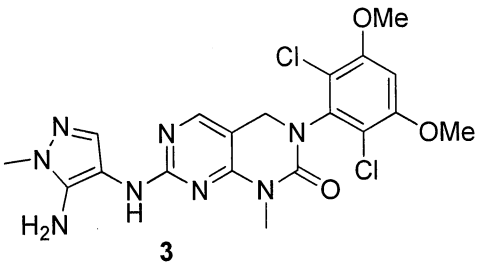
Ví dụ 119; Tổng hợp I-117



Bước 1: Hợp chất trung gian 2



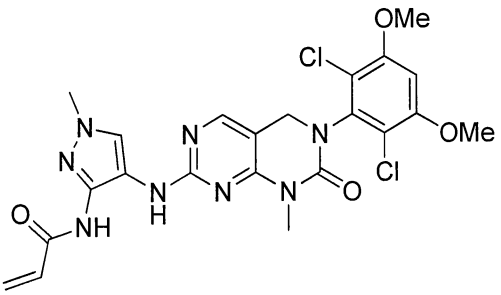
2



3

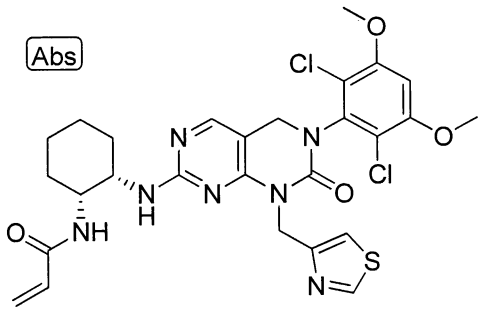
Thêm Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 (140mg, 347µmol), kali carbonat (240mg, 1,73mmol), Brett Phos (16,2mg, 17,3µmol), 1-metyl-1H-pyrazol-3,4-diamin dihydroclorua (64,2mg, 347µmol) trong tert-butanol (6ml, 62,7mmol) vào ống 10mL và bọc kín hỗn hợp phản ứng và làm sạch bằng nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp đến 110°C trong 8 giờ mà sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường và thêm nước vào. Gom chất kết tủa thu được qua việc lọc và chiết phần lọc bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Tinh chế chất rắn gom lại qua sắc ký nhanh trên silicagel (MeOH/DCM) để thu được 48,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 479,4 $(M+H)^+$. ^{1}HNMR phù hợp với chất đồng phân đơn lẻ qua sự tương quan 2D NMR không xác nhận chất đồng phân đó được tạo thành. Vật liệu được gán việc gán hoá học vùng của Hợp chất trung gian 2 dựa trên tính ưa điện tử giảm được giả định của N-metylpyrazol amin và vật liệu được thực hiện cho bước tiếp theo.

Bước 2: I-117



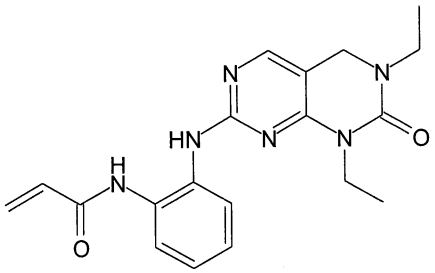
Hoà tan Hợp chất trung gian 2 (48,0mg, 100µmol) trong DCM (1ml). Làm mát huyền phù đến 0°C. Thêm Et_3N (27,9µl, 200µmol) vào tiếp theo acryloyl clorua (7,92µl, 100µmol). Cho phép khuấy huyền phù thu được ở 0°C trong 90 phút. Thêm metanol vào và cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (30% DCM trong EtOAc) để thu được 30,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 533,5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 3H).

Ví dụ 120: I-119



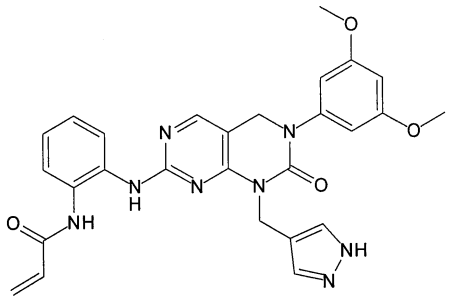
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong Ví dụ 116 bằng cách sử dụng tert-butyl ((1R,2S)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 2. MS m/z: 618,0 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 9,01 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,99 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,26 (2H, bs), 4,52 (2H, s), 3,96 (6H, s), 3,3 (4H, m), 2,16 (4H, m), 1,9 (4H, m).

Ví dụ 121: Tổng hợp I-120



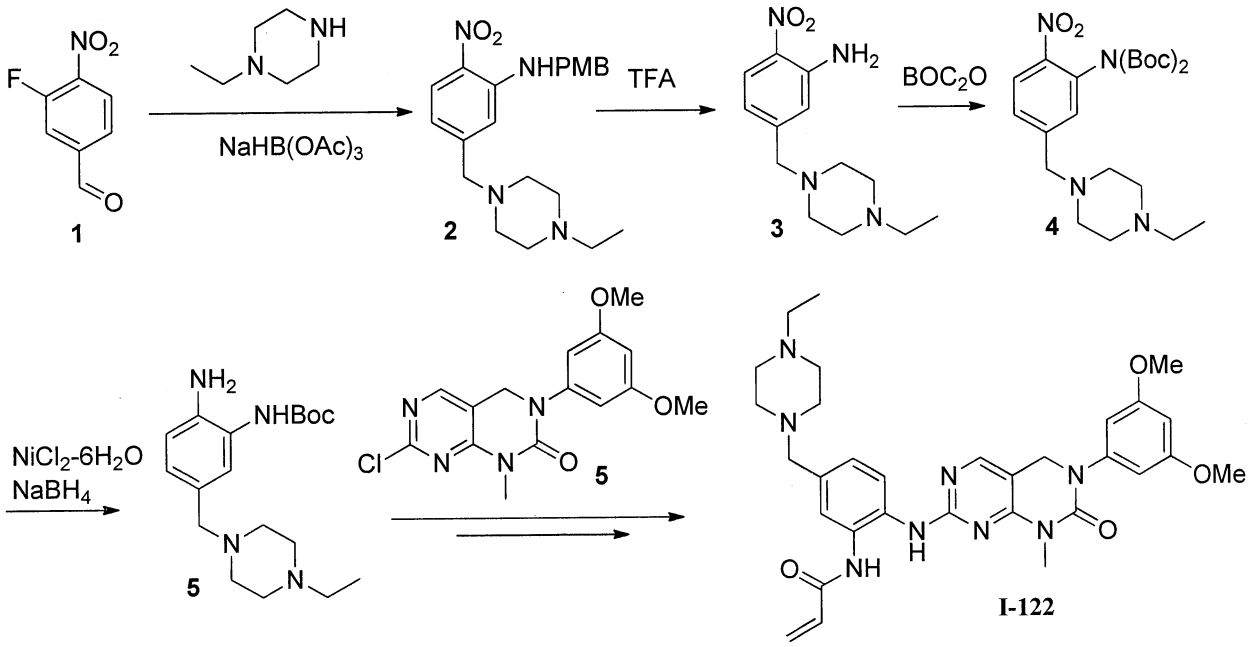
Hợp chất I-120được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 53 bằng cách sử dụng etylamin thay thế cho xyclopropanamin ở bước 1 và thay thế cho metylamin ở bước 2. MS m/z: 367,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 122: Tổng hợp I-121

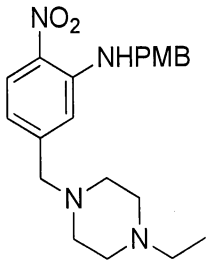


Hợp chất I-121 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 527,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 123; Tổng hợp I-122

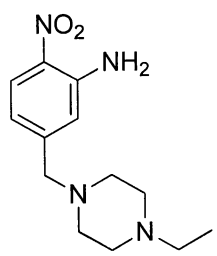


Bước 1, Hợp chất trung gian 2



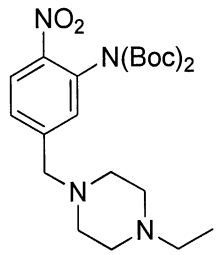
Gia nhiệt Hợp chất trung gian 1 (57,0mg, 0,034mmol) và PMB-NH_2 (0,13mL, 1,01mmol) trong DMF (2,0mL) ở 110°C trong 4 giờ. Loại bỏ DMF trong chân không và hoà tan phần còn lại thu được trong DCM (5mL), tiếp theo thêm AcOH (0,1mL) và N-etylpiperazin (0,10mL, 7,90mmol). Sau 1 giờ, thêm $NaHB(OAc)_3$ (100mg, 0,47mmol) vào và cho phép khuấy phản ứng trong 16 giờ. Thêm EtOAc vào và rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Sắc ký nhanh trên silicagel, thu được 80mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 385,2 ($M+H^+$).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



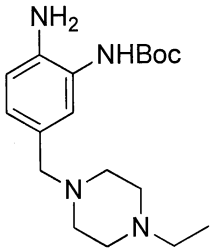
Xử lý Hợp chất trung gian 2 (80,0mg, 0,21mmol) với 20% (thể tích) TFA trong DCM ở nhiệt độ môi trường và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và xử lý phần còn lại thu được bằng silic oxit mang carbonat, lọc và cô đặc để thu được hiệu suất định lượng của hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 265,2 ($M+H^+$).

Bước 3, Hợp chất trung gian 4



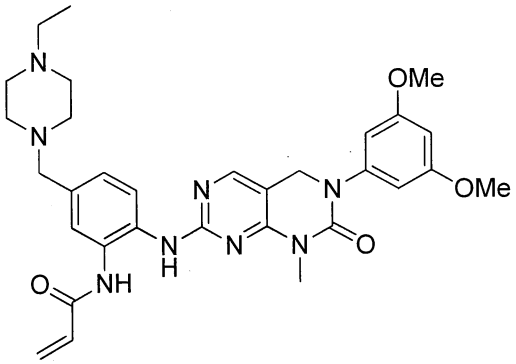
Thêm $(Boc)_2O$ (100mg, 0,46mmol) và DMAP (10,0mg, 0,08mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (56,0mg, 0,21mmol) trong DMF (4,0mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Loại bỏ DMF dưới áp suất giảm và tách sản phẩm bằng sắc ký silicagel (98,0mg). MS m/z: 465,3 ($M+H^+$).

Bước 4, Hợp chất trung gian 5



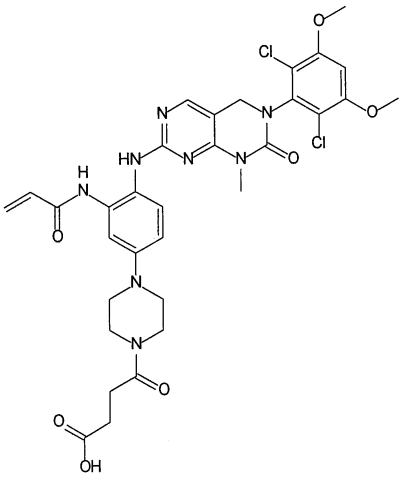
Thêm $NiCl_2$-$6H_2O$ và $NaBH_4$ vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (98,0mg, 0,21mmol) trong MeOH (5mL) ở 0°C. Sau 30 phút, làm ngừng phản ứng qua việc thêm nước, lọc qua xelit và cô đặc để thu được 62,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 335,3 ($M+H^+$).

Bước 5: I-122



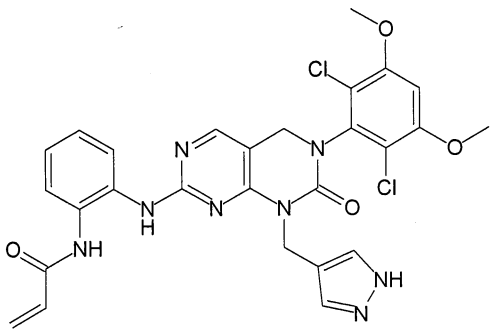
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1. MS m/z: 587,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,00 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,53 (2H, s), 6,45 (2H, m), 5,81 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,77 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,35 (4H, d) 3,30 (4H, d) 3,19 (2H, q), 1,32 (3H, t).

Ví dụ 124: Tổng hợp I-123



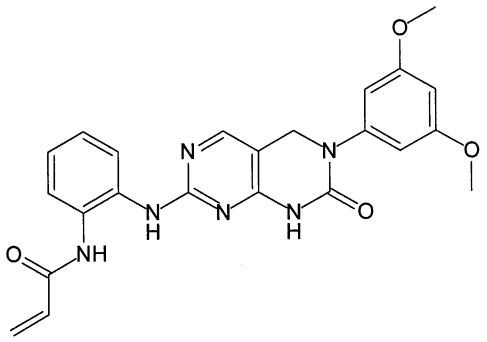
Hợp chất I-123 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 128 bằng cách sử dụng axit suxinic thay thế cho N-biotinyl-NH-(PEG)2-COOH ở bước 2. MS m/z: 713,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 125: Tổng hợp I-124



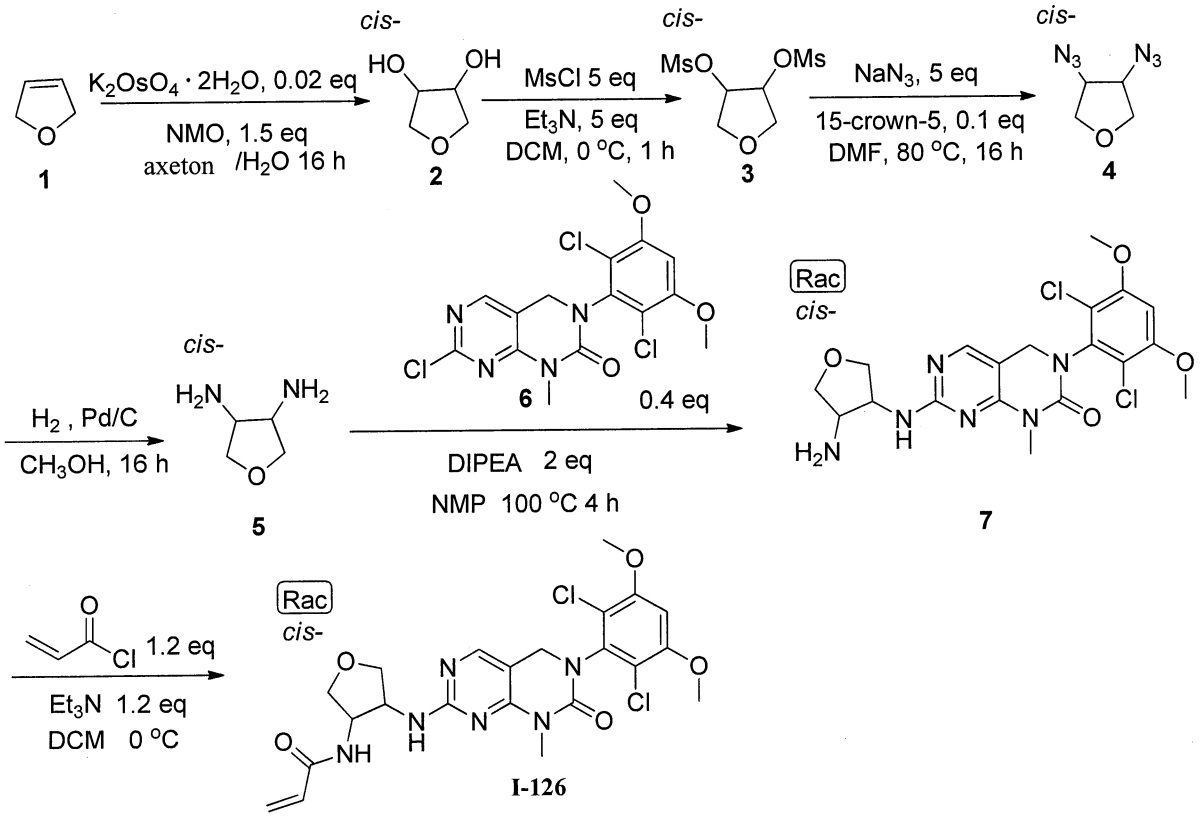
Hợp chất I-124 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 595,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 126: Tổng hợp I-125

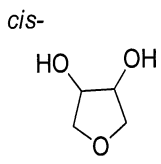


Hợp chất I-125 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng amonia thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 447,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 127: Tổng hợp I-126



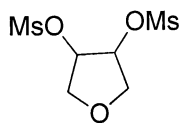
Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Thêm NMO (10g, 50% dung dịch trong nước, 42,7mmol) và $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (210mg, 0,57mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (2,00g, 28,53mmol) trong 50mL axeton/H_2O (4:1). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giừo. Thêm Na_2SO_3 (8,0g) vào và cho phép khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô và cho phần còn lại vào EtOAc. Lọc huyền phù thu được và làm bay hơi phần lọc đến khô để thu được 2,50g hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3

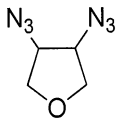
cis-



Thêm metansulfonyl clorua (13,8g, 121mmol) vào dung dịch được làm mát trong nước đá chứa Hợp chất trung gian 2 (2,50g, 24,0mmol) và Et_3N (12,2g, 121mmol) trong DCM (50mL). Cho phép khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Thêm Na_2CO_3 trong nước bão hoà vào và phân chia hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi. Kết tủa lại chất rắn thô bằng etanol để thu được 4,83g hợp chất nêu ở tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.15 (s, 6H), 3,98-4,02 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 2H), 5,18-5,21 (m, 2H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4

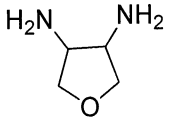
cis-



Thêm 15-crown-5 (0,40g, 1,82mmol) và NaN_3 (6,03g, 92,8mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (4,83g, 18,6mmol) trong DMF (50mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong N_2 qua đêm. Pha loãng dung dịch phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô để thu được 2,60g hợp chất nêu ở tiêu đề.

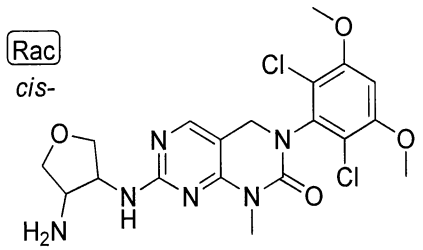
Bước 4: Hợp chất trung gian 5

cis-



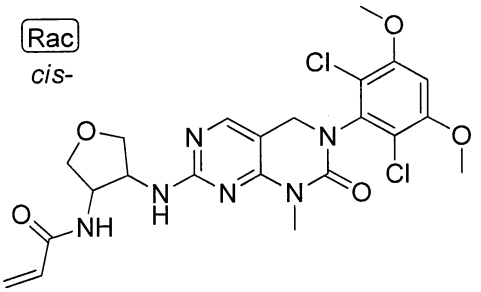
Thêm Pd/C (10%, trọng lượng, 0,78g) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (2,60g, 16,9mmol) trong MeOH (15mL) và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc phần lọc để thu được 1,45g hợp chất nêu ở tiêu đề mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



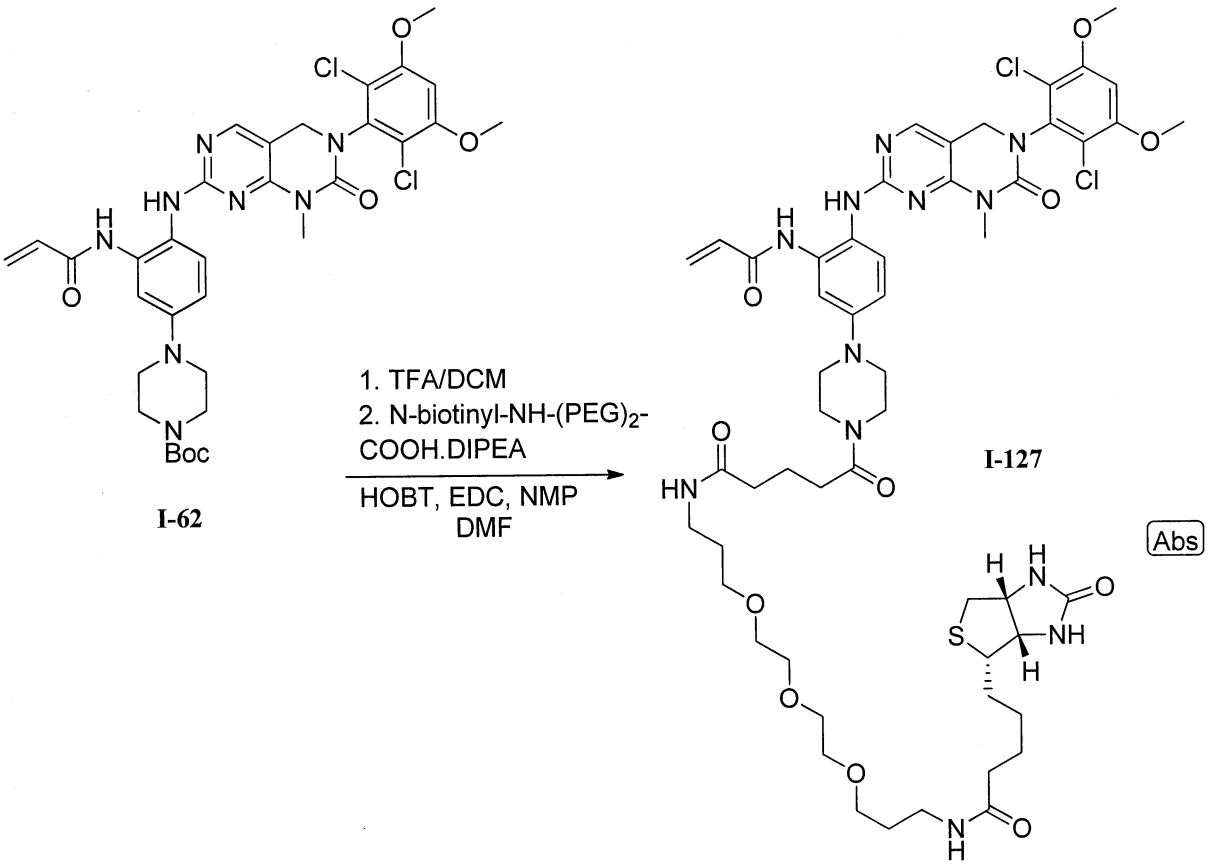
Thêm DIPEA (2,30g, 17,8mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (0,90g, 8,81mmol) và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 (1,42g, 0,40 đương lượng) trong NMP (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ trong nitơ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thêm nước vào và chiết lớp trong nước bằng EtOAc (40 mL × 3). Làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4 khan), lọc và cô đặc. Việc tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (5% MeOH trong DCM) thu được 162mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 469,4 $(M+H)^+$.

Bước 9: I-126



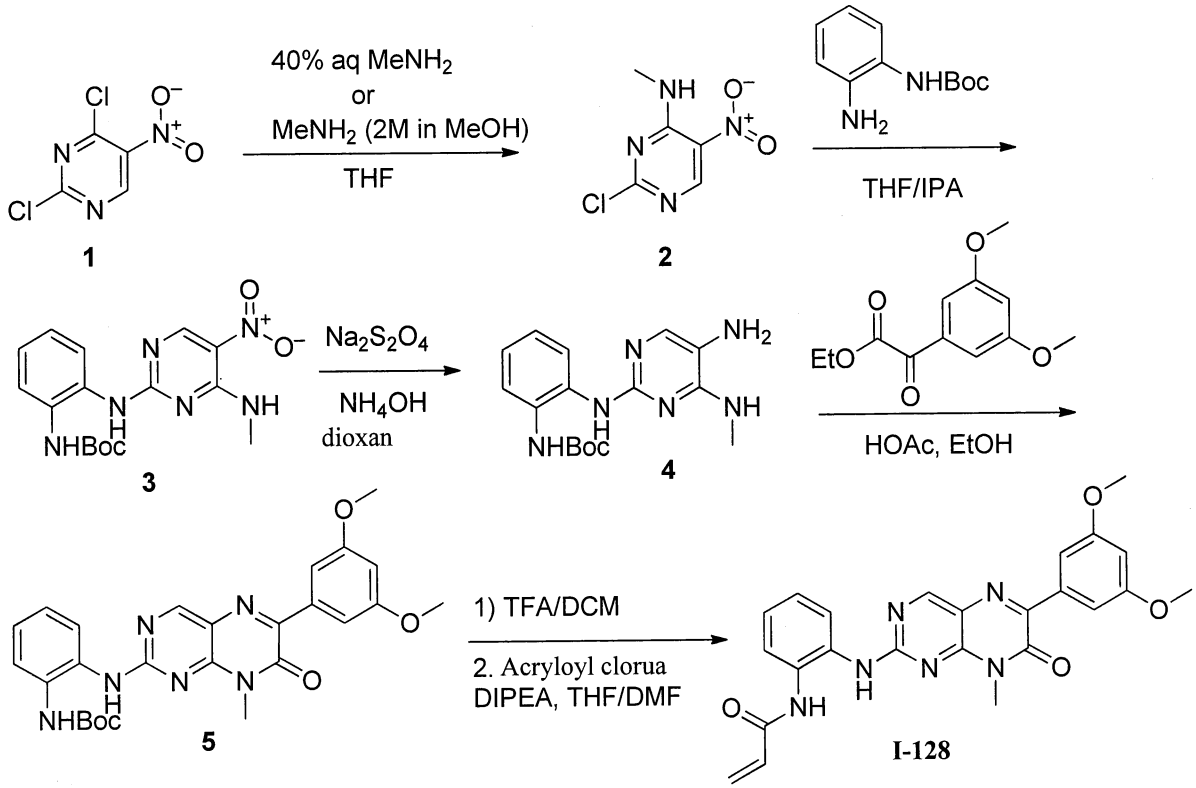
Thêm acryloyl clorua (41,9mg, 0,41mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa Hợp chất trung gian 6 (162mg, 0,35mmol) và Et_3N (37,5mg, 0,41mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (3% MeOH in DCM) để thu được 112mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 523,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ví dụ 128: Tổng hợp I-127

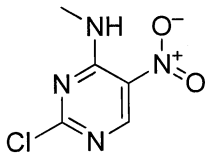


Thêm 200uL TFA vào dung dịch chứa I-62 (30,0mg, 0,042mmol) trong 2mL DCM và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hoà tan chất rắn thu được trong 300ul DMF. Thêm N-biotinyl-NH-$(PEG)_2$-COOH.DIPEA (35mg, 0,049mmol), HOBT (7mg, 0,046mmol), EDC (9mg, 0,046mmol) và NMM (30uL, 0,28mmol) vào dung dịch này, và cho phép hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế pha ngược (tách rửa bằng gradient từ 10 đến 90% MeCN trong H_2O với 0,1% TFA trong nước), mà thu được 22mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 1155,3 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 9,73 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,45 (1H, br s), 6,25 (1H, dd), 5,77 (1H, dd), 4,51 (2H, s), 4,3 (1H, m), 4,1-3,0 (31H, m), 2,8 (1H, dd), 2,34 (3H, m), 2,08 (5H, tt), 1,73 (3H, m), 1,6 (6H, m), 1,5-1,2 (8H, m).

Ví dụ 129: Tổng hợp I-128

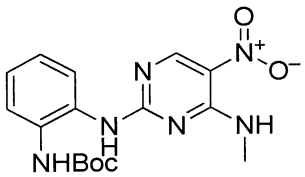


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra từ Hợp chất trung gian 1 theo quy trình trong tài liệu chuyên ngành *(WO 01/19825; PCT/US00/17037; WO 2008/051820; PCT/US2007/081899)*.

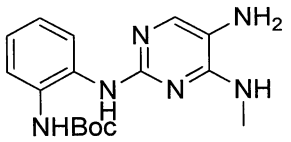
Bước 2: Hợp chất trung gian 3



Gia nhiệt dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (200mg, 1,04mmol) và mono-BOC phenylen diamin (450mg, 2,07mmol) trong 9mL 1:2 THF/IPA đến 100°C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cho sản

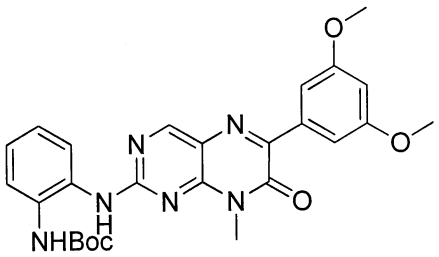
phẩm thô vào sắc ký trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan), mà thu được 150mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 361,1 ($M+H^+$)

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



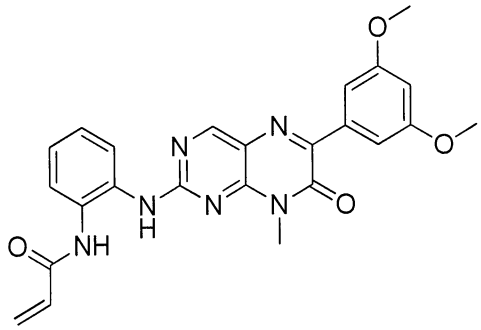
Thêm dung dịch chứa natri hydrosulfit (1,5g, 8,68mmol trong 12mL nước) và 500ul amoni hydroxit đậm đặc vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (250mg, 0,69mmol) trong 6mL dioxan. Siêu âm chất rắn mà được tạo thành cho đến khi đạt được dung dịch. Cô đặc dung dịch và phân chia bằng nước muối và EtOAc; làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được 260mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 331,1 ($M+H^+$)

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



Tạo hồi lưu dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (260mg, 0,79mmol) và etyl 2-(3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxoaxetat (220mg, 0,94mmol) trong 10mL EtOH chứa 400ul axit axetic; trong 16 giờ. Lọc chất rắn được tạo thành để thu được 150mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 505,2 ($M+H^+$)

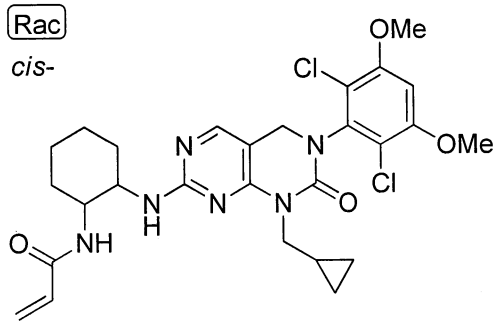
Bước 6: I-128



Thêm 2mL TFA vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5 (150mg, 0,3mmol) trong 10mL DCM và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia bằng $NaHCO_3$ bão hoà và EtOAc được làm mát (0°C). Lọc chất rắn được tạo thành để thu được 122mg hợp chất

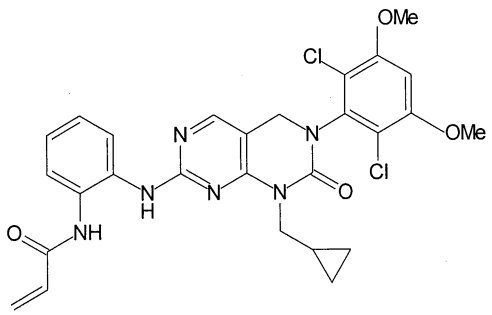
trung gian amin tự do. MS m/z: 405,2 ($M+H^+$). Sau đó, tạo huyền phù chất rắn trong 5mL THF và 500uL DMF và làm mát dung dịch trong bể nước đá/metanol. Thêm acryloyl clorua (20µL, 0,23mmol) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C trong 5 phút mà sau đó xử lý bằng DIPEA (50uL, 0,276mmol) và cho phép khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Làm giảm thể tích dung môi và cho sản phẩm thô vào sắc ký trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 75% EtOAc trong heptan). Tinh chế hợp chất nêu ở tiêu đề hơn nữa bằng HPLC điều chế pha ngược (tách rửa bằng gradient từ 10 đến 90% axetonitril trong H_2O bằng 0,1% TFA trong nước), mà thu được 10mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 459,0 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 9,87 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,649 (1H, d), 7,408 (2H, d), 7,25 (2H, m), 6,64 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,78 (1H, dd), 3,8 (6H, s), 3,50 (3H, s).

Ví dụ 130: Tổng hợp I-129 (raxemic)



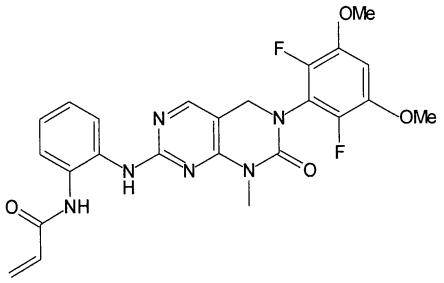
Hợp chất I-129 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 575,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 131: Tổng hợp I-130



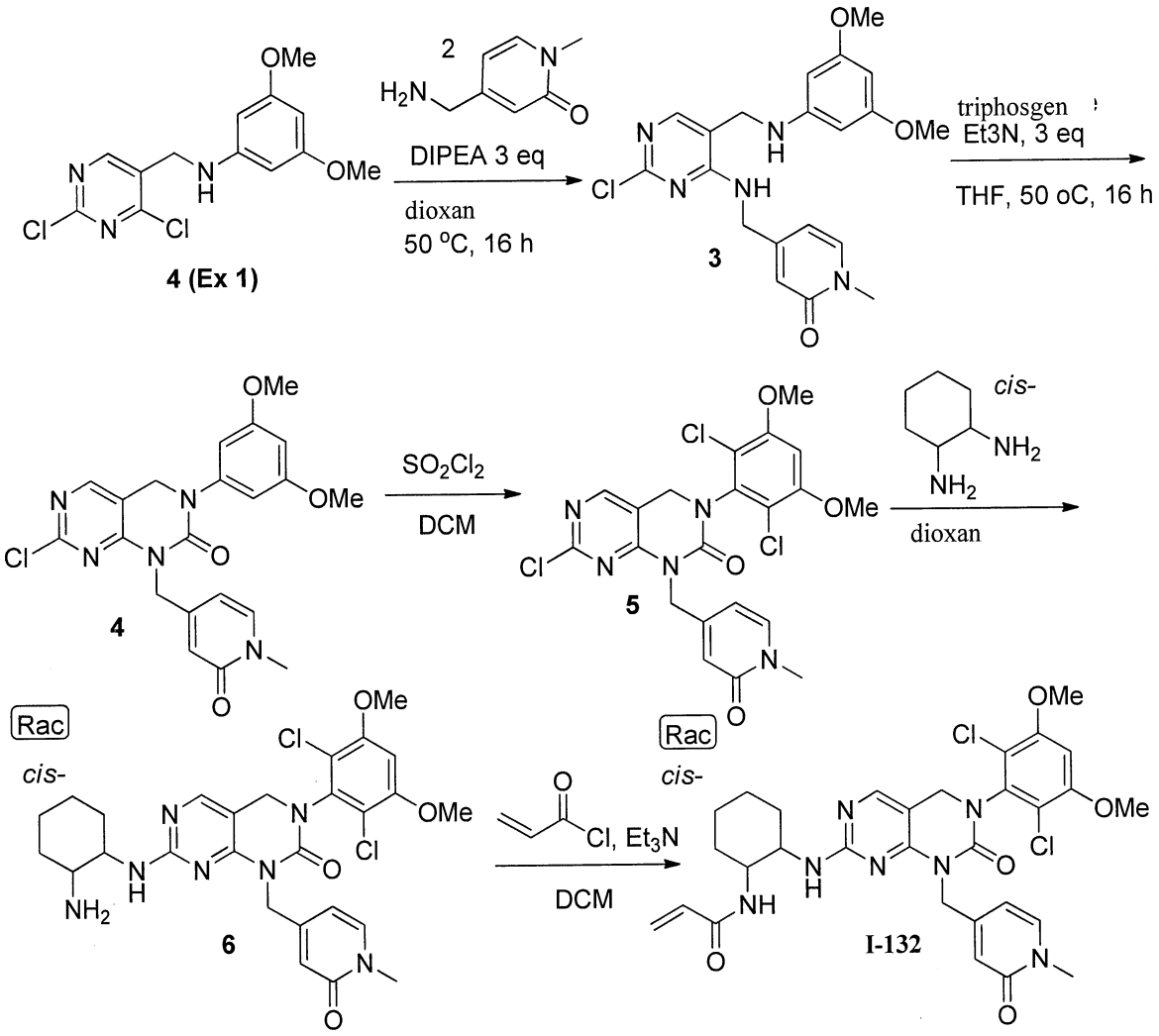
Hợp chất I-130 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 569,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 132: Tổng hợp I-131

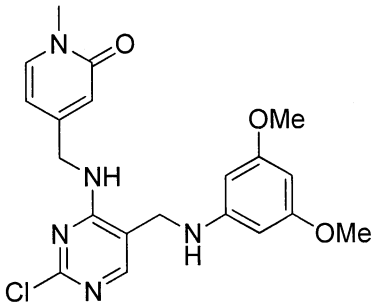


Hợp chất I-131 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 497,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 133: Tổng hợp I-132

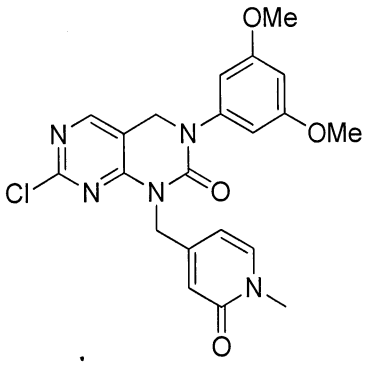


Bước 1: Hợp chất trung gian 3



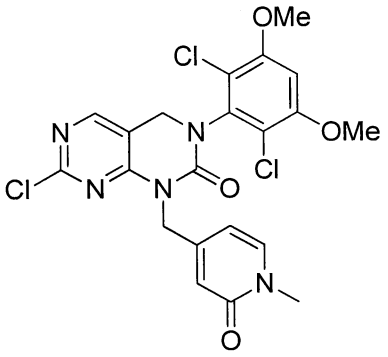
Hợp chất trung gian 4 từ Ví dụ 1 (380mg, 1,21mmol), Hợp chất trung gian 2 (được tạo ra như được mô tả trongUS 7713994) (251mg, 1,81mmol) và DIPEA (642µl, 3,63mmol) được tổ hợp trong 1,4-dioxan (5mL). Bọc kín bình phản ứng và gia nhiệt đến 50°C trong 16 giờ mà sau đó cô đặc và cho phần còn lại thu được vào DCM. Lọc chất rắn và tinh chế phần lọc qua sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng từ 1 đến 5% MeOH trong EtOAc) để thu được 160mg hợp chất nêu ở tiêu đề với 20% độ tinh khiết chất đồng phân vùng mà được thực hiện mà không cần tinh chế thêm. MS m/z: 416,4 ($M+H^+$).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



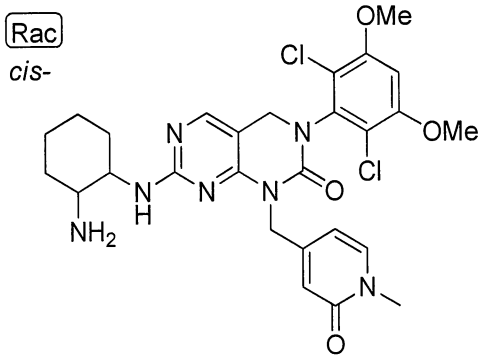
Tổ hợp Hợp chất trung gian 3 (160mg, 385µmol) và triphosgen (120mg, 404µmol) trong THF (5mL) và cho phép khuấy trong 30 phút. Thêm Et_3N (154µl, 1,15mmol) vào và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 16 giờ mà sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng MeOH/DCM) để thu được 60mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 442,4 ($M+H^+$).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



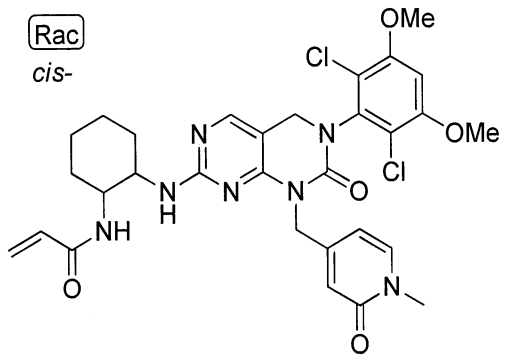
Hoà tan Hợp chất trung gian 4 (56mg, 127µmol) trong MeCN (0,3mL) và DCM (0,3mL). Làm mát dung dịch đến 0°C và thêm sulfuryl diclorua (20,6µl, 254µmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm nước vào tiếp theo natri bicarbonat trong nước bão hoà và cho phép khuấy hỗn hợp trong 20 phút nữ ở nhiệt độ môi trường. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM và làm khô lớp hữu cơ gom lại qua $MgSO_4$, và cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 30% EtOAc trong DCM) để thu được 16mg hợp chất nêu ở tiêu đề MS m/z: 510 ($M+H^+$).

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



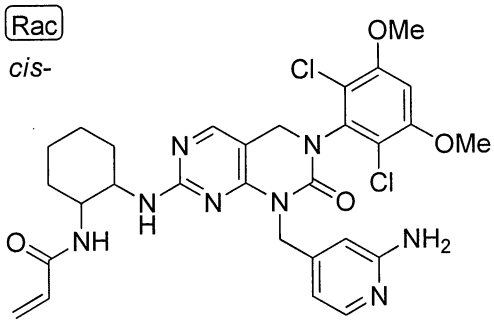
Tạo huyền phù Hợp chất trung gian 5 (16,0mg, 31,3µmol) trong 1,4-dioxan (0,5mL) và thêm (cis)-xyclohexan-1,2-diamin (7,15mg, 62,3µmol) và Et_3N (13,1µl, 94,0µmol) vào. Cho phép khuấy huyền phù thu được ở 95°C trong 6 giờ mà sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng 15% MeOH trong DCM) để thu được 15,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 7: I-132



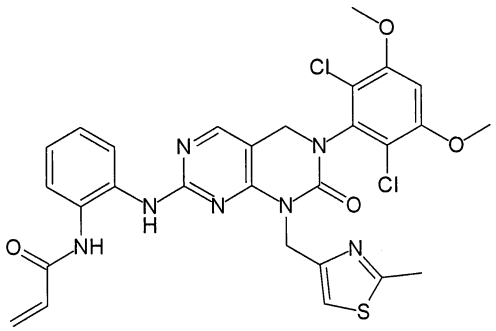
Tạo huyền phù Hợp chất trung gian 6 (15,0mg, 25,5µmol) trong DCM (0,25mL) và thêm Et_3N (7,11µl, 51,0µmol) vào. Làm mát hỗn hợp đến 0°C và thêm acryloyl clorua (1,60µl, 25,5µmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, sau đó thêm MeOH (3mL) vào. Cô đặc dung dịch dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (10% MeOH trong DCM) để thu được 5mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 642,6 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,40 - 6,23 (m, 1H), 6,17 - 5,98 (m, 3H), 5,54 (dt, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 4,01 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,87 - 1,11 (m, 8H).

Ví dụ 134: Tổng hợp I-133



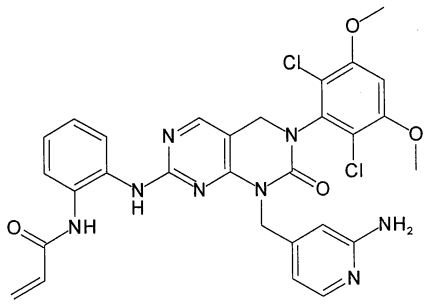
Hợp chất I-133được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 1-((2-aminopyriđin-4-yl)metyl)-7-clo-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)pyriđin-2-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 627,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 135: Tổng hợp I-134



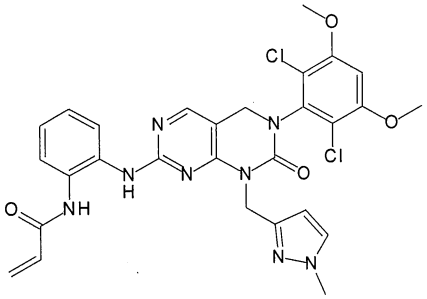
Hợp chất I-134 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (2-metylthiazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 626,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 136: Tổng hợp I-135



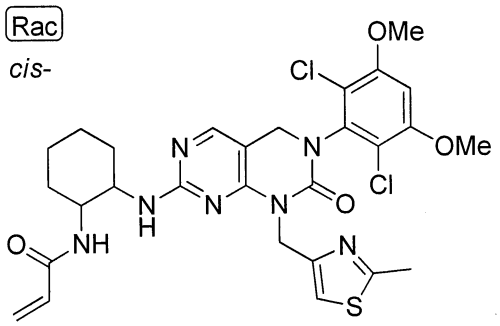
Hợp chất I-135 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)pyriđin-2-amin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 621.4 ($M+H^+$).

Ví dụ 137: Tổng hợp I-136



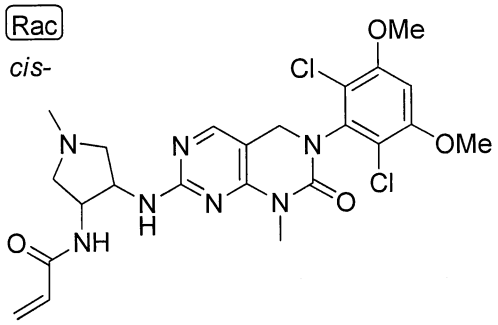
Hợp chất I-136 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 609,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 138: Tổng hợp I-137



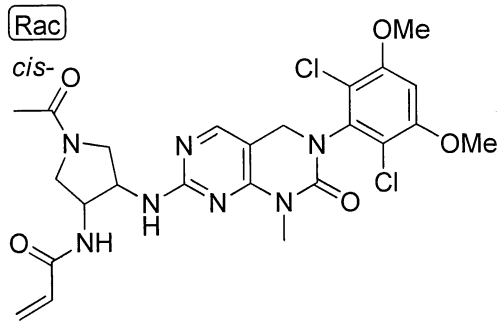
Hợp chất I-137 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21. 7-clo-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (2-metylthiazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 632,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 139: Tổng hợp I-138 (raxemic)



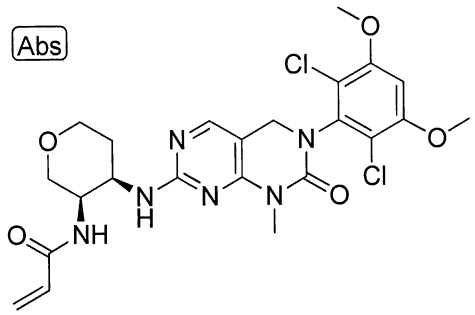
Hợp chất I-138 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng cis-1-metylpyrrolidin-3,4-diamin thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. MS m/z: 536,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 140: Tổng hợp I-139 (raxemic)



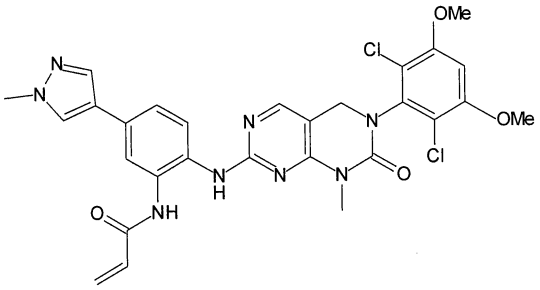
Hợp chất I-139 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 21 bằng cách sử dụng cis-1-(3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)etanon thay thế cho cis-xyclohexan-1,2-diamin ở bước 2. MS m/z: 564,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 141 :Tổng hợp I-140



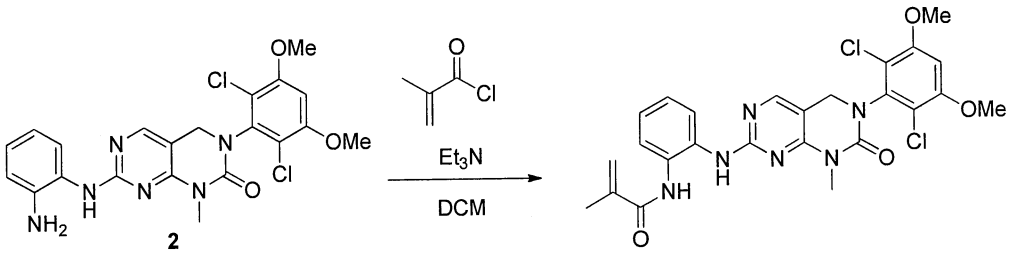
Hợp chất nêu ở tiêu đề (2 mg) được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 84 bằng cách sử dụng tert-butyl ((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat thay thế cho ((1S, 2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 3, và bắt đầu với dẫn xuất của Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 (được tạo ra bằng cách sử dụng benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 5). MS m/z: 537,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 142: Tổng hợp I-141



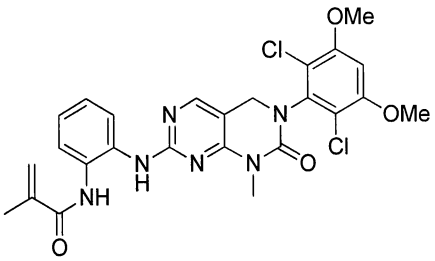
Hợp chất I-141 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 29 bằng cách sử dụng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế cho Hợp chất trung gian 3 ở bước 2 và Common Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 ở bước 4. MS m/z: 609,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 143: Tổng hợp I-142



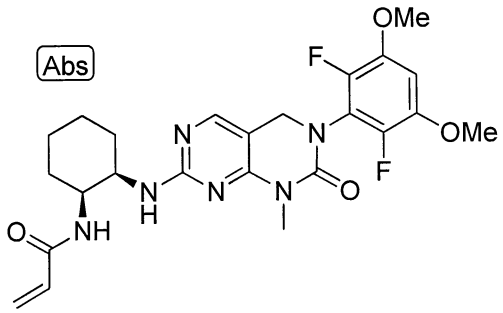
2

Bước 1: I-142



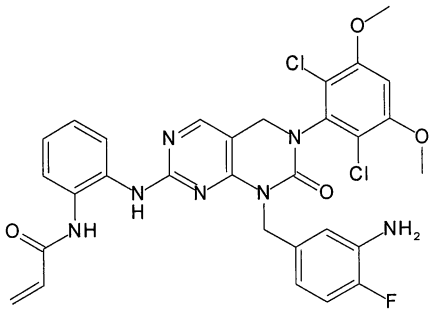
Tạo huyền phù Hợp chất trung gian 2 từ Ví dụ 4 (43,0mg, 90,5µmol) trong DCM (1mL) và thêm Et_3N (37,8µl, 272µmol) vào. Làm mát huyền phù đến 0°C và thêm methacryloyl clorua (9,81µl, 99,5µmol) vào. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 45 phút, thêm metanol vào ở 0°C, và cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký nhanh trên silicagel (5% EtOAc trong DCM) để thu được 3,4mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 543,5 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Ví dụ 144: I-143



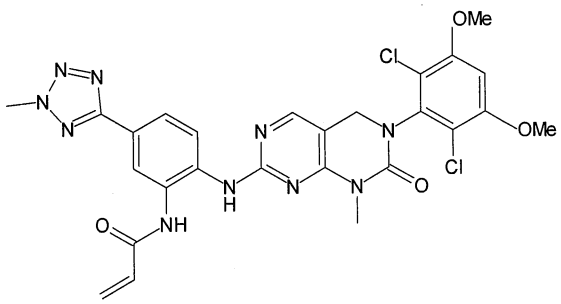
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 84 bắt đầu từ Bước 2. Hợp chất trung gian 2 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 117, Hợp chất trung gian 7 thay thế cho metylamin for 2,2-difloetanamin ở bước 6. MS m/z: 503,1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7,94 (1H, s), 6,96 (1H, t), 6,29 (1H, br), 6,19 (1H, dd), 5,64 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 4,44 (2H, br), 3,92 (6H, s), 3,42 (3H, s), 1,78 (6H, br), 1,56 (2H, br).

Ví dụ 145: Tổng hợp I-144



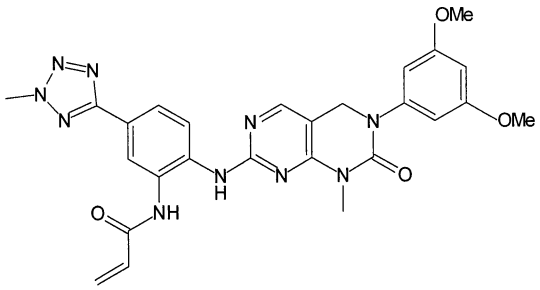
Hợp chất I-144 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl (5-(aminometyl)-2-flophenyl)carbamat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 638,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 146: Tổng hợp I-145



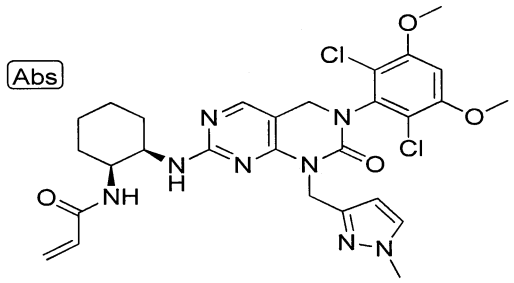
Hợp chất I-145 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-nitroanilin (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18), 4997-5001; 2008) thay thế cho Hợp chất trung gian 1 và bỏ qua bước 2. MS m/z: 611,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 147: Tổng hợp I-146



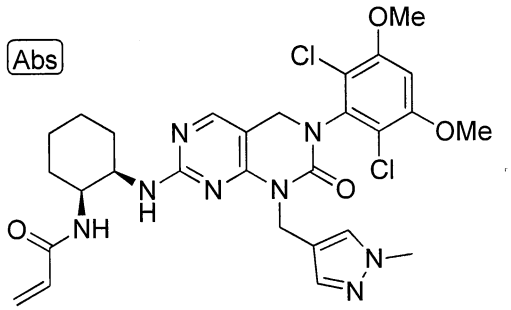
Hợp chất I-146 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-nitroanilin (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18)), thay thế cho Hợp chất trung gian 1, bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1, và bỏ qua bước 2. MS m/z: 543,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 148: Tổng hợp I-147



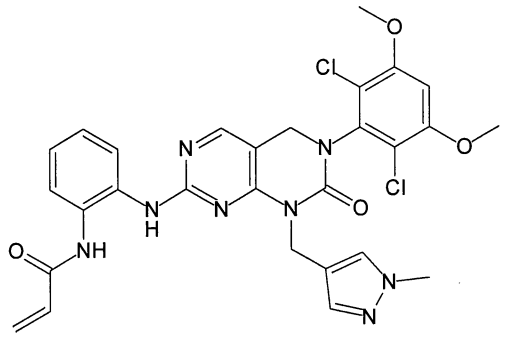
Hợp chất I-147 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 615,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 149: Tổng hợp I-148



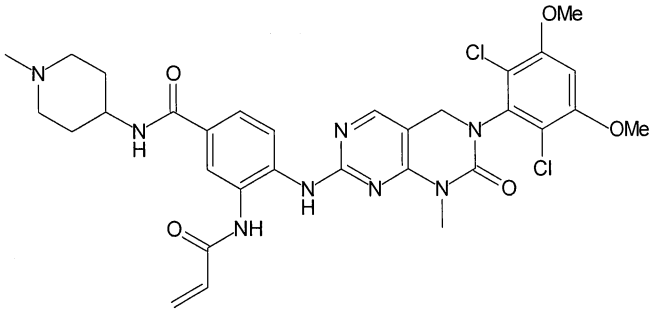
Hợp chất I-148 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 605,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 150: Tổng hợp I-149



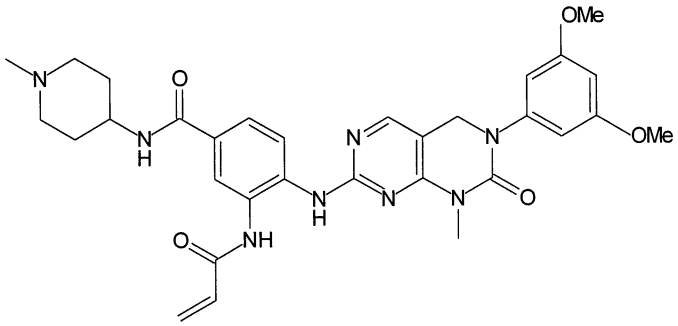
Hợp chất I-149 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 522,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 151: Tổng hợp I-150



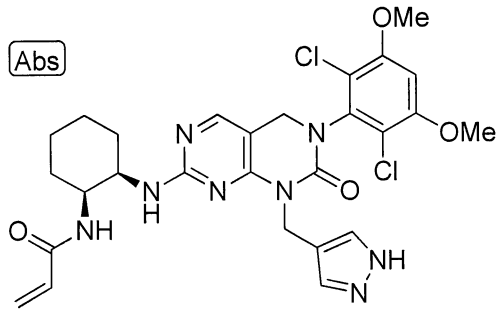
Hợp chất I-150được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. tert-butyl (2-amino-5-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 669,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 152: Tổng hợp I-151



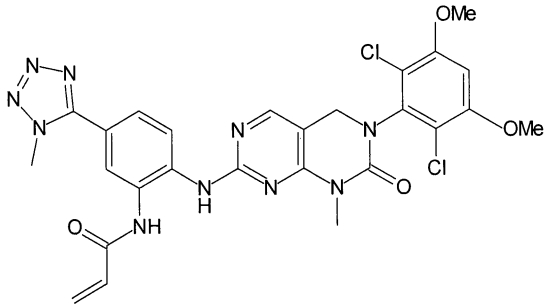
Hợp chất I-151 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. tert-butyl (2-amino-5-((1-metylpiperiđin-3-yl)carbamoyl)phenyl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 601,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 153: Tổng hợp I-152



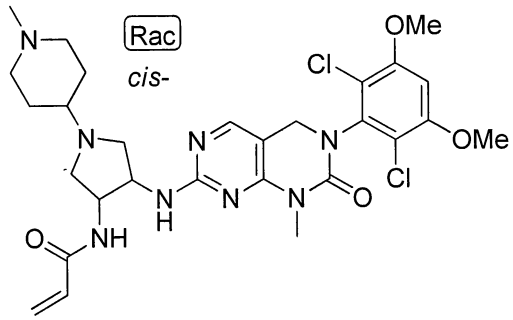
Hợp chất I-152 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 601,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 154: Tổng hợp I-153



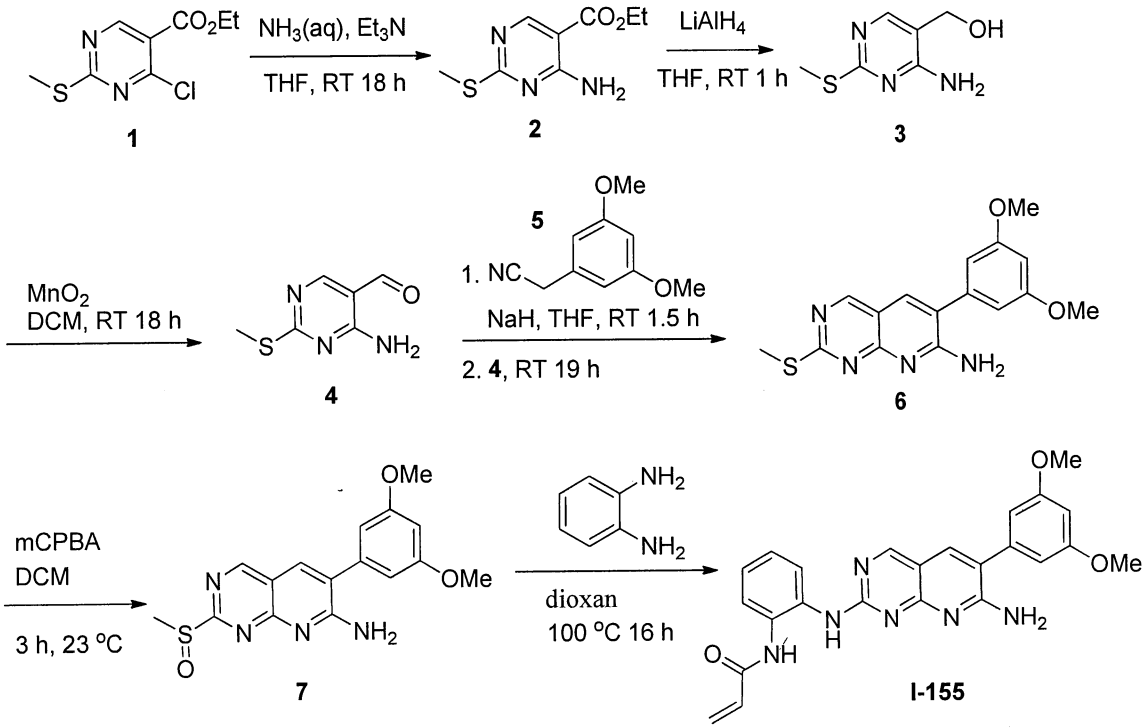
Hợp chất I-154 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-nitroanilin (được tạo ra như được mô tả trong đơn quốc tế số 2007066201, 14 Jun 2007) thay thế cho Hợp chất trung gian 1, và bỏ qua bước 2. MS m/z: 611,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 155: Tổng hợp I-154 (raxemic)

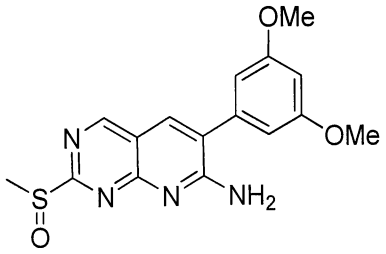


Hợp chất I-155 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Cis-1-(1-metylpiperiđin-4-yl)pyrrolidin-3,4-diamin được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 547,1 ($M+H^+$).

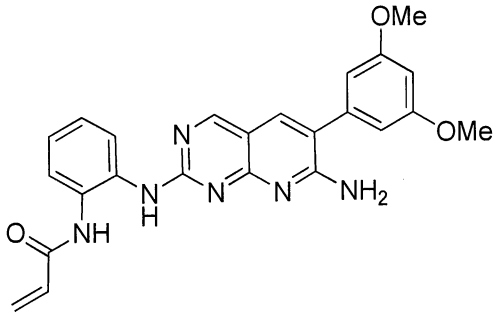
Ví dụ 156: I-155



Hợp chất trung gian 7



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra theo tài liệu (*J. Med. Chem.* 2005, *48*, 4628-4653) và như được nêu trong sơ đồ trên đây.

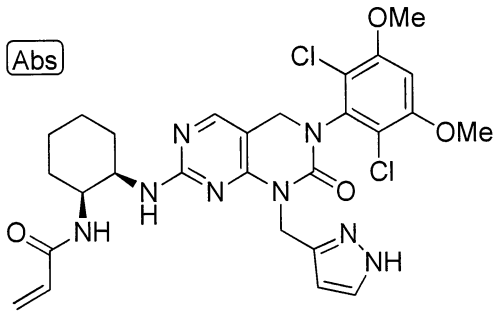


I-155

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra từ Hợp chất trung gian 7 như được nêu trong Ví dụ 7 Bước 2. MS m/z: 443,1 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ,9,92 (1H,

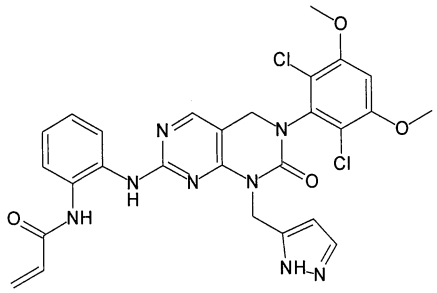
br s), 9,51 (1H, br s), 8,99 (1H, s), 8,15 (2H, br s), 7,76-7,67 (2H, m), 7,26-7,26 (2H, m), 6,64-6,62 (4H, m), 6,62 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 5,78 (1H, dd).

Ví dụ 157: Tổng hợp I-156



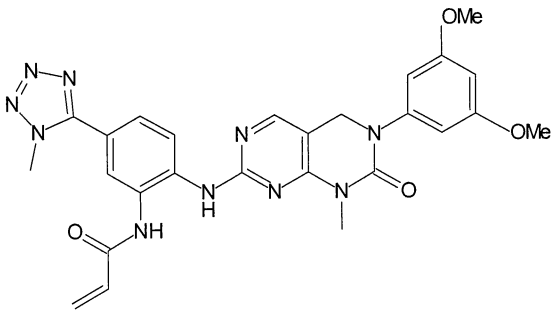
Hợp chất I-156 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 3-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 601,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 158: Tổng hợp I-157



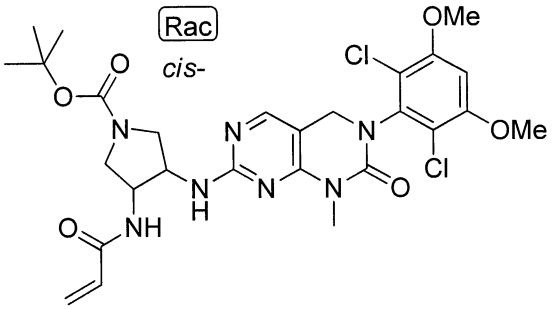
Hợp chất I-157 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 5-(aminometyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 595,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 159: Tổng hợp I-158



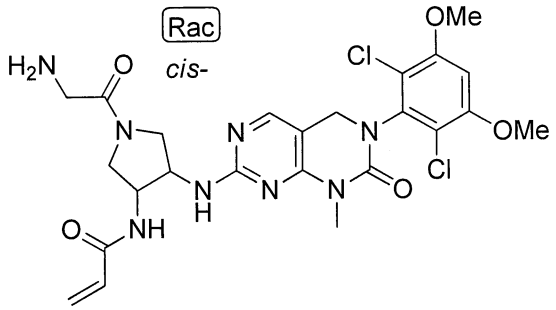
Hợp chất I-158 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 17 bằng cách sử dụng 4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-nitroanilin (được tạo ra như được mô tả trong đơn quốc tế số 2007066201, 14 Jun 2007) thay thế cho Hợp chất trung gian 1, Hợp chất trung gian 5 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 6, và bỏ qua bước 2. MS m/z: 543,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 160: Tổng hợp I-159 (raxemic)



Hợp chất I-159 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. cis-tert-butyl 3,4-diaminopyrrolidin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 622,5 ($M+H^+$).

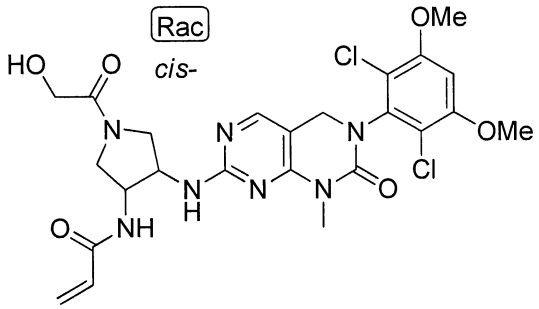
Ví dụ 161: Tổng hợp I-160 (raxemic)



(rac)

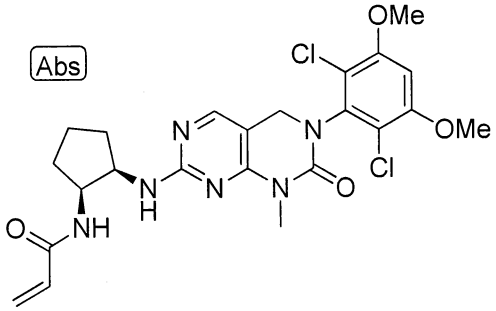
Hợp chất I-160 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. tert-butyl (2-((cis)-3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 579,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 162: Tổng hợp I-161 (raxemic)



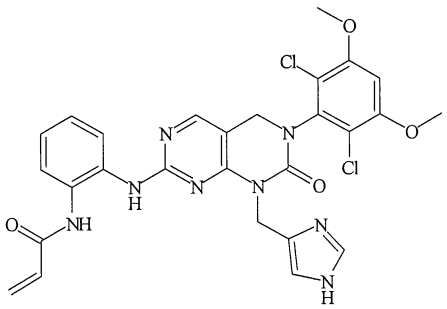
Hợp chất I-161 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. 1-((cis)-3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)-2-hydroxyetanon được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 580,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 163: Tổng hợp I-162



Hợp chất I-162 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116 bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclopentyl)carbamat thay thế cho tert-butyl ((1S, 2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat ở bước 2, và bắt đầu với Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1. MS m/z: 521,1 ($M+H^+$).

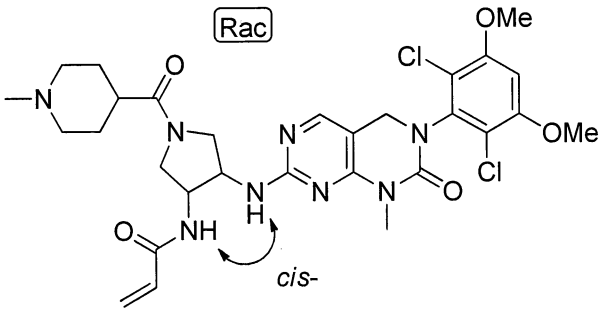
Ví dụ 164: Tổng hợp I-163



Hợp chất I-163 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 5-(aminometyl)-1H-

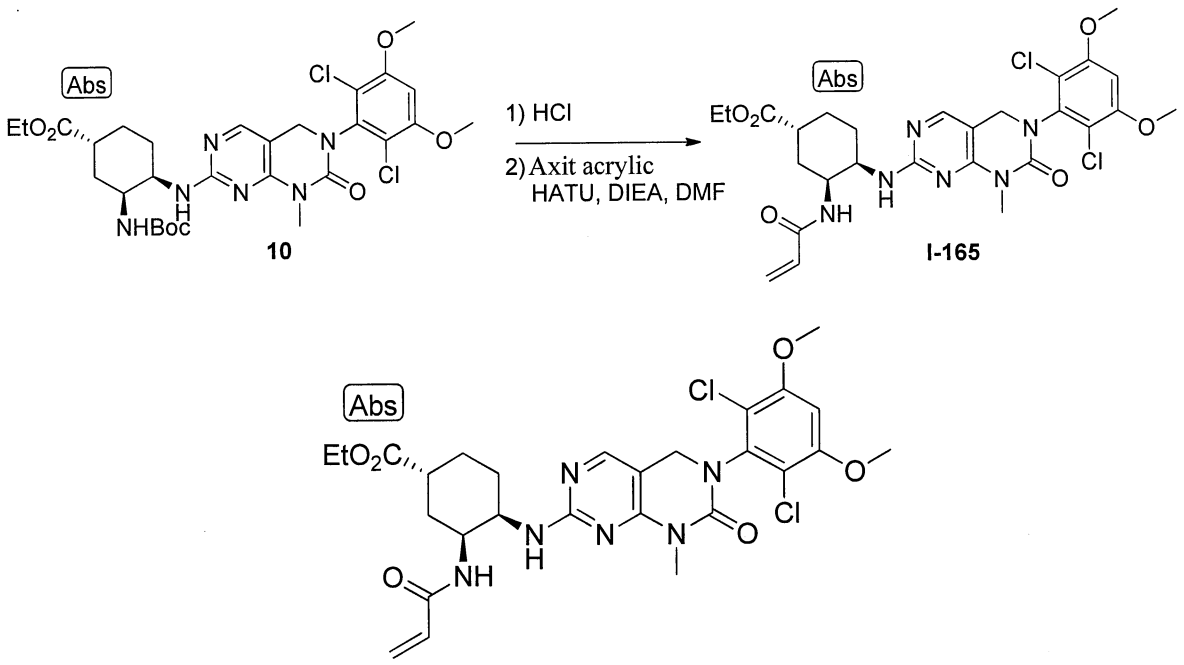
imidazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 595,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 165: Tổng hợp I-164



Hợp chất I-164 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. ((cis)-3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)(1-metylpiperiđin-4-yl)metanon được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 647,5 ($M+H^+$).

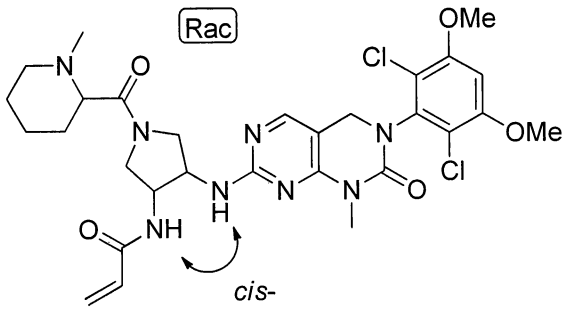
Ví dụ 166: Tổng hợp I-165



Thêm 200uL HCl (4N trong dioxan) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 10 từ Ví dụ 178 (86,0mg, 0,13mmoL) trong 2mL DCM và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được muối amin hydroclorua. MS m/z: 553,2 ($M+H^+$). Làm mát trong bể nước đá lạnh/metanol cho dung dịch chứa muối và axit acrylic (10uL, 0,13mmoL) trong 500uL DMF. Thêm DIEA (130uL, 0,74mmol) vào hỗn hợp này và sau đó HATU (55mg, 0,13mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và tinh chế một cách trực tiếp bằng sắc ký

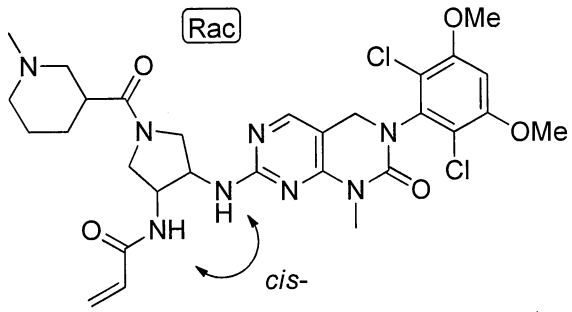
nhanh (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 70% axeton trong heptan), mà thu được 36mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 607,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 167: Tổng hợp I-166 (raxemic)



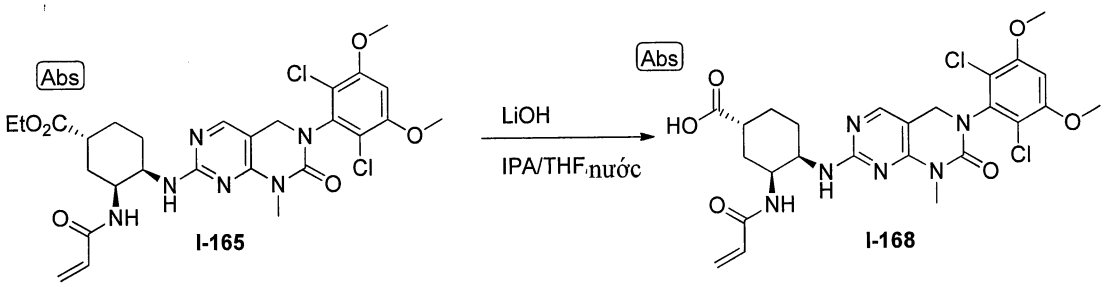
Hợp chất I-166 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. ((cis)-3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)(1-metylpiperiđin-2-yl)metanon được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 647,5 ($M+H^+$).

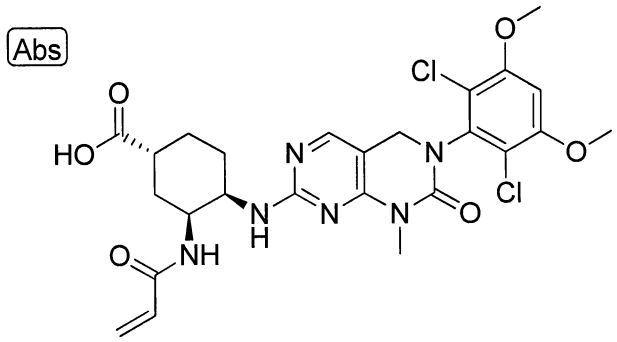
Ví dụ 168: Tổng hợp I-167 (raxemic)



Hợp chất I-167 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. ((cis)-3,4-diaminopyrrolidin-1-yl)(1-metylpiperiđin-3-yl)metanon được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 647,5 ($M+H^+$).

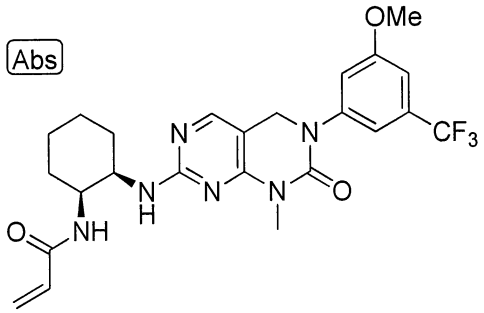
Ví dụ 169: Tổng hợp I-168





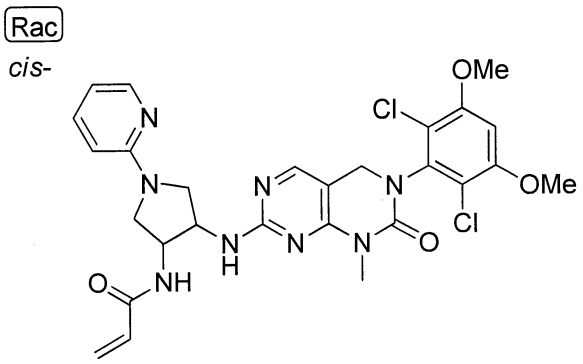
Thêm LiOH mono-hydrat (7,50mg, 0,18mmoL) vào dung dịch chứa I-165, từ Ví dụ 166, (34,0mg, 0,06mmoL) trong 500ul mỗi trong số IPA, THF và nước và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và xử lý phần còn lại thu được bằng 2 giọt 3N HCl để gây ra sự kết tủa. Lọc chất kết tủa và làm khô để thu được 14,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 579,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 170: Tổng hợp I-169



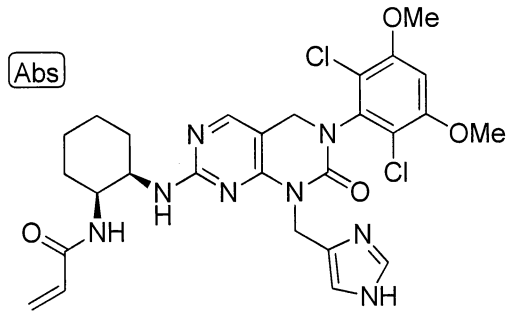
Hợp chất I-169 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-metoxy-5-(triflometyl)anilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 505,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 171: Tổng hợp I-170 (raxemic)



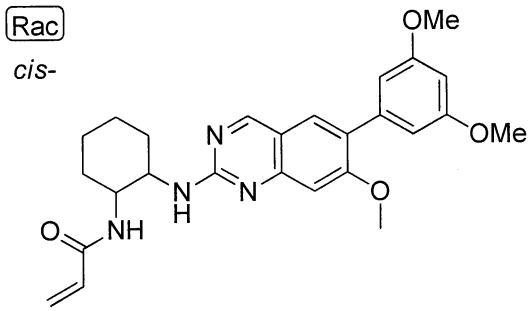
Hợp chất I-170 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. (cis)-1-(pyriđin-2-yl)pyrrolidin-3,4-diamin được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 559,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 172: Tổng hợp I-171



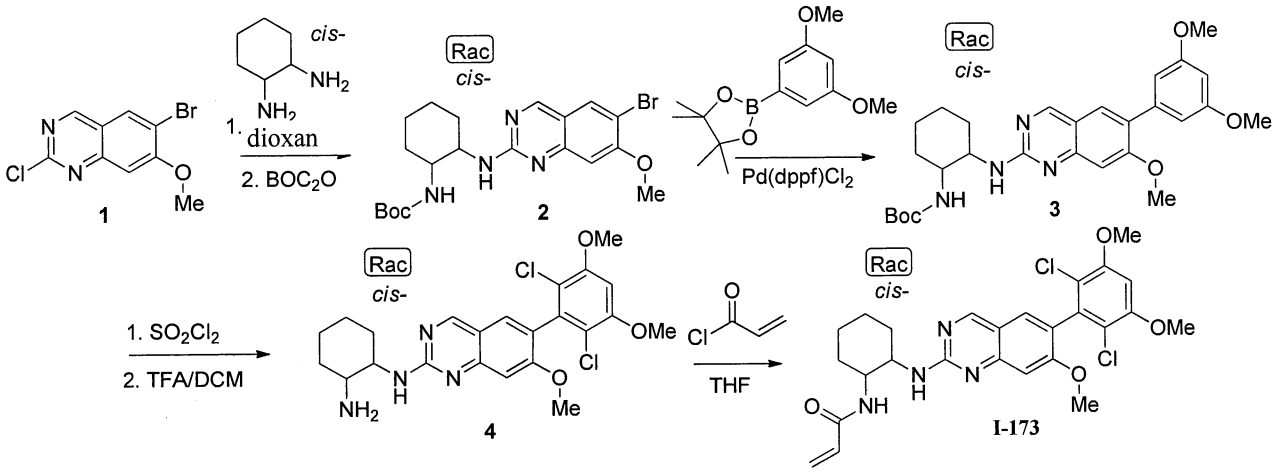
Hợp chất I-171được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng tert-butyl 5-(aminometyl)-1H-imidazol-1-carboxylat thay thế cho metylamin ở bước 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 601,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 173: Tổng hợp I-172 (raxemic)

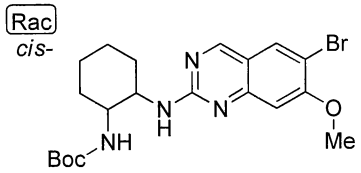


Hợp chất I-172 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 174 bỏ qua bước 4. MS m/z: 463,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 174: Tổng hợp I-173

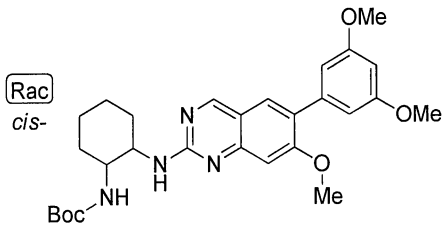


Bước 1-2: Hợp chất trung gian 2



Gai nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (WO 2009153313) (102mg, 0,37mmol) và cis-1,2-diaminoxylcohexan (0,20mL, 1,67mmol) trong dioxan (2,0mL) ở 110°C trong 16 giờ. Cho phép làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc đến khô, hoà tan trong DCM (20mL) và xử lý bằng $(Boc)_2O$ (1,20g) ở nhiệt độ môi trường, sau đó cho phép khuấy qua đêm. Sau đó, cô đặc phản ứng thô và cho vào sắc ký nhanh trên silicagel (từ 0 đến 100% EtOAc/hexan) để thu được 50mg đối với hợp chất nêu ở tiêu đề. MS: 452,2 $[M+H]^+$

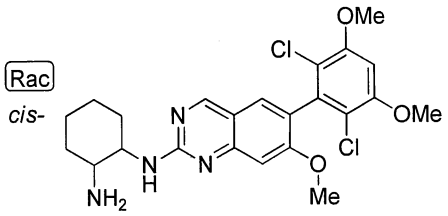
Bước 3: Hợp chất trung gian 3



Tổ hợp Hợp chất trung gian 2 (50,0mg, 0,110mmol) và 2-(3,5-dimetoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (60,0mg, 0,22mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (10,0mg, 0,014mmol) trong dioxan (3mL) và 2,0M Na_2CO_3 trong nước (0,7mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4,

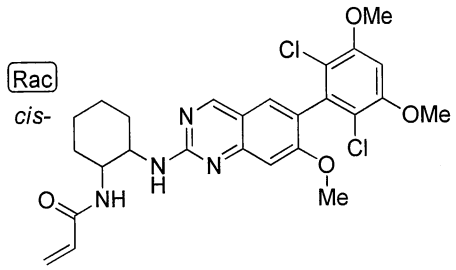
lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 48mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 509,4 ($M+H^+$).

Bước 4-5: Hợp chất trung gian 4



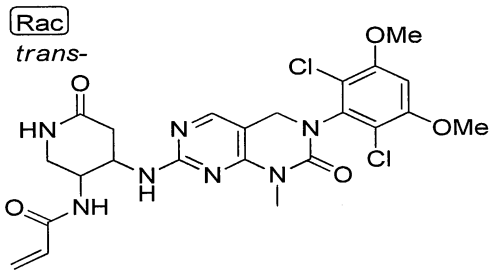
Hoà tan Hợp chất trung gian 3 (40,0mg, 0,079mmol) trong DCM (2mL) và MeCN (2mL). Ở 0°C, thêm SO_2Cl_2 (13µL, 0,16mmol) vào và duy trì phản ứng ở 0°C trong 2,5 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, xử lý hỗn hợp thô bằng 20% TFA/DCM (4,0mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm bay hơi tất cả chất bay hơi, cho phần còn lại vào DCM và xử lý bằng silic oxit mang carbonat thành amin bazơ tự do. Sau khi lọc và cô đặc, thu được lượng định lượng của sản phẩm và sản phẩm thô được sử dụng như là trong bước tiếp theo. MS m/z: 477,4 ($M+H^+$).

Bước 6: I-173



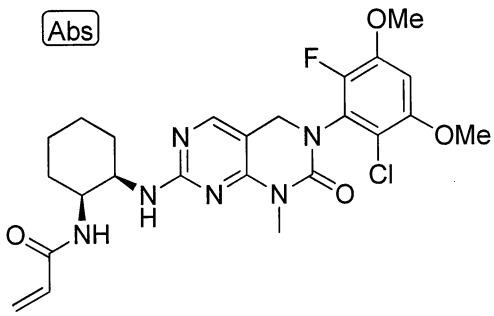
Hoà tan Hợp chất trung gian 4 (40mg, 0,088mmol) trong THF (30mL) và làm lạnh đến -10°C. Thêm acryloyl clorua (7,2µL, 0,088mmol) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C trong 10 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và hoà tan phần còn lại thu được trong DMSO và tinh chế bằng prep-HPLC. MS m/z: 531,2 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, CD3OD): 9,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 5,62 (1H, dd), 4,56 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,95 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,60 (2H, m).

Ví dụ 175: Tổng hợp I-174 (raxemic)



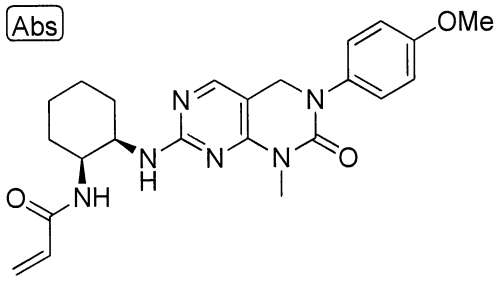
Hợp chất I-174 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. tert-butyl ((trans)-4-amino-6-oxopiperiđin-3-yl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. Bước khử bảo vệ BOC cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 550,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 176: Tổng hợp I-175



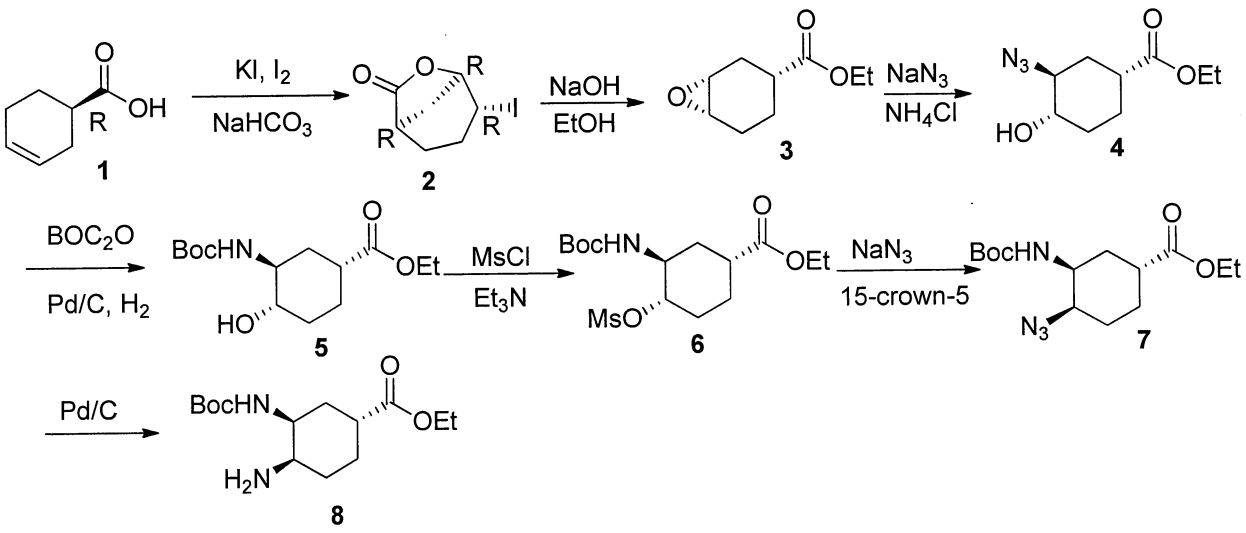
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được nêu trong ví dụ 102 trong đó hợp chất trung gian ure mạch vòng clo pyrimidin (tương đương của Hợp chất trung gian 7 trong Ví dụ 102) được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 102 bằng cách sử dụng 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho Hợp chất trung gian 4, metylamin thay thế cho xyclopropylmetanamin ở bước 5, và tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho 1,2-benzendiamin ở bước 7. MS m/z: 519,4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,81 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,23 (ddd, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 5,59 (ddd, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,92 (d, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,00 – 1,00 (m, 9H).

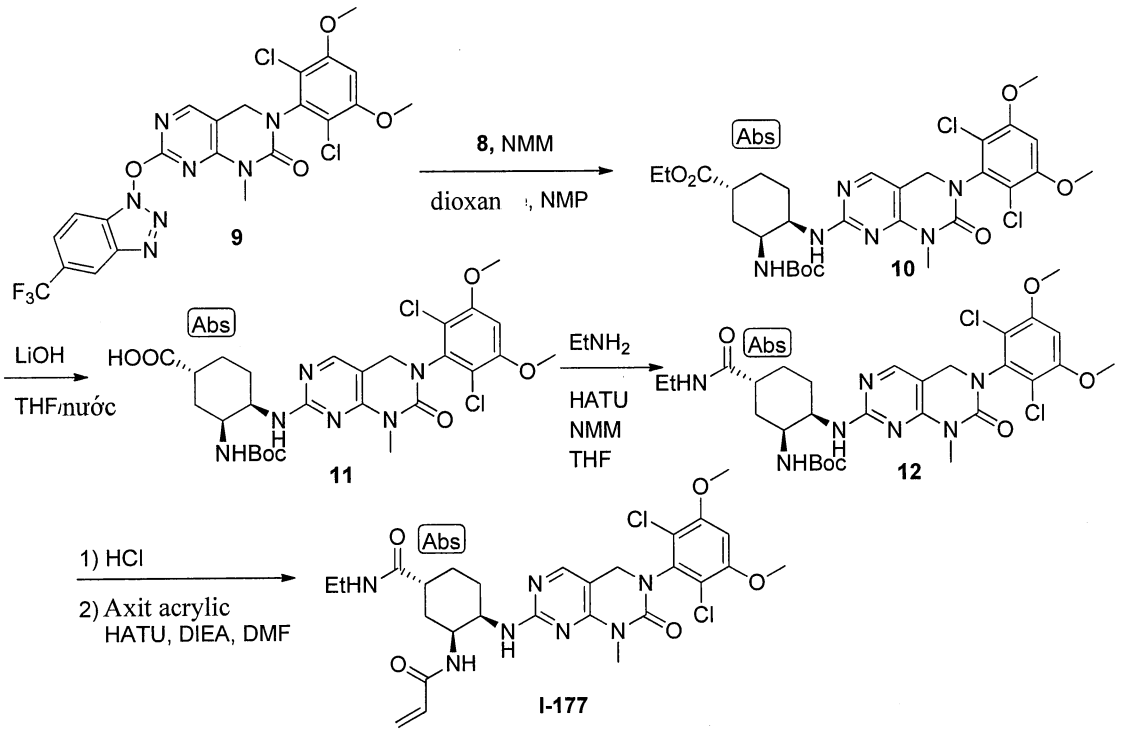
Ví dụ 177: Tổng hợp I-176



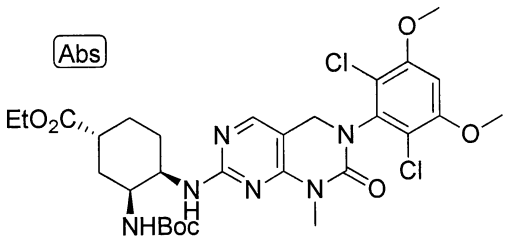
Hợp chất I-176 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-metoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 437,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 178: Tổng hợp I-177



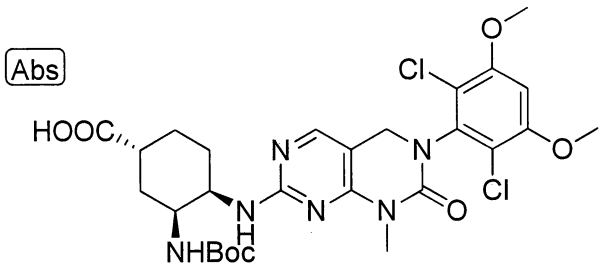


Bước 1: Hợp chất trung gian 10



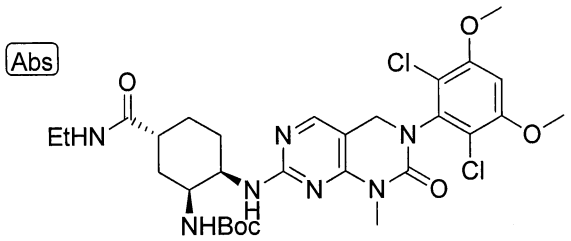
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra theo tài liệu chuyên ngành và như được nêu trong sơ đồ trên đây. Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (*US 2005/0020645 A1; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17, 1193-1206)* (45,0mg, 0,16mmoL), Hợp chất trung gian 9, được tạo ra theo cách như được mô tả trong Ví dụ 116, bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1, (45mg, 0,08mmoL), NMM (26uL, 0,24mmoL) trong 1mL dioxan, và 100uL NMP, gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 100% EtOAc trong heptan), mà thu được 40mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 653,2 ($M+H^+$).

Bước 2: Hợp chất trung gian 11



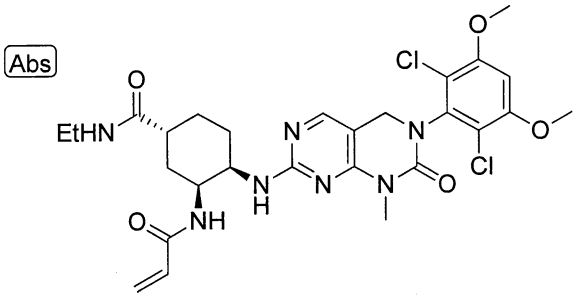
Thêm nước vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 10 (100mg, 0,15mmoL) trong 1mL THF và 500uL LiOH mono-hydrat (20,0mg, 0,46mmoL), và khuấy phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và xử lý phần còn lại thu được bằng 5 giọt 3N HCl để gây ra sự kết tủa. Lọc chất kết tủa và làm khô mà thu được 50mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 625,1 ($M+H^+$).

Bước 3: Hợp chất trung gian 12



Thêm HATU (30,0mg, 0,08mmoL), NMM (26uL, 0,24mmoL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 11 (50mg, 0,08mmoL) trong 500uL THF và lượng dư etylamin (2M trong THF, 5mL). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 ngày. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel (tách rửa bằng gradient từ 0 đến 100% axeton trong heptan) mà thu được 25,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 652,2 ($M+H^+$).

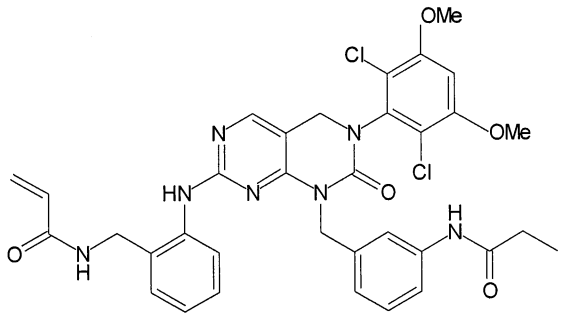
Bước 4 và 5: I-177



Thêm 1mL HCl (4N trong dioxan) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 12 (25mg, 0,04mmoL) trong 5mL DCM và cho phép khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được muối amin hydroclorua

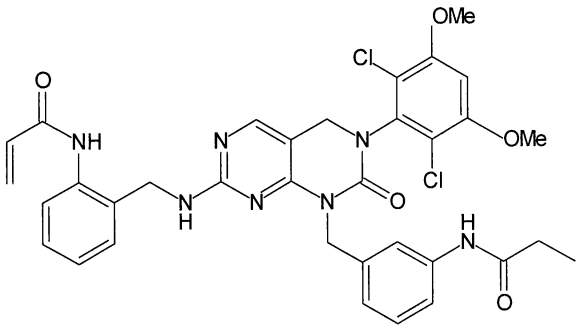
của Hợp chất trung gian 12, MS m/z: 552,2 ($M+H^+$), mà được cho vào 500uL DMF và thêm axit acrylic (2,4ul, 0,04mmoL) vào. Làm mát hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá lạnh/metanol và thêm DIPEA vào (40uL, 0,21mmoL) tiếp theo HATU (14,0mg, 0,04mmol). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (tách rửa bằng gradient từ 10 đến 90% nước chứa 0,1%TFA và MeCN), mà thu được 7,0mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 606,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 180: Tổng hợp I-179



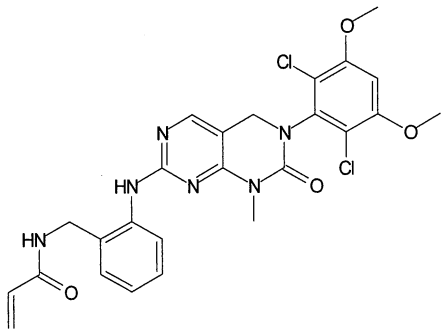
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 3. Tert-butyl 3-aminobenzylcarbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, và việc bảo vệ Boc của Bước 2 được bỏ qua. MS m/z: 690,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 181: Tổng hợp I-180



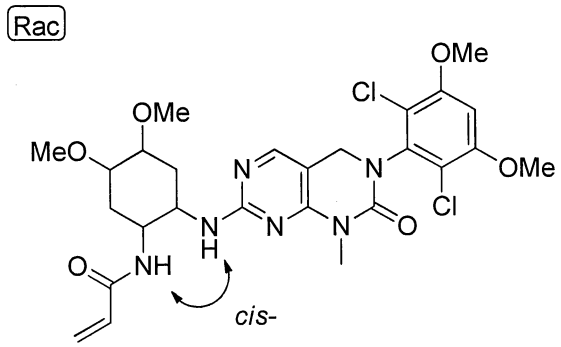
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 3. Tert-butyl 3-aminobenzylcarbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 690,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 182: Tổng hợp I-181



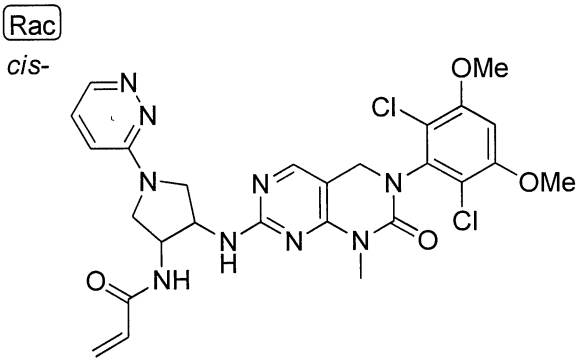
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Tert-butyl 3-aminobenzylcarbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. Bước khử bảo vệ BOC được thực hiện trước Bước 2 (việc khử bảo vệ Boc được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5). MS m/z: 543,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 183: Tổng hợp I-182 (raxemic)



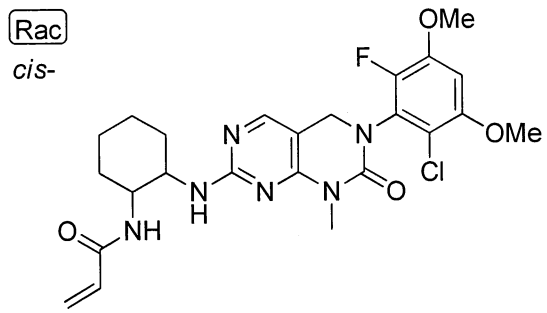
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. 4,5-dimetoxyxyclohexan-cis-1,2-diamin được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 595,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 184: Tổng hợp I-183 (raxemic)



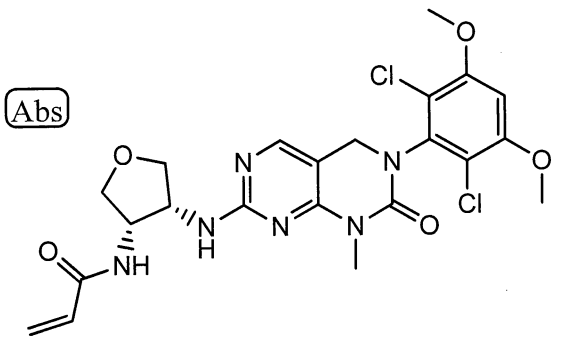
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Cis-1-(pyriđazin-3-yl)pyrrolidin-3,4-diamin được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 600,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 185: Tổng hợp I-184 (raxemic)

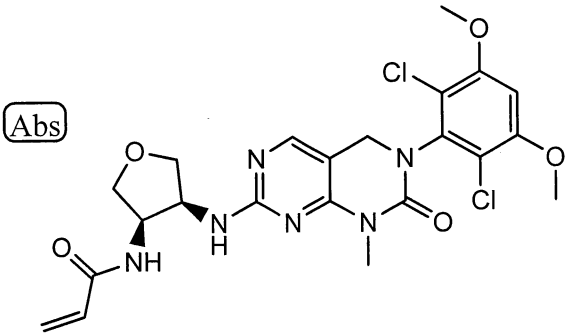


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 519,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 186: Chia tách không đối xứng I-185 và I-186



I-185



I-186

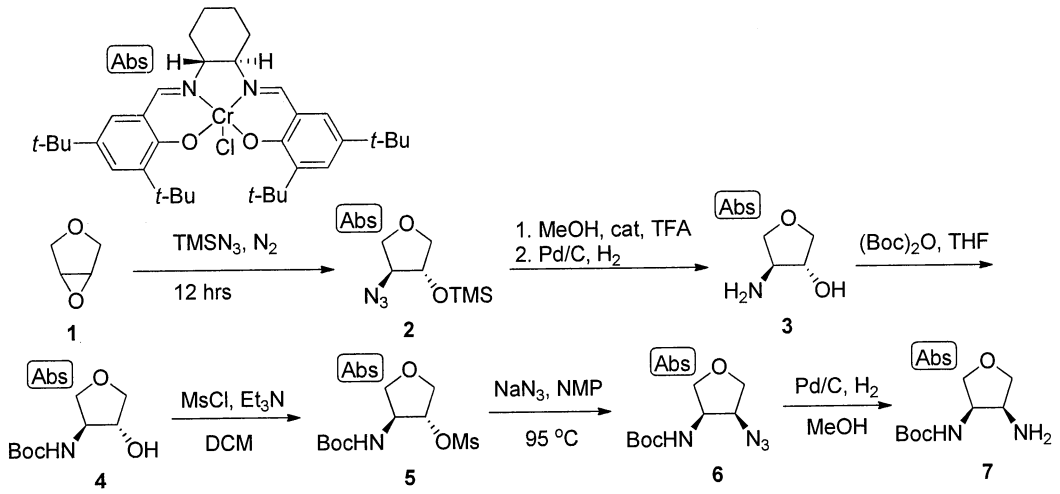
Việc tách không đối xứng của I-126, (Chiralpak IA, 250mm x 4,6mm ID, 5micron, 0,4mL/phút, 30% heptan trong EtOH) tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh với Rt = 23 và 31 phút mà được gắn cấu hình tuyệt đối lần lượt của I-186 và I-185 (>98% ee). Cấu hình tuyệt đối được gán bởi thể tương đương với I-94 và I-95 dựa trên hiệu lực enzym và tế bào.

I-185,: MS m/z: 523.5 ($M+H^+$), $[\alpha]_D$ = -20 (C = 1,00mg/mL, CH_2Cl_2, 23 °C), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

I-186: MS m/z: 523,5 ($M+H^+$), $[\alpha]_D$ = +38 (C = 1,00mg/mL, CH_2Cl_2, 23 °C), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Cấu hình tuyệt đối của I-186 được xác nhận qua việc tổng hợp chọn lọc đối ảnh theo sơ đồ trên đây. N-((3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-yl)acrylamit được tạo ra theo tài liệu chuyên ngành (*JACS,* 1995, *117*, 5897-5898) và như được mô tả trong Ví dụ 226, và được sử dụng thay thế cho cis-tetrahyđrofuran-3,4-diaminin Ví dụ 127.

Tổng hợp hoá học lập thể và chọn lọc đối ảnh I-186

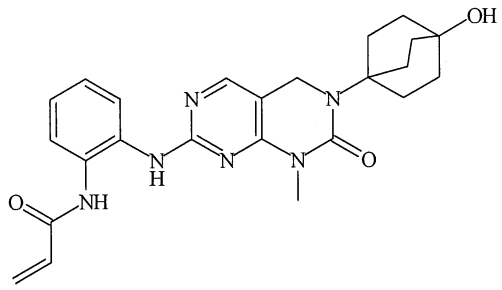


Hợp chất trung gian 7 (sơ đồ trên đây) được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 226. Hợp chất trung gian 7 được sử dụng để tạo ra I-186, bằng cách ghép đôi với Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 127 tiếp theo khử bảo vệ Boc và hình thành acrylamit bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 127. **I-186:** MS m/z: 523,5 ($M+H^+$), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ví dụ 187: Tổng hợp

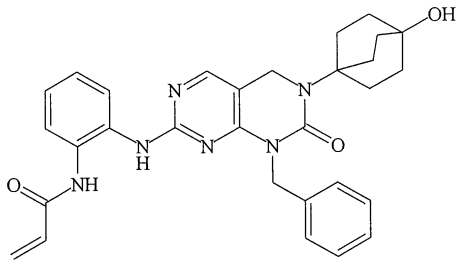
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-187



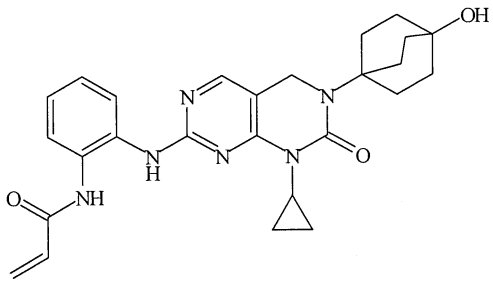
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-ol thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-188



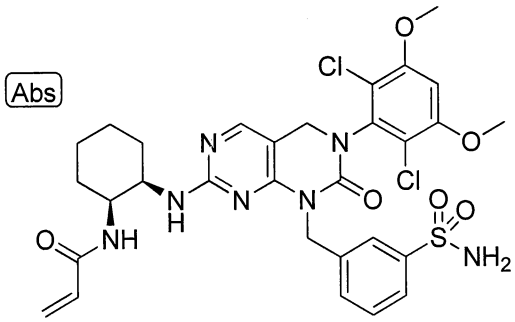
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-ol thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, benzylamin thay thế cho metylamin ở bước 5, và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-189



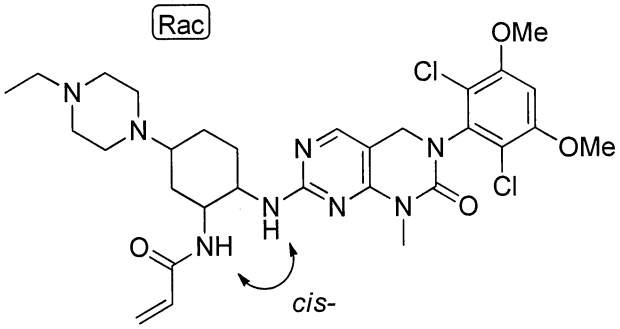
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-ol thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, xyclopropanamin thay thế cho metylamin ở bước 5, và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-190



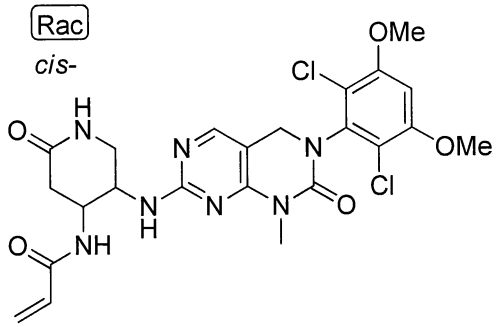
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)benzensulfonamit thay thế cho metylamin ở bước 5.

Hợp chất I-191



Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl tert-butyl (2-amino-5-(4-etylpiperazin-1-yl)xyclohexyl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5, và thêm bước khử bảo vệ BOC cuối cùng như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5.

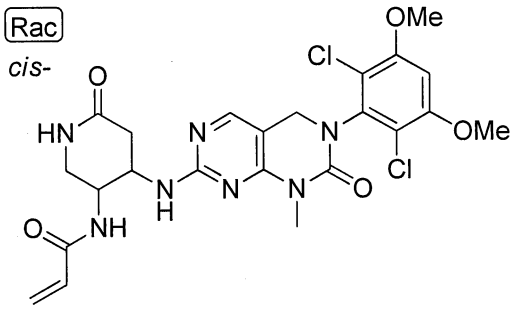
Hợp chất I-193



Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl ((cis)-5-amino-2-oxopiperiđin-4-yl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-

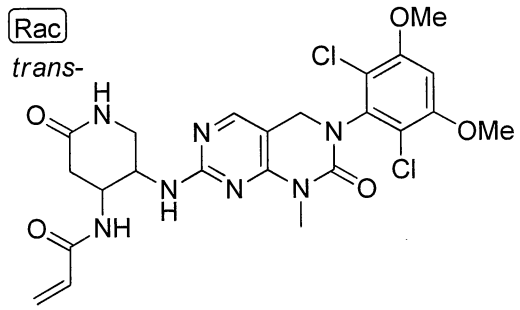
diamin ở bước 1, Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5, và thêm bước khử bảo vệ BOC cuối cùng như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5.

Hợp chất I-194



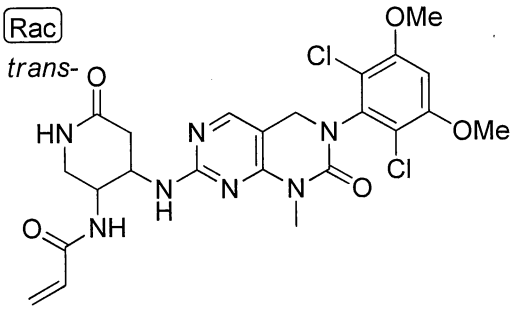
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl ((cis)-4-amino-6-oxopiperiđin-3-yl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5, và thêm bước khử bảo vệ BOC cuối cùng như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5.

Hợp chất I-195



Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl ((trans)-5-amino-2-oxopiperiđin-4-yl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5, và thêm bước khử bảo vệ BOC cuối cùng như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5.

Ví dụ 188: Tổng hợp I-196

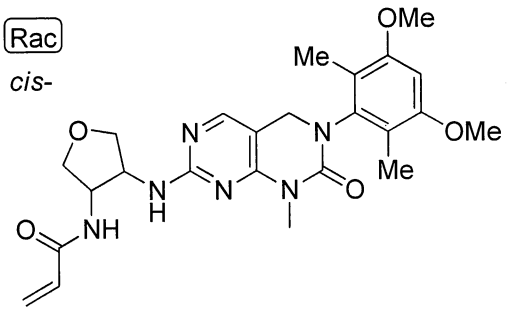


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng tert-butyl ((trans)-4-amino-6-oxopiperiđin-3-yl)carbamat thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5, và thêm bước khử bảo vệ BOC cuối cùng như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 5. MS m/z: 550,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 189: Tổng hợp

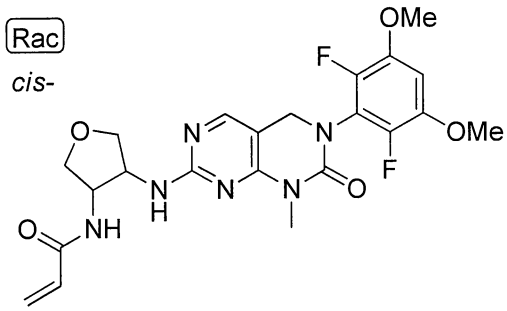
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-197



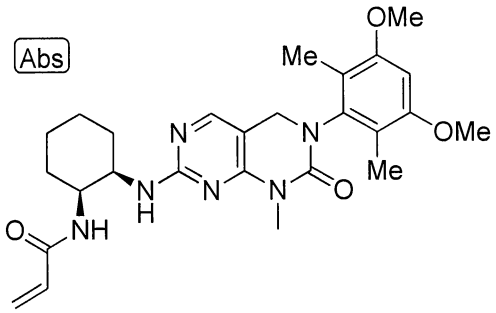
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,5-dimetoxy-2,6-dimetylanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-198



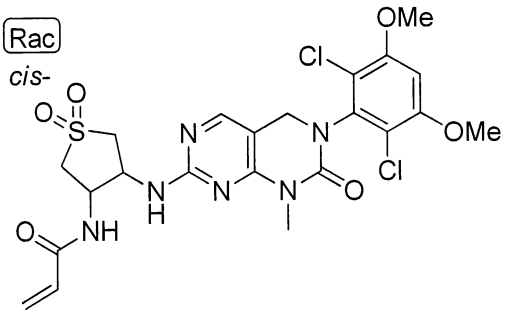
Hợp chất nêu ở tiêu đề ược tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 491,5 ($M+H^+$).

Hợp chất I-199



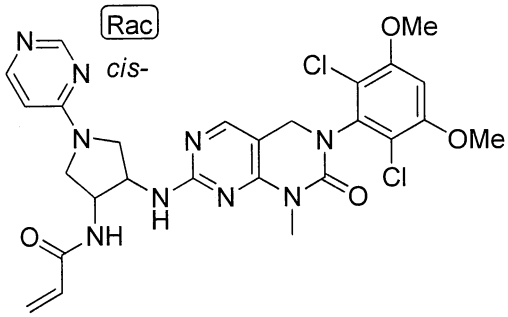
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,6-dimetyl-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-200



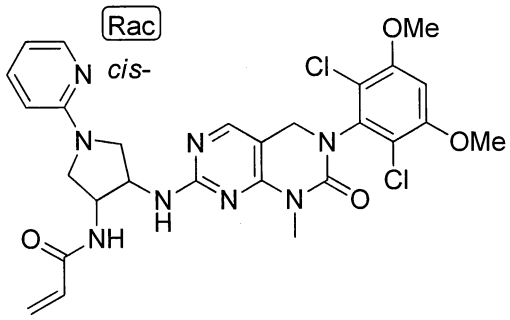
Hợp chất nêu ở tiêu đề wasđược tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127 bằng cách sử dụng 2,5-dihydrothiophen thay thế cho Hợp chất trung gian 2 và việc oxy hoá lưu huỳnh được thực hiện như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (*JOC*, 2010,*75*, 4629-4631). S m/z: 571,4 ($M+H^+$).

Hợp chất I-201



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng (cis)-1-(pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3,4-diamin thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 600,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 190: Tổng hợp I-202

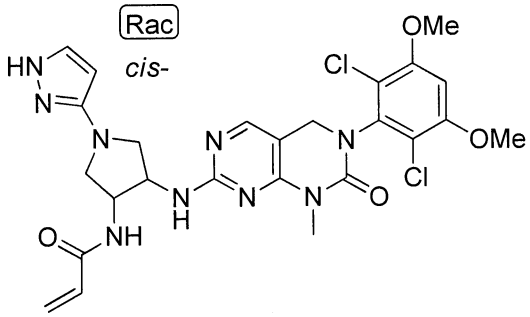


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng (cis)-1-(pyriđin-2-yl)pyrrolidin-3,4-diamin thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1, và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 599,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 191: Tổng hợp

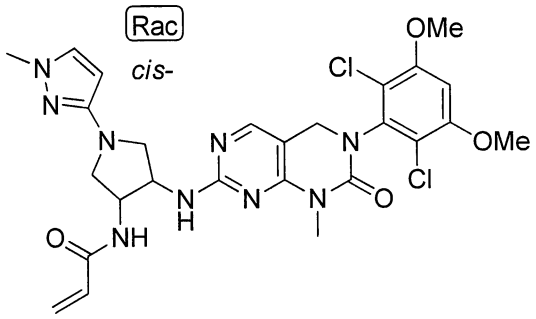
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-203



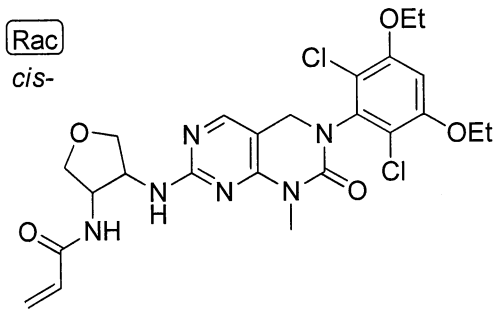
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng (cis)-1-(1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-3,4-diamin thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1 và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5.

Ví dụ 192: Tổng hợp I-204



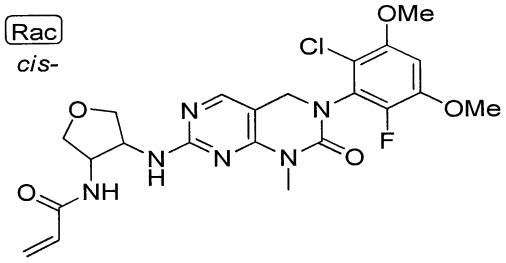
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng (cis)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-3,4-diamin thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1 và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 602,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 193: Tổng hợp I-205



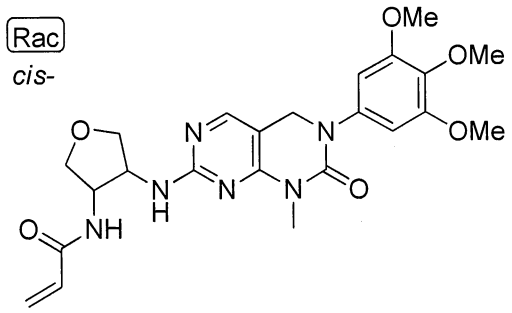
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo wasđược tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,5-dietoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 551,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 194: Tổng hợp I-206



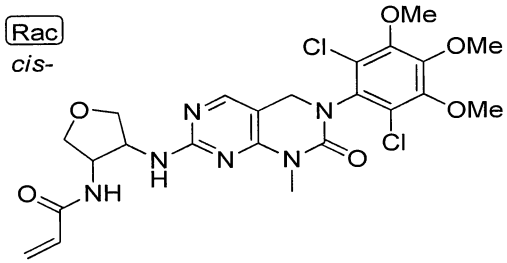
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 507,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 195: Tổng hợp I-207



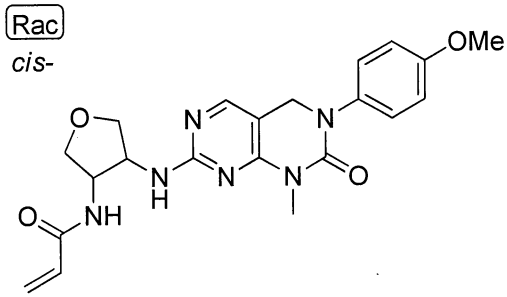
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,4,5-trimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 485,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 196: Tổng hợp I-208



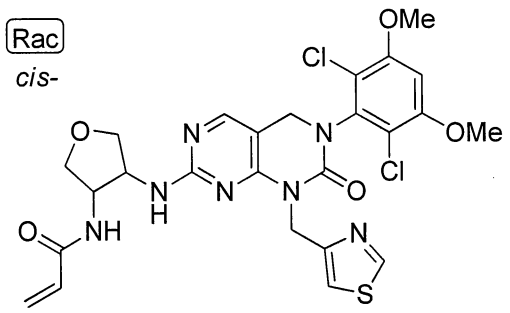
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,4,5-trimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 553,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 197: Tổng hợp I-209



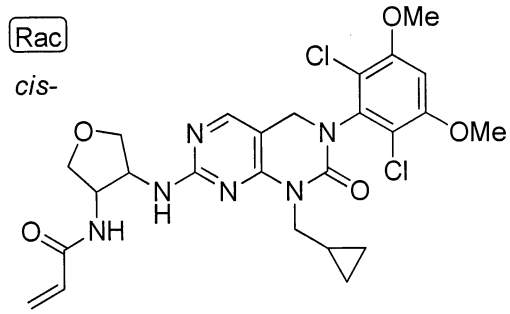
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-metoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 425,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 198: Tổng hợp I-210



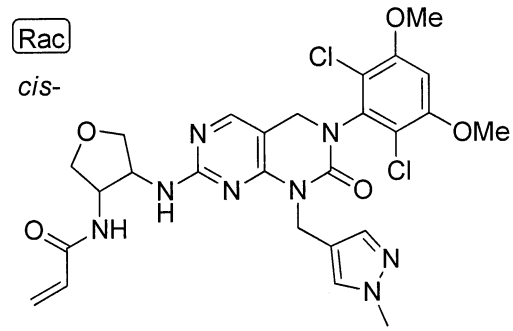
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng thiazol-4-ylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 606,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 199: Tổng hợp I-212



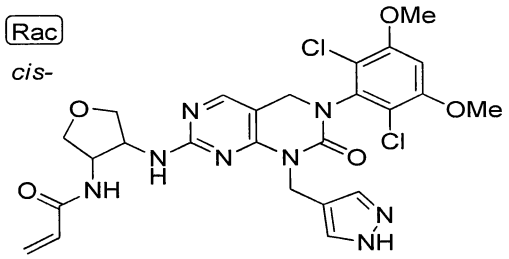
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 563,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 200: Tổng hợp I-213



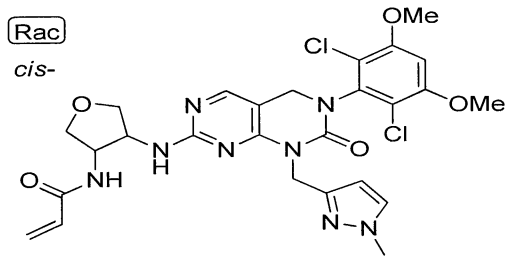
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 603,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 201: Tổng hợp I-214



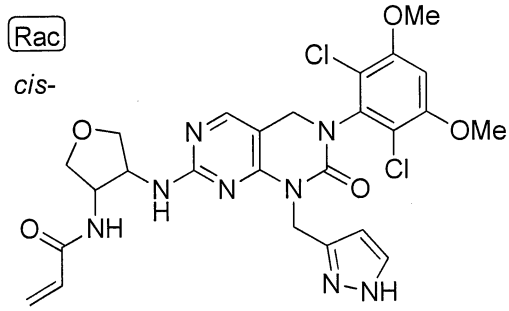
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 589,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 202: Tổng hợp I-215



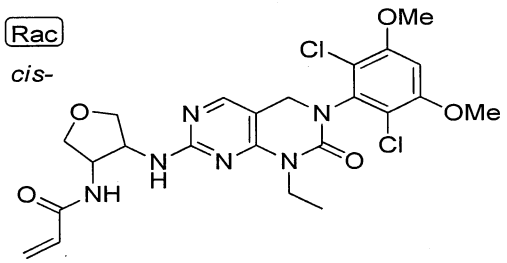
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 603,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 203: Tổng hợp I-216



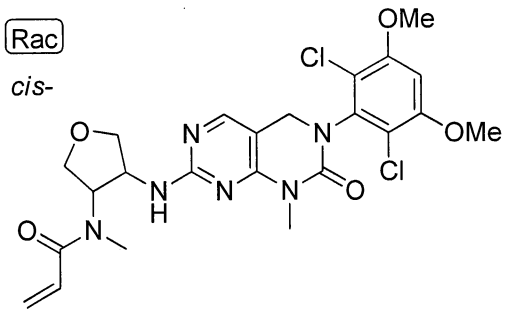
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng (1H-pyrazol-3-yl)metanamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 589,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 204: Tổng hợp I-217



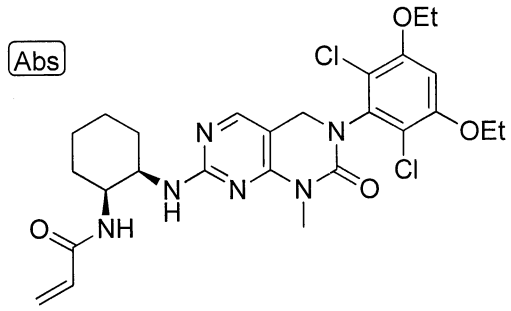
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng etylamin thay thế cho metylamin ở bước 5. MS m/z: 537,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 205: Tổng hợp I-218



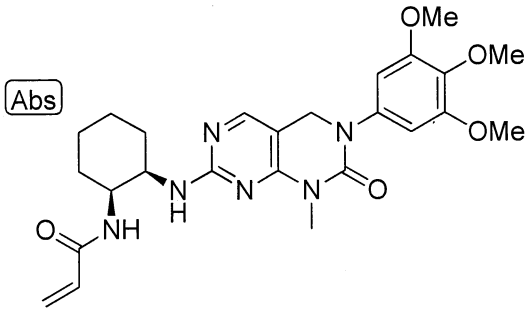
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127 với bước metyl hoá (như được mô tả trong Ví dụ 31, Bước 1) trước Bước 5. MS m/z: 537,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 206: Tổng hợp I-219



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,5-dietoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 563,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 207: Tổng hợp I-220

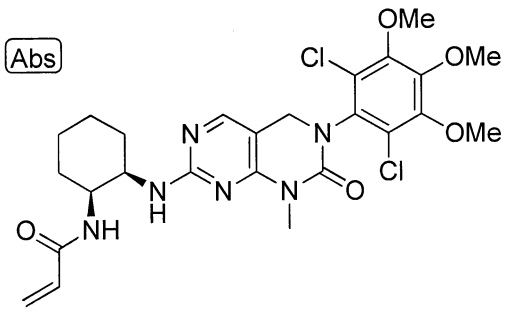


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,4,5 trimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 497,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 208: Tổng hợp

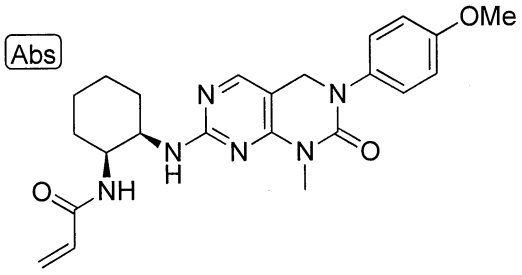
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-221



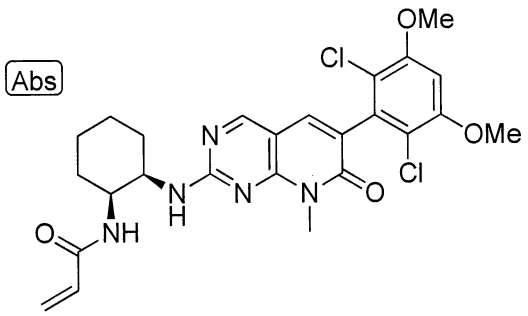
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,4,5 trimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 565,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 209: Tổng hợp I-222



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-metoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, và bỏ qua bước 7. MS m/z: 437,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 210: Tổng hợp I-223

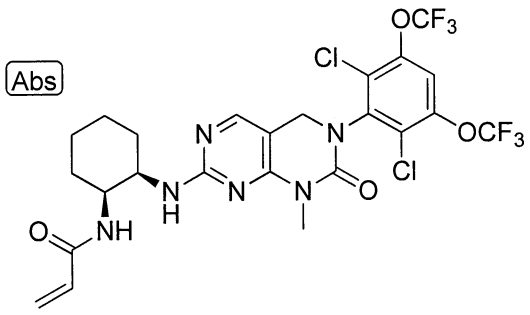


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 224 bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclohexyl)carbamat thay thế cho cis-tetrahyđrofuran-3,4-diamin ở bước 1. MS m/z: 532,5 ($M+H^+$).^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3): 1,50-1,78 (m , 8H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,30 (br, 1H), 4,53 (br, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ 211: Tổng hợp

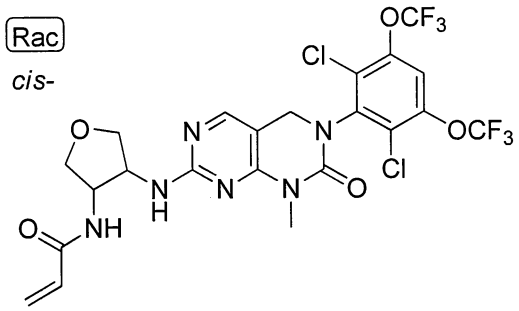
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-224



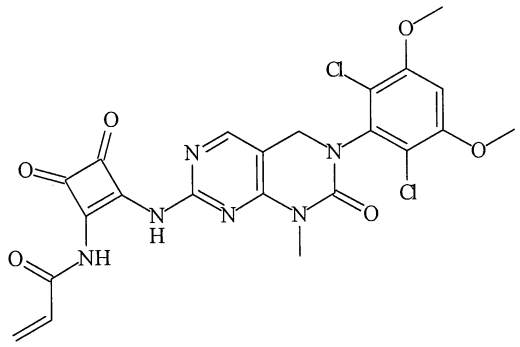
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,5-bis(triflometoxy)anilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4.

Hợp chất I-225



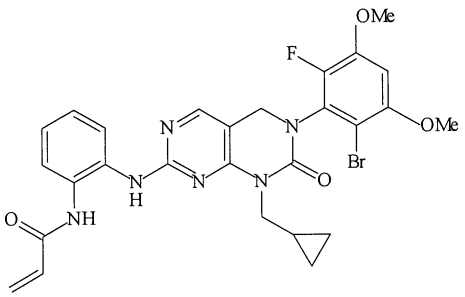
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127. Dẫn xuất ure mạch vòng clo được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,5-bis(triflometoxy)anilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4.

Hợp chất I-226



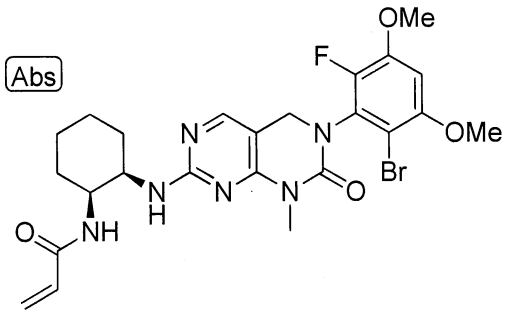
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7 bằng cách sử dụng 3,4-diaminoxyclobut-3-en-1,2-dion thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1 và Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 thay thế cho Hợp chất trung gian 5.

Hợp chất I-227



Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-bromo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4, xyclopropylmetanamin thay thế cho metylamin ở bước 5, và bỏ qua bước 7.

Ví dụ 212: Tổng hợp I-228

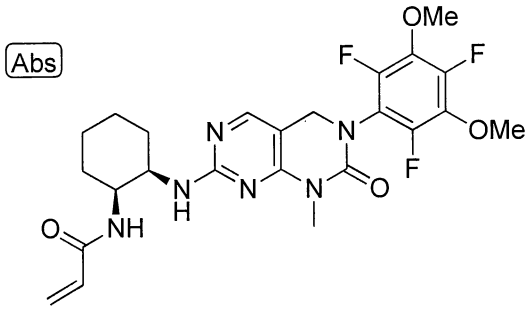


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-bromo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7. MS m/z: 563,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 213: Tổng hợp

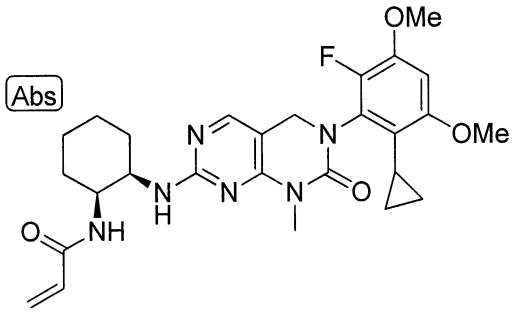
Bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất sau đây có thể được tạo ra. Đối với các hợp chất được tạo ra như raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân riêng rẽ có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết quang học bằng cách dùng các vật liệu khởi đầu không đối xứng hoặc thực hiện việc sắc ký không đối xứng.

Hợp chất I-229



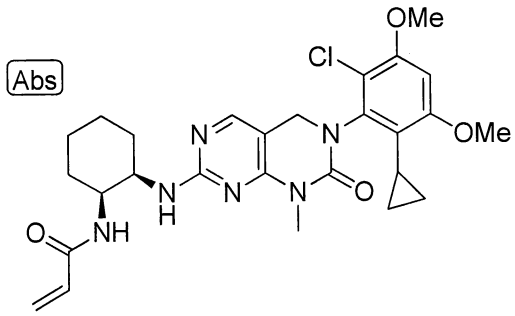
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2,4,6-triflo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7.

Hợp chất 363 I-230



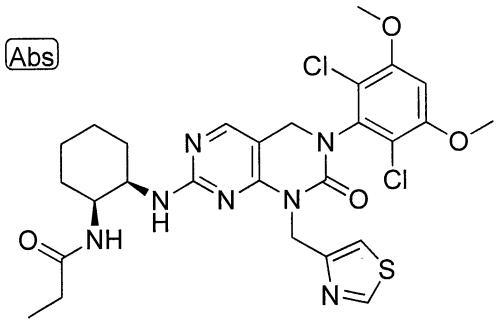
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-xyclopropyl-6-flo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7.

Hợp chất I-231



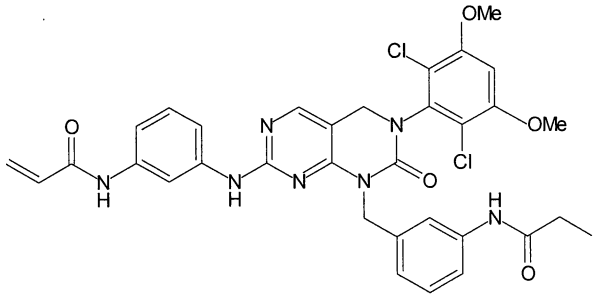
Hợp chất nêu ở tiêu đề là được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116. Vật liệu khởi đầu được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-xyclopropyl-6-clo-3,5-dimetoxyanilin thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4 và bỏ qua bước 7.

Ví dụ 214: Tổng hợp I-118



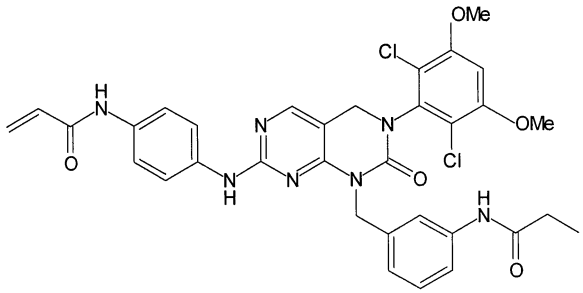
Hợp chất I-118 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 116 bằng cách sử dụng axit propionic thay thế cho axit acrylic ở bước 4. MS m/z: 602,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 215: Tổng hợp I-232



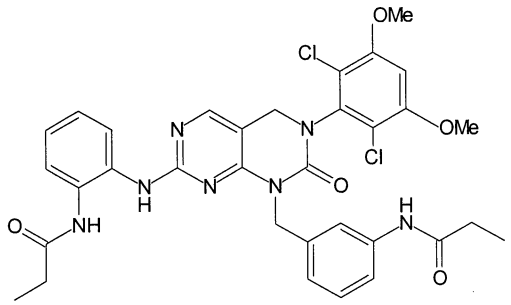
Hợp chất I-232 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 3. Tert-butyl (3-aminophenyl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 676,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 216: Tổng hợp I-233



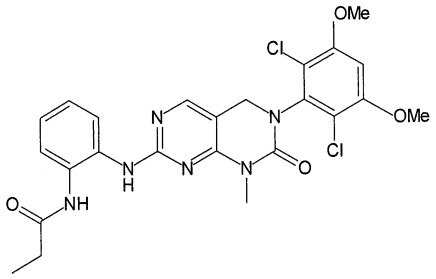
Hợp chất I-233 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 3. Tert-butyl (4-aminophenyl)carbamat được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 676,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 217: Tổng hợp I-234



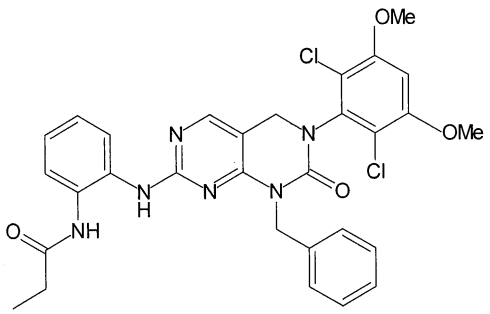
Hợp chất I-234được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 3. Propionyl clorua được sử dụng thay thế cho acryloyl clorua ở bước 6. MS m/z: 678,2 ($M+H^+$).

Ví dụ 218: Tổng hợp I-235



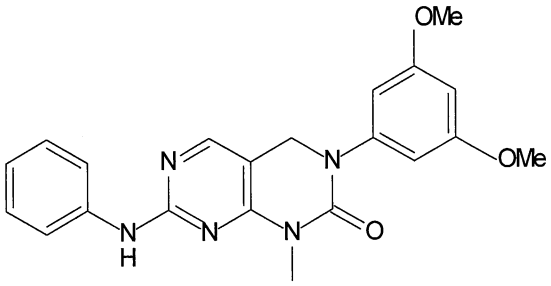
Hợp chất I-235 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. Propionyl clorua được sử dụng thay thế cho acryloyl clorua ở bước 2. MS m/z: 531,0 ($M+H^+$).

Ví dụ 219: Tổng hợp I-236



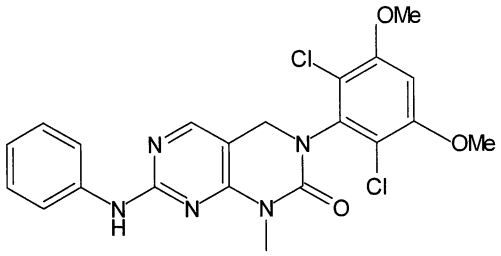
Hợp chất I-236 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 5. Propionyl clorua được sử dụng thay thế cho acryloyl clorua ở bước 2. MS m/z: 607,1 ($M+H^+$).

Ví dụ 220: Tổng hợp I-237



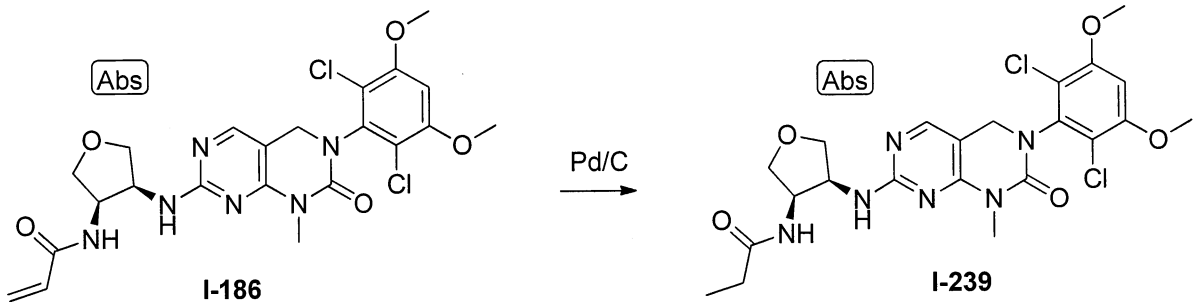
Hợp chất I-237 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Anilin được sử dụng thay thế cho thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. MS m/z: 392,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 221: Tổng hợp I-238



Hợp chất I-238 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 7. Anilin được sử dụng thay thế cho benzen-1,2-diamin ở bước 1. Hợp chất trung gian 6 từ Ví dụ 1 được sử dụng thay thế cho Hợp chất trung gian 5. MS m/z: 460,1 ($M+H^+$).

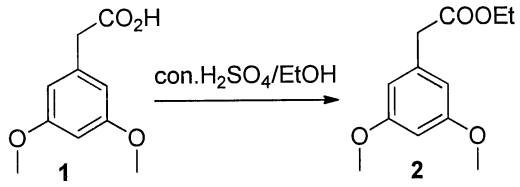
Ví dụ 222: Tổng hợp I-239

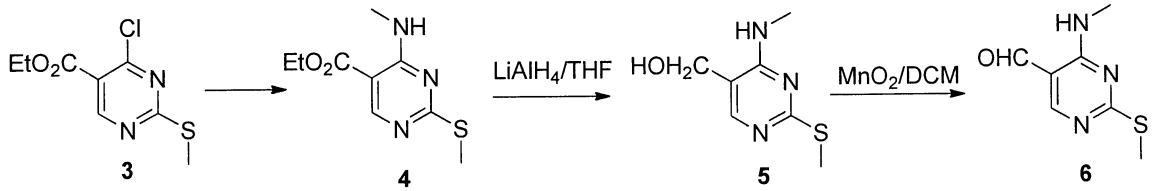


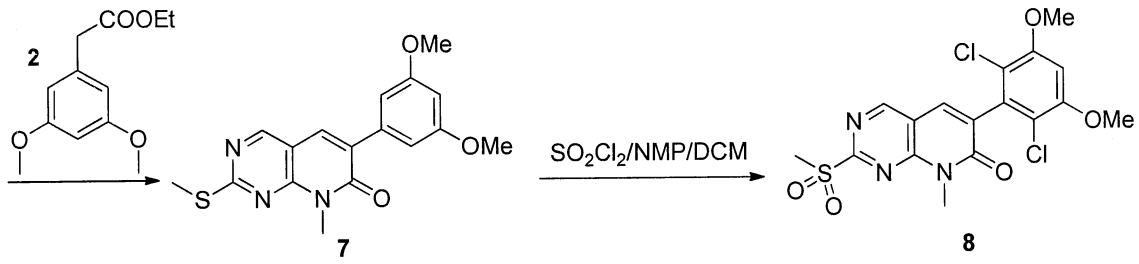
I-186 I-239

Thêm 10% chất xúc tác Pd/C vào dung dịch chứa hợp chất trung gian I-186 (3,80mg, 0,007mmoL) trong 500uL THF. Đưa 1atm H_2 qua khí cầu và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, qua đệm xelit và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được 3,7mg hợp chất nêu ở tiêu đề. MS m/z: 525,2 ($M+H^+$).

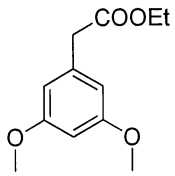
Ví dụ 223: Tổng hợp hợp chất trung gian chung 8





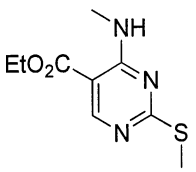


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Thêm H_2SO_4 (4 giọt) đậm đặc vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (1,35g, 6,88mmol) trong EtOH. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 16 giờ mà sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và cô đặc. Pha loãng phần còn lại thu được bằng nước (20mL) và chiết bằng DCM (25mL x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (50mL), làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,85g, 100%) là chất rắn màu vàng.

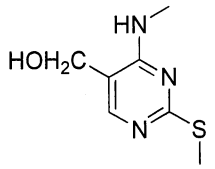
Bước 2: Hợp chất trung gian 4



Thêm từ từ metylamin trong EtOH (33%, 17,5mL, 140mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (10,0g, 43,1mmol) trong 120mL diclometan ở 0°C. Khuấy dung

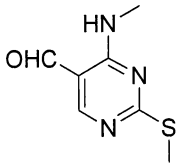
dịch trong 30 phút. Thêm nước (150ml) vào và tách hỗn hợp thu được, làm khô lớp hữu cơ qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (9,77g, 100%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: Hợp chất trung gian 5



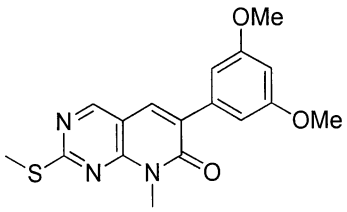
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (9,77g, 43,0mmol) trong THF khan (45mL) vào hỗn hợp gồm LAH (2,45g, 64,6mmol) trong THF khan (30mL) ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Thêm nhỏ giọt nước (18mL) vào cẩn thận. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Thêm nhỏ giọt dung dịch NaOH trong nước (15%, 8,5mL), tiếp theo thêm nước (26mL) vào. Cho phép khuấy huyền phù thu được trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường mà lọc hỗn hợp phản ứng và rửa theo trình tự bằng THF (100mL x2). Gom phần lọc và cô đặc phần rửa và tạo huyền phù phần còn lại thu được trong etyl axetat/hexan (thể tích: 2:1, 200mL). Gom chất rắn bằng việc lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (4,23g, 53%).

Bước 4: Hợp chất trung gian 6



Cho hợp chất 5 (4,23g, 23,2mmol) vào trong diclometan (1L) và xử lý bằng mangan đioxit (18,0g, 207mmol) kèm khuấy. Khuấy huyền phù thu được trong 24 giờ, sau đó lọc qua xelit, rửa bằng diclometan (100mL), và cô đặc lớp hữu cơ gom lại để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,00g, 75%).

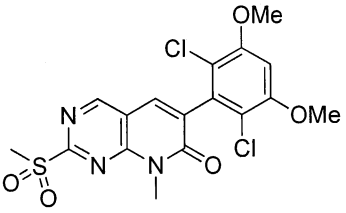
Bước 5: Hợp chất trung gian 7



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (1,29g, 5,75mmol), Hợp chất trung gian 6 (1,00g, 5,46mmol) và K_2CO_3 (1,50g, 10,9mmol) trong DMF (100mL) đến 110°C

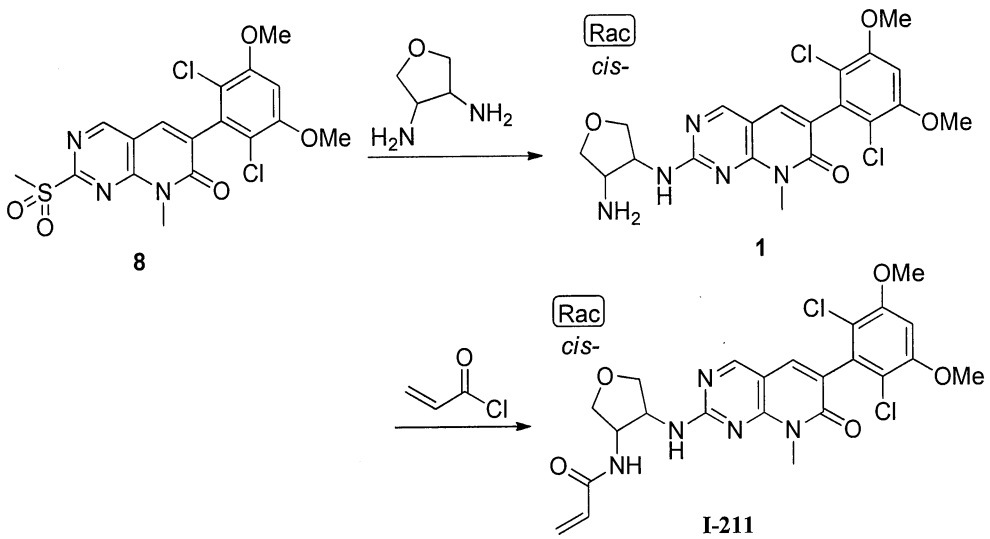
trong 4 giờ. Cho phép hỗn hợp mát đến nhiệt độ môi trường, rót vào nước, lọc và làm khô chất rắn để thu đượchợp chất nêu ở tiêu đề (1,20g, 63%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: Hợp chất trung gian 8

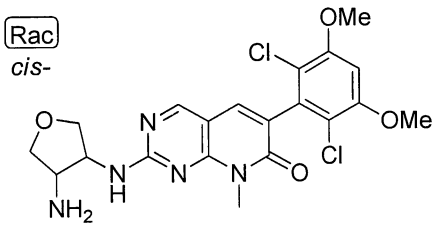


Thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 (2,10g, 15,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (1,33g, 3,88mmol) trong DCM (15mL) và NMP (5mL) ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút mà sau đó cô đặc, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (25mL x4) và làm khô lớp hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4. Cô đặc các lớp hữu cơ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,50g, 87%) là chất rắn màu trắng. Kết tinh lại chất rắn thu được bằng etyl axetat hoặc tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (1,20g, 70%).

Ví dụ 224: Tổng hợp I-211

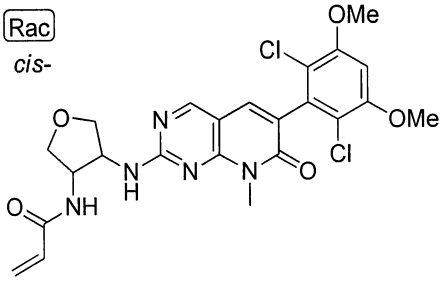


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



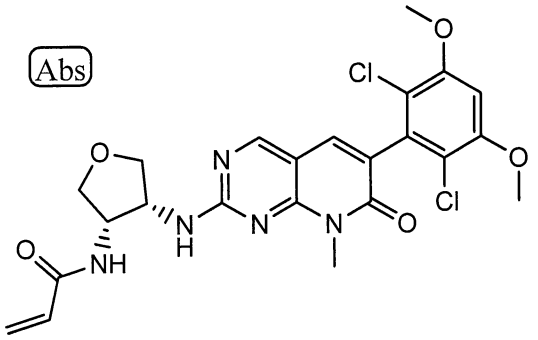
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian chung 8 từ Ví dụ 223 (300mg, 0,68mmol), *cis*-tetrahyđrofuran-3,4-diamin (204mg, 2,0mmol), và DIPEA (387mg, 3,0mmol) trong NMP (5mL) đến 80°C trong 3 giờ. Cho phép làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký cột trên silic oxit để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (137mg, 44%). MS m/z: 466,3 ($M+H^+$).

Bước 2: I-211

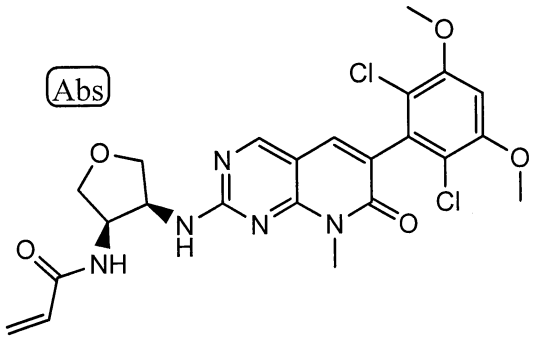


Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (680mg, 7,50mmol) trong DCM khan (5mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (3,50g, 7,5mmol), DIPEA (1,94g, 15mmol) trong DCM khan (100mL) ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút mà sau đó phân chia giữa DCM và H_2O. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,90g, 74%). MS m/z: 520,4 ($M+H^+$). ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): 3,68-3,85(m,5H), 3,95(s, 6H), 4,16-4,24(m, 2H), 4,87(br, 2H), 5,62(d, 1H), 6,02-6,08(m, 1H), 6,24-6,39(m,3H), 6,63(s, 1H), 7,43(s, 1H), 8,47(s, 1H).

Ví dụ 225: Tách không đối xứng I-211 để thu được I-240 và I-241



I-240



I-241

Việc tách SFC không đối xứng của I-211 (ChiralCel OD-3, 150×4,6mm, 5micron, 2,4mL/phút, 40% MeOH với 0,05% DEA trong CO_2) tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh với Rt = 3,46 và 4,89 phút mà lần lượt được gán cấu hình tuyệt đối của I-240 và

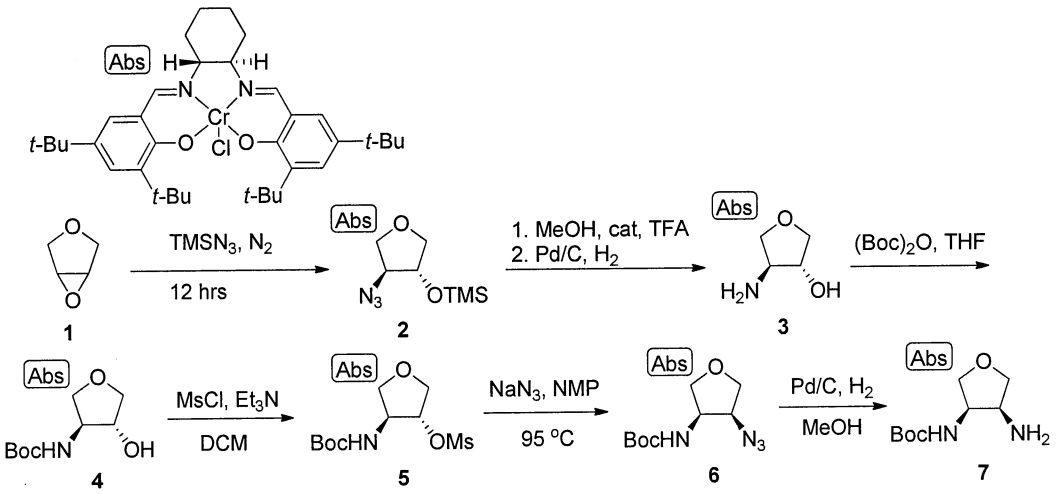
I-241 (>98% ee). Cấu hình tuyệt đối được gán bởi thể tương tự với I-94 và I-95, dựa vào hiệu lực của enzym và tế bào.

I-241: MS m/z: 520,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D$ = +75 (C = 4,00mg/mL, CH_2Cl_2, 23 °C), ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (br, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

I-240: MS m/z: 520,4 ($M+H^+$), $[\alpha]_D$ = -65 (C = 4,00mg/mL, CH_2Cl_2, 23°C), ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (br, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Cấu hình tuyệt đối của I-241 được xác nhận qua việc tổng hợp lựa chọn đối ảnh theo sơ đồ dưới đây. N-((3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-yl)acrylamit được tạo ra theo tài liệu (*JACS,* 1995, *117*, 5897-5898) và như được mô tả trong Ví dụ 226, và được sử dụng thay thế cho cis-tetrahyđrofuran-3,4-diaminin Ví dụ 224.

Ví dụ 226: Tổng hợp hoá học lập thể và lựa chọn đối ảnh I-241



Bước 1: Hợp chất trung gian 2, ((3R,4S)-4-azidotetrahyđrofuran-3-yloxy)trimetylsilan

Nạp bình thót cổ được trang bị với thanh khuấy với chất xúc tác (R, R)-Salen (600mg, 0,02 đương lượng, Sigma Aldrich, loại 531944, CAS # 164931-83-3), và được xục với N_2. Thêm theo thứ tự xyclopenten oxit (4,30g, 50,0mmol) và $TMSN_3$ (6,00g, 1,05 đương lượng) vào ở nhiệt độ môi trường. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng 12 giờ, mà thời gian đó lượng dư $TMSN_3$ được loại bỏ dưới áp suất giảm, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (tách rửa bằng 30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu màu vàng (7,80g, 78%, 91% *ee, JACS,* 1995, *117*, 5897-5898).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 0,00 (s, 9H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (dd, , 1H), 4,08-4,11 (m, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3, (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ol

Thêm TFA (10,0mg, 0,002 đương lượng) vào dung dịch chứa ((3R,4S)-4-azidotetrahyđrofuran-3-yloxy)trimetylsilan (7,80g, 38,8mmol) trong MeOH (100mL) và cho phép khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Xử lý dung dịch thu được bằng Pd/C (1,90g, 25% trọng lượng) và cho phép khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khí H_2 trong 40 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng MeOH. Cô đặc các phần hữu cơ gom lại dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,10g). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 3,38-3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4, tert-butyl (3S,4R)-4-hydroxytetrahyđrofuran-3-ylcarbamat

Thêm $(Boc)_2O$ (2,70g, 1,30 đương lượng) vào dung dịch chứa (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ol (1,00g, 9,71mmol) trong THF (30mL). Cho phép khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô đặc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa EtOAc và nước, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (tách rửa bằng 5% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (1,20g, 61%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 1,45 (s, 9H), 3,11 (s, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,68-3,71 (1H), 3,95 (s, br, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,74 (s, br, 1H).

Bước 4: Hợp chất trung gian 5, (3R,4S)-4-(tert-butoxycarbonylamino) tetrahyđrofuran-3-ylmetansulfonat

Thêm theo các phần metansulfonyl clorua (0,88g, 1,30 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S,4R)-4-hydroxytetrahyđrofuran-3-ylcarbamat (1,20g, 5,91mmol) và TEA (0,89g, 1,50 đương lượng) trong DCM (40mL) ở 0°C trong khí nitơ. Làm ấm một cách từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Rửa dung dịch thu được bằng nước, 1N HCl, và natri bicarbonat trong nước bão hoà, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,60g, 96%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 1,45 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,05 (d, 1H).

Bước 5, Hợp chất trung gian 6, tert-butyl (3R,4S)-4-azidotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat:

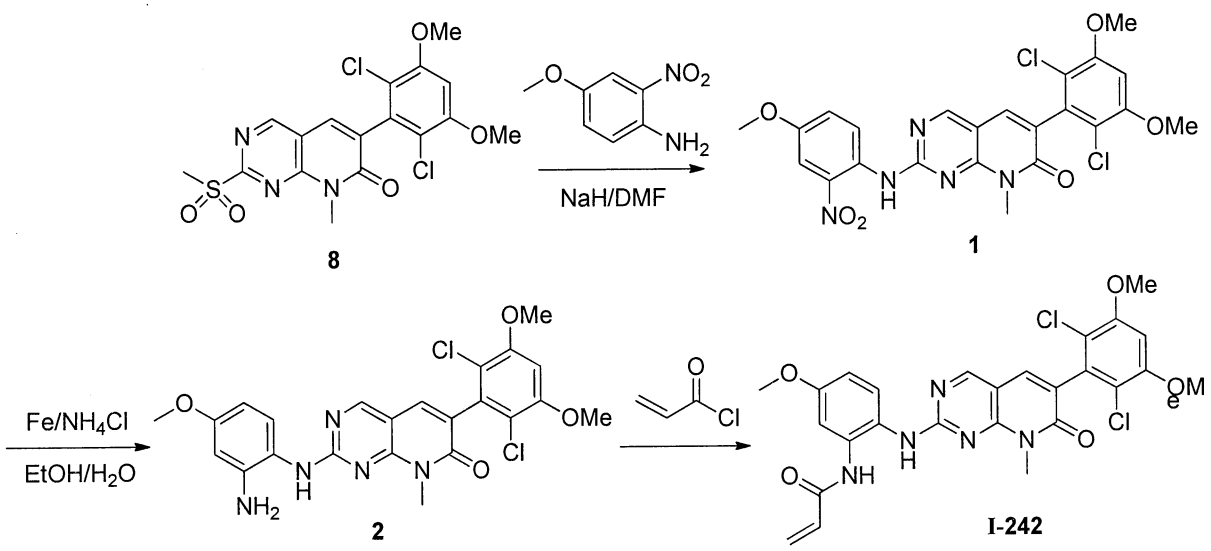
Thêm NaN_3 (0,92g, 2,50 đương lượng) vào dung dịch chứa (3R,4S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahyđrofuran-3-yl metansulfonat (1,60g, 5,70mmol) trong NMP (10mL). Khuấy hỗn hợp ở 95°C trong 5 giờ. Làm ngừng dung dịch thu được bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (620mg, 48%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 1,47 (s, 9H), 3,45 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,21 (s, br, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 4,85 (s, br, 1H).

Bước 6: Hợp chất trung gian 7, tert-butyl (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat

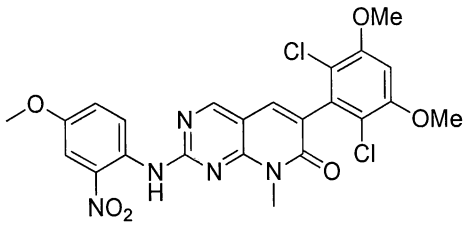
Thêm Pd/C (10%, 170mg) vào dung dịch chứa tert-butyl (3R,4S)-4-azidotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat (620mg, 2,72mmol) trong metanol (15ml). hyđro hoá hỗn hợp (3atm) ở nhiệt độ môi trường trong hyđro qua đêm, mà sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc phần lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (350mg, 63%, 91% *ee*). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 1,26 (s, br, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,68 (s, br, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 5,24 (s, br, 1H).

Hợp chất trung gian 7 được sử dụng để tạo ra I-241, bằng cách ghép cặp với Hợp chất trung gian 8 từ Ví dụ 224 tiếp theo khử bảo vệ Boc và sự hình thành acrylamit bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 224. I-241: MS m/z: 520,4 ($M+H^+$), ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,68-3,85(m,5H), 3,95(s, 6H), 4,16-4,24(m, 2H), 4,87(br, 2H), 5,62(d, 1H), 6,02-6,08(m, 1H), 6,24-6,39(m,3H), 6,63(s, 1H), 7,43(s, 1H), 8,47(s, 1H).

Ví dụ 227: Tổng hợp I-242

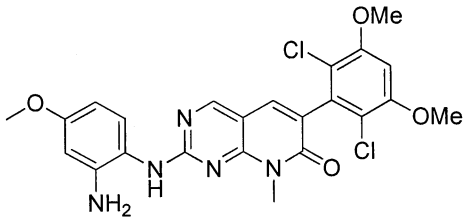


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



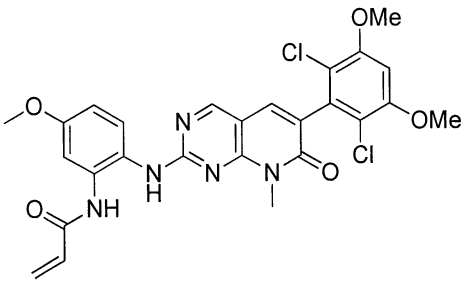
Thêm NaH (60%, 42,0mg, 1,02mmol) vào dung dịch chứa 4-metoxy-2-nitroanilin (170mg, 1,02mmol) trong NMP khan (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng mà sau đó gia nhiệt ở 100°C trong 0,5 giờ, tiếp theo thêm Hợp chất trung gian chung 8 từ Ví dụ 223 (300mg, 0,68mmol). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm mà sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ và rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (200mg, 55%). MS m/z: 532,4 ($M+H^+$).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (200mg, 0,38mmol), Fe (130mg, 2,26mmol), và NH_4Cl (130mg, 2,43mmol) trong EtOH (10mL) với H_2O (6mL) đến hồi lưu trong 1 giờ. Loại bỏ chất rắn thu được bằng việc lọc và chiết phần lọc bằng DCM. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (180mg, 95%). MS m/z: 502,4 ($M+H^+$).

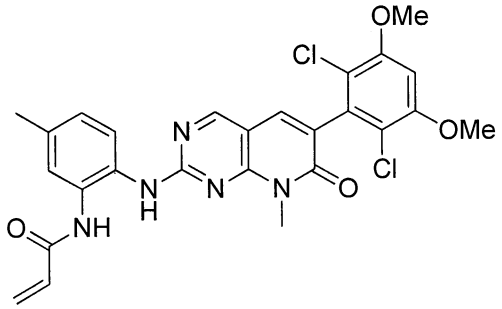
Bước 3:I-242



Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (40mg, 0,43mmol) trong DCM khan (1mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (180mg, 0,36mmol) và DIPEA

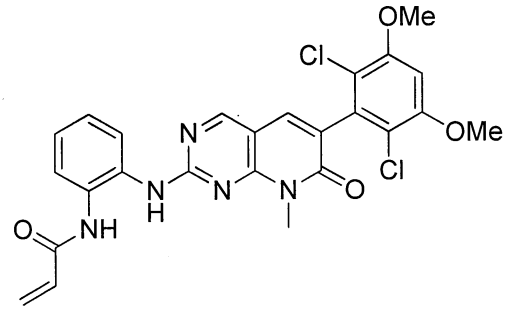
(70mg, 0,54mmol) trong DCM khan (5ml) ở 0°C. Sau 10 phút, phân chia hỗn hợp phản ứng chia giữa DCM/H_2O và tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối và làm khô qua Na_2SO_4. Tinh chế chất rắn thu được qua sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60,0mg, 30%). MS m/z: 556,4 ($M+H^+$). ^{1}HNMR (400Hz, DMSO-d6): δ 3,48(s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,96(q, 6H), 5,74(d, 1H), 6,27(dd, 1H), 6,53(q, 1H), 6,82(dd, 1H), 6,99(s, 1H), 7,40 (br,1H), 7,58 (br, 1H), 7,76(s, 1H), 8,73(s, 1H), 9,15(s, 1H), 9,68(br, 1H).

Ví dụ 228: Tổng hợp I-243



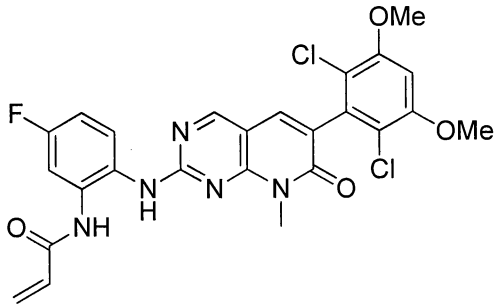
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 227 bằng cách sử dụng 4-metyl-2-nitroanilin thay thế cho 4-metoxy-2-nitroanilin ở bước 1. MS m/z: 540,5 ($M+H^+$).

Ví dụ 229: Tổng hợp I-244



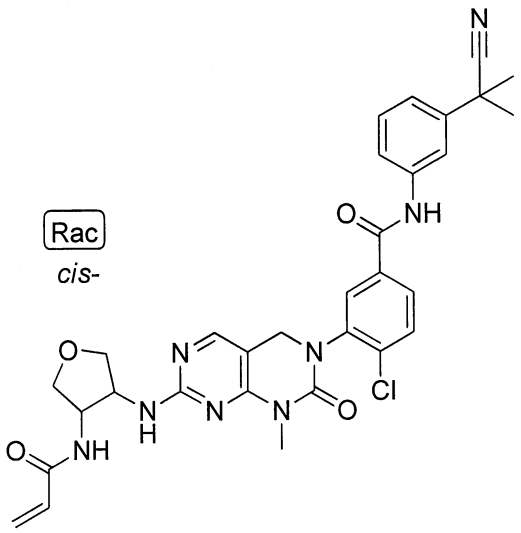
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 227 bằng cách sử dụng 2-nitroanilin thay thế cho 4-metoxy-2-nitroanilin ở bước 1. MS m/z: 526,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 230: Tổng hợp I-245



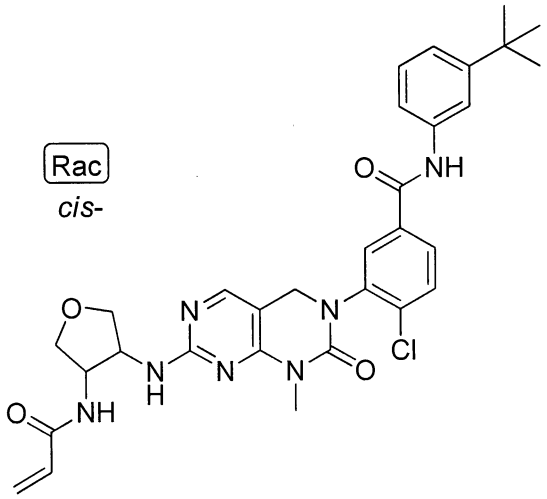
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 227 bằng cách sử dụng 4-flo-2-nitroanilin thay thế cho 4-metoxy-2-nitroanilin ở bước 1. MS m/z: 544,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 231: Tổng hợp I-246



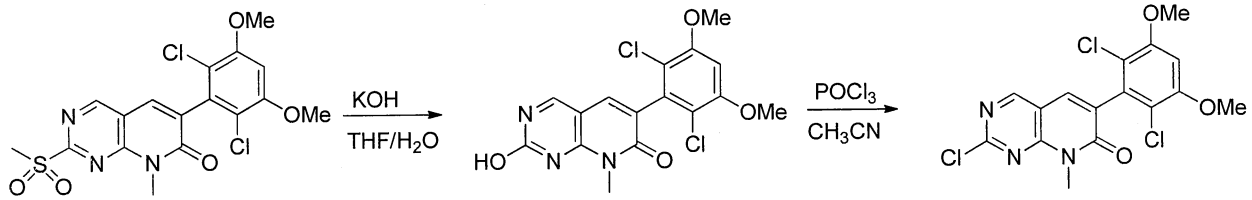
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127 bằng cách sử dụng 4-clo-3-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-3(4H)-yl)-N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)benzamit thay thế cho Hợp chất trung gian 6 ở bước 5 (mà được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-amino-4-clo-N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)benzamit thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 615,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 232: Tổng hợp I-247



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 127 bằng cách sử dụng N-(3-(tert-butyl)phenyl)-4-clo-3-(7-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-3(4H)-yl)benzamit thay thế cho Hợp chất trung gian 6 ở bước 5 (mà được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3-amino-N-(3-(tert-butyl)phenyl)-4-clobenzamit thay thế cho 3,5-dimetoxyanilin ở bước 4. MS m/z: 604,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 233: Hợp chất trung gian chung 2



Hợp chất trung gian chung 8 | 1 | Hợp chất trung gian chung 2

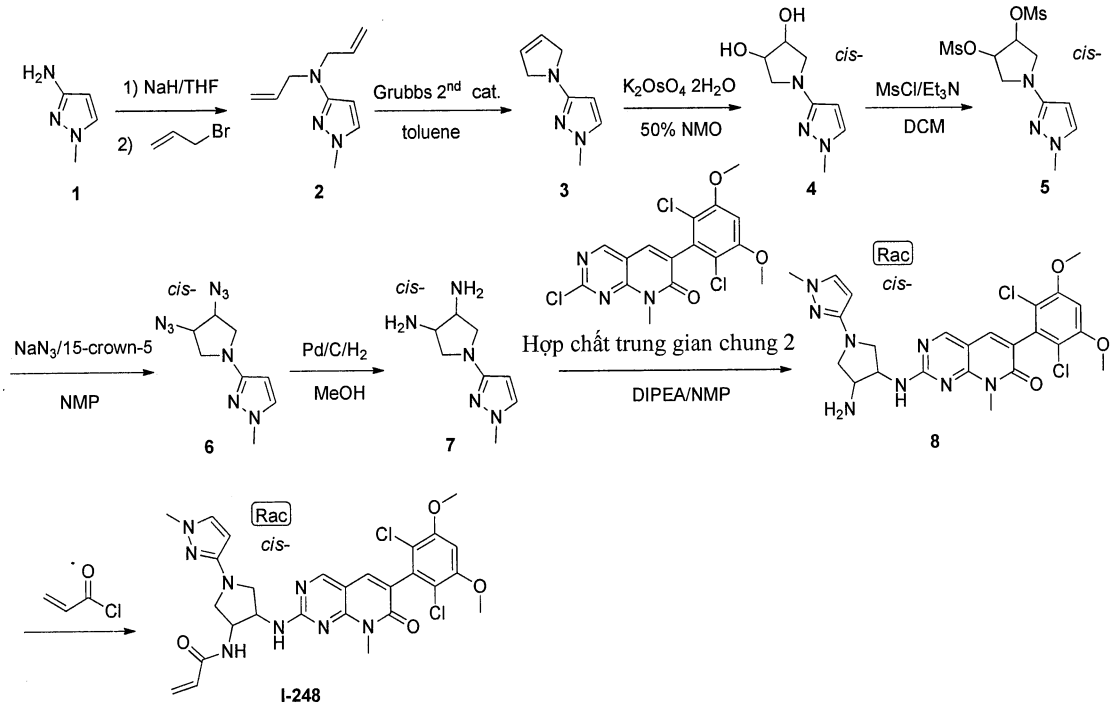
Bước 1: Hợp chất trung gian 1

Thêm theo các phần KOH (1,30g, 23,6mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian chung 8 từ Ví dụ 223 (3,50g, 7,88mmol) trong THF/H_2O (50/50mL) ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ mà sau đó cô đặc và điều chỉnh độ pH đến 2. Gom chất kết tủa thu được bằng việc lọc, và làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,50g, 83%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 382,3 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,46 (s, 3H), 3,96 (s , 6H), 6,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

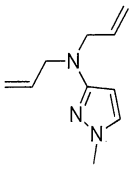
Bước 2: Hợp chất trung gian chung 2

Thêm $POCl_3$ (10,0mL) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (2,50g, 6,56mmol) trong CH_3CN (80mL). Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 6 giờ mà sau đó cô đặc và cho vào nước. Lọc chất kết tủa và làm khô (Na_2SO_4) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,50g, 95%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 400,3 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,65 (s, 3H), 3,98 (s , 6H), 7,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

Ví dụ 234: I-248



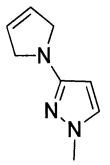
Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Thêm theo các phần NaH (60%, 1,73g, 43,3mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (2,0g, 20,6mmol), 3-bromoprop-1-en (5,25g, 43,4mmol) trong THF khan (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và làm ngừng một cách từ từ qua việc thêm nhỏ giọt nước kèm làm mát. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và chiết bằng EtOAc (50mL x2). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (50mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc.

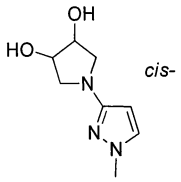
Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,07g, 54%) là dầu màu vàng.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



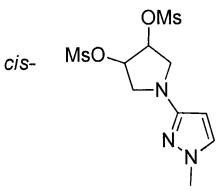
Thêm chất xúc tác sinh ra Grubbs 2nd (50mg, 43,3mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (1,00g, 5,65mmol) trong toluen (50mL). Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 95°C trong 16 giờ trong khí nitơ mà sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (130mg, 15%) là dầu màu vàng. LCMS: 150,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ3,61-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 5,26-5,29 (m, 2H), 5,46 (d, 1H), 7,15(d, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



Thêm 50% NMO (306mg, 1,31mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (130mg, 0,87mmol) và $K_2O_sO_4$ $2H_2O$ (38,0mg, 0,10mmol) trong THF (50mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm Na_2SO_3(200mg) vào và cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút nữa. Cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90mg, 60%) là dầu không màu. LCMS: 184,2 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,27-3,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

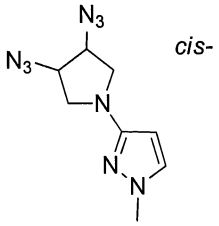
Bước 4: Hợp chất trung gian 5



Thêm nhỏ giọt MsCl (115mg, 7,43mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (456mg, 2,49mmol) và Et_3N (754mg, 7,47mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C.

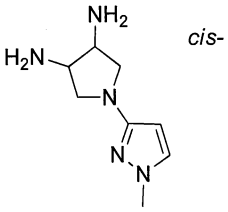
Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Làm ngừng hỗn hợp bằng H_2O (25mL) và chiết bằng DCM (50mL x2). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (50mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (103g) là chất rắn màu vàng nhạt mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: 340,2 $[M+1]^+$.

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



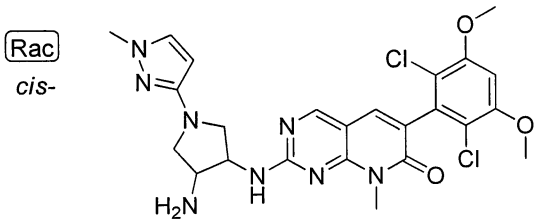
Tổ hợp Hợp chất trung gian 5 (103mg, 3,03mmol), NaN_3 (601mg, 9,25mmol), và 15-crown-5 (102mg, 0,46mmol) trong NMP (4mL) và cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 85°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan, và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (905mg) là dầu màu vàng nhạt mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: 234,2$[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,38-3,42 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,13-4,17 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

Bước 6: Hợp chất trung gian 7



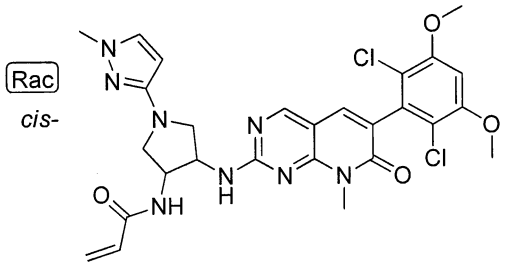
Thêm 10% Pd/C (200mg) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (905mg, 3,88mmol) trong MeOH (50mL). Khử khí huyền phù thtu được trong chân không và làm sạch bằng H_2. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong khí hyđro. Lọc huyền phù qua đện xelit và rửa bằng MeOH. Cô đặc phần lọc gom lại đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (682mg, 97%) là dầu màu vàng nhạt. MS: 182,2 [M+1

Bước 7: Hợp chất trung gian 8



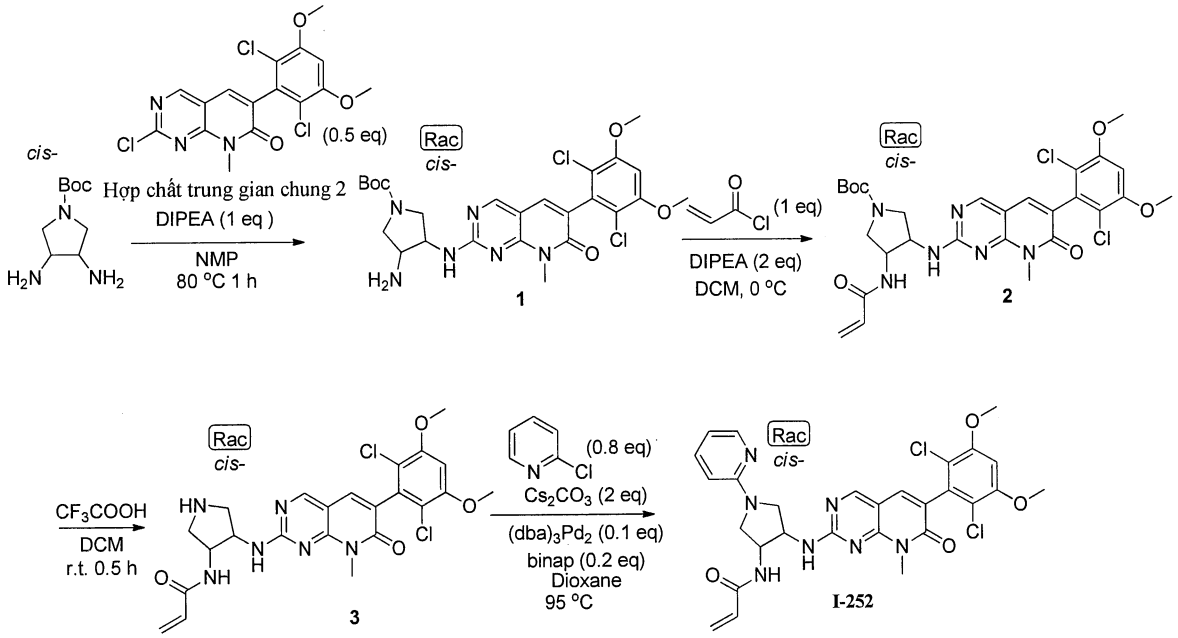
Khử khí hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 7 (100mg, 0,55mmol), Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (148mg, 0,37mmol), và DIPEA (142mg, 1,10mmol) trong NMP (10mL) và làm sạch bằng N_2. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được ở 100°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá lạnh. Lọc chất rắn thu được, rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (170mg, 84%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 545,6 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,27-3,35 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73 (br, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,67-4,68 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Bước 8: I-248

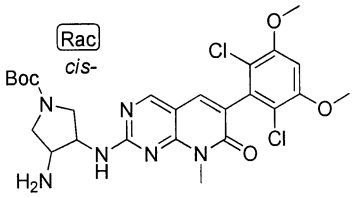


Thêm nhỏ giọt acryloyl clorua (31,6mg, 0,35mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (190mg, 0,35mmol), và DIPEA (90,0mg, 0,70mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Làm ngừng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng DCM (50mL x3). Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước nước muối (50mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90,0mg, 43%) là chất rắn màu vàng nhạt. MS: 599,5 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ví dụ 235: I-252

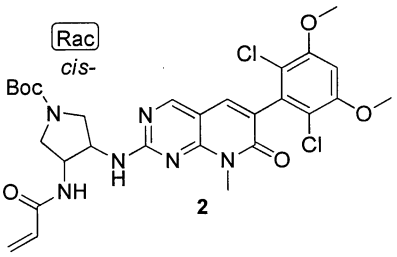


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



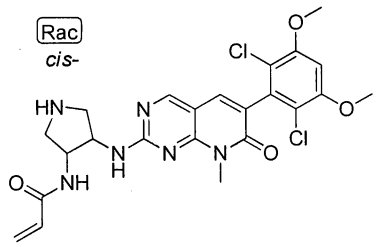
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (200mg, 0,45mmol), *cis*-tert-butyl 3,4-diaminopyrrolidin-1-carboxylat (180mg, 0,90mmol) và DIPEA (116mg, 0,90mmol) trong NMP (4mL) ở 80°C trong N_2 trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (270mg, 91%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



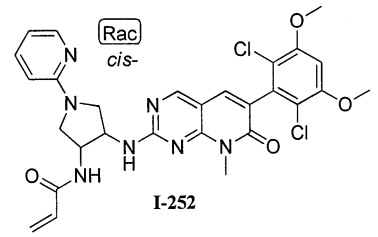
Việc acryloyl hoá được thực hiện theo sơ đồ trên đây và như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



Việc khử bảo vệ Boc được thực hiện theo sơ đồ trên đây và như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

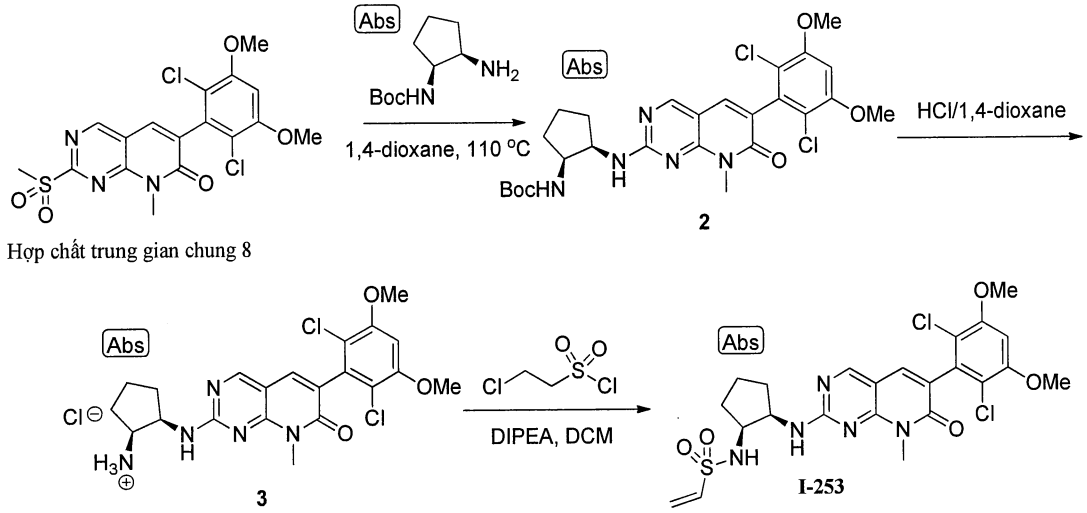
Bước 3: Hợp chất trung gian 4



I-252

Thêm 2-clopyriđin (37,0mg, 0,36mmol), BINAP (46,0mg, 0,08mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,0mg, 0,04mmol) và Cs_2CO_3 (260mg, 0,80mg) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (207mg, 0,40mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) và khuấy hỗn hợp ở 95°C trong N_2 qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa DCM và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô qua Na_2SO_4 khan, và cho vào sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (35,0mg, 15%). LCMS: 596,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ3,53 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 2 H), 4,95 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ví dụ 236: I-253



Hợp chất trung gian chung 8

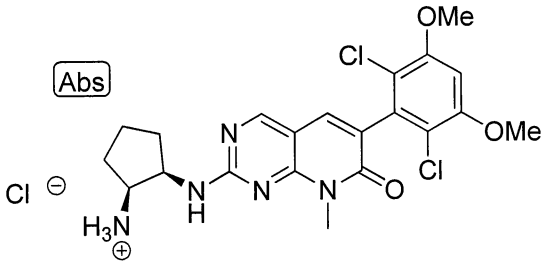
2

3

I-253

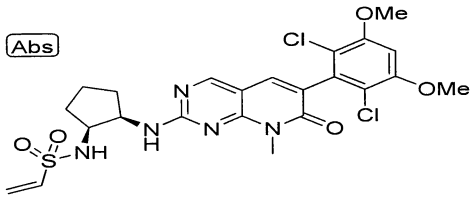
Bước 1: Hợp chất trung gian 2

Gia nhiệt Hợp chất trung gian chung 8 từ Ví dụ 223 (96,0mg, 0,22mmol) và tert-butyl ((1S,2R)-2-aminoxyclopentyl)carbamat (200mg, 1,00nmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) ở 110°C trong 20 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký silicagel (từ 0 đến 100% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120mg, 97%). LCMS m/z: 564,2 $[M+H]^+$.



Bước 2: Hợp chất trung gian 3

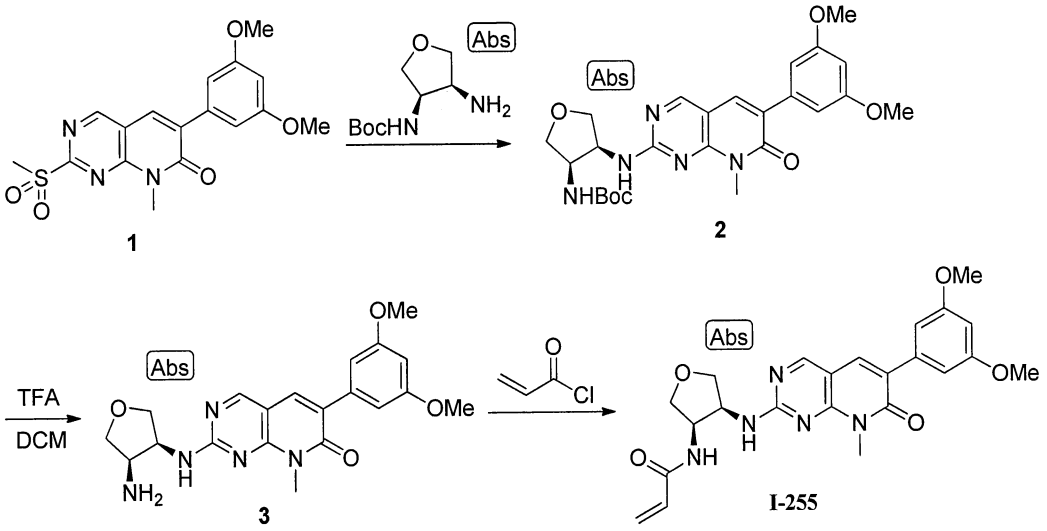
Cho Hợp chất trung gian 2 (120mg) vào 4,0M HCl/dioxan ở nhiệt độ trong phòng và cho phép khuấy trong 2 giờ mà sau đó làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô và phần còn lại thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



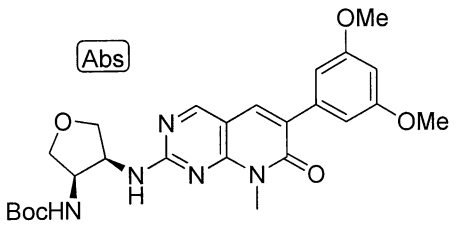
Bước 3: I-253

Thêm DIPEA (100uL) và 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (8uL, 0,066mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (23,0mg, 0,046mmol) trong DCM (2,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ sau đó cô đặc và tinh chế bằng prep-HPLC để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề, LCMS : 554,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 237: I-255

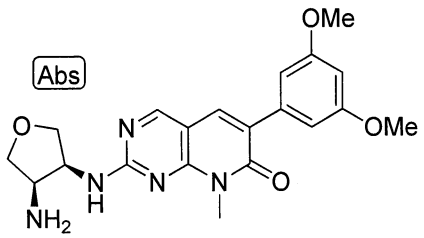


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



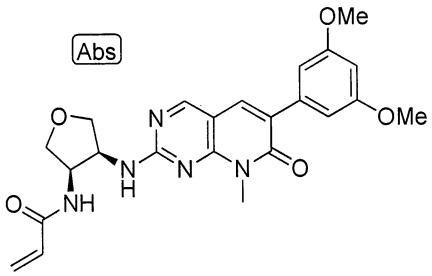
Hợp chất trung gian 1 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 223 bằng cách sử dụng 3 equiv of SO_2Cl_2 ở bước 6. Hợp chất trung gian 1 (139 mg, 0.37 mmol), tert-butyl (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat mà được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 226 (112mg, 0,55mmol) và DIPEA (95,0mg, 0,74mmol) được cho vào trong NMP (6mL) và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel (10% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90,0mg, 49%). LCMS: 498,6 $[M+1]^+$.^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,38 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,83 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,51 (br, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



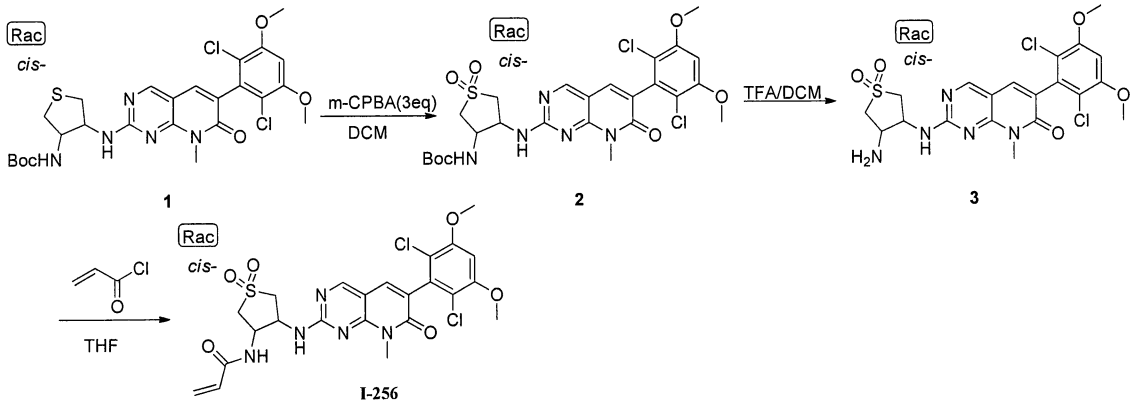
Thêm TFA (4mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (70,0mg, 0,14mmol) trong DCM (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS: 398,4$[M+1]^+$

Bước 3: I-255

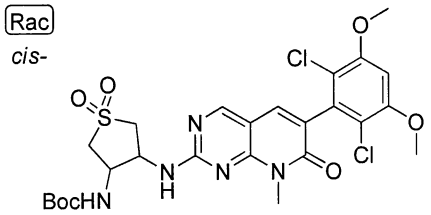


Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (14,0mg, 0,15mmol) trong DCM khô (1mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2, và DIPEA (39,0mg, 0,30mmol) trong DCM khô (6mL) ở -78°C. Cho phép khuấy phản ứng trong 10 phút mà sau đó phân chia giữa DCM và H_2O. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối và làm khô qua Na_2SO_4. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (50,0mg, 74%). LCMS: 452,4 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,72 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 8H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,86 (br, 1H), 5,98-6,05 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,81(d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ví dụ 238: I-256

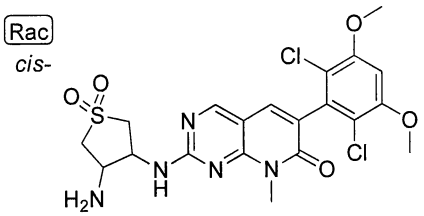


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



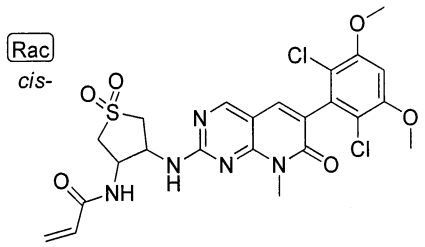
Thêm m-CPBA (89,0mg, 0,517mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (120mg, 0,207mmol) trong DCM (5mL) ở 25°C. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 5 giờ mà sau đó cô đặc và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel (5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40,0mg, 31%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 614,5 $[M+1]^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



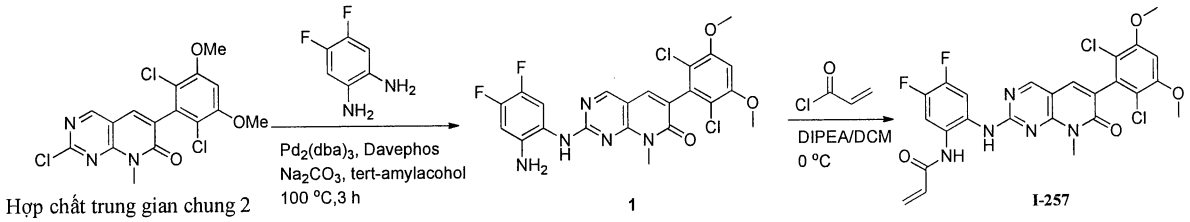
Thêm TFA (4mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (40,0mg, 0,065mmol) trong DCM (4mL) ở 25°C và cho phép khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu màu vàng mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: I-256

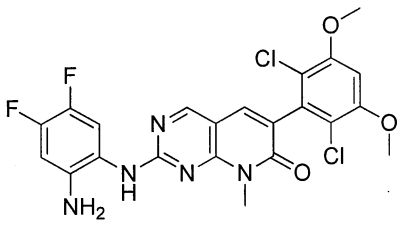


Thêm acryloyl clorua (6,48mg, 0,072mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (33,5mg, 0,065mmol) trong THF (20mL) ở -20°C. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở -20°C trong 30 phút mà sau đó làm ngừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (50mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel (5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (13,5mg, 36%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 568,5 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,42-3,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,00-5,09 (m, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 3H), 6,97(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ví dụ 239: I-257



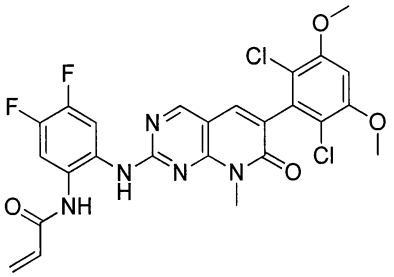
Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (100mg, 0,28mmol), 4,5-diflobenzen-1,2-diamin (48,0mg, 0,34mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,0mg, 0,05mmol), Davephos (43,0mg, 0,11mmol) và Na_2CO_3 (206mg, 1,95mmol) trong rượu tert-amylic (4mL) ở 100°C trong 3 giờ trong khí nitơ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (25mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (20mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột silicagel (tách rửa bằng từ 1 đến

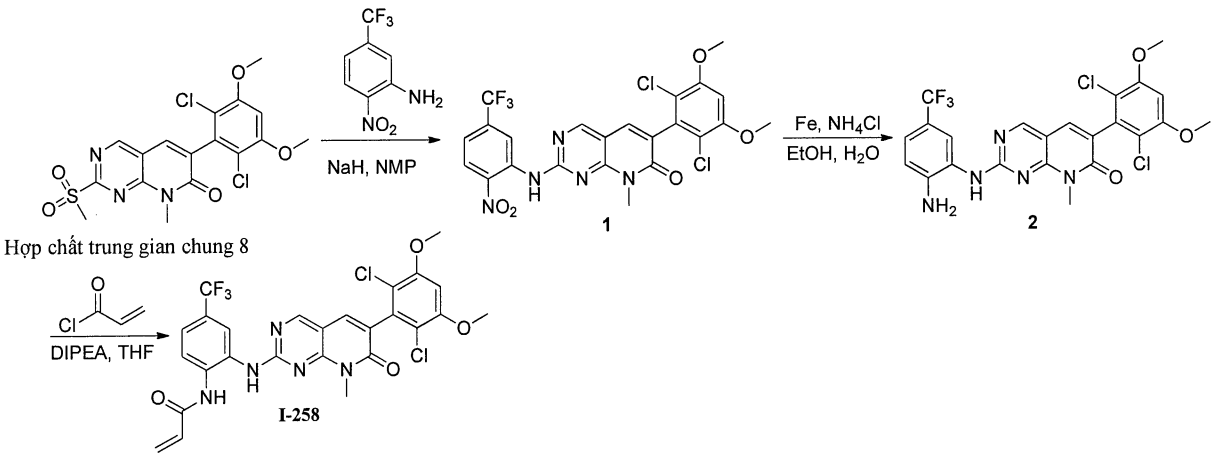
2% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg, 18%). LCMS: 508,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ10,88 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Bước 2: I-257

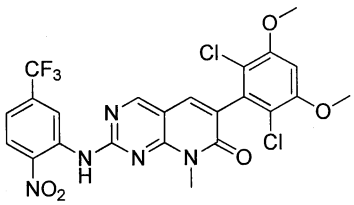


Thêm acryloyl clorua (5,30mg, 0,06mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (30,0mg, 0,05mmol), DIPEA (14,2mg, 0,05mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C và cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng nước và chiết hỗn hợp trong nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (12,1mg, 42%). LCMS: 562,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,27 (q, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Ví dụ 240: I-258

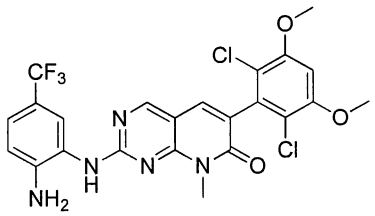


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



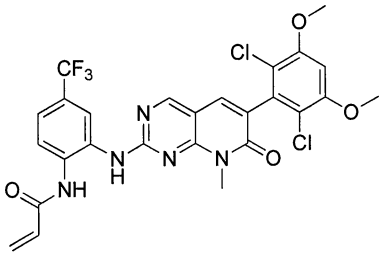
Thêm nhỏ giọt NaH (5,40mg, 0,23mmol) vào dung dịch chứa 2-nitro-5-(triflometyl)anilin (100mg, 0,23mmol) trong NMP (10mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 0,5 giờ. Thêm Hợp chất trung gian chung 8 từ Ví dụ 223 (100mg, 0,23mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 1 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100mg, 78%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Tạo hồi lưu hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (100mg, 0,17mmol), Fe (59,0mg, 1,05mmol), và NH_4Cl (57,0mg, 1,05mmol) trong EtOH (10mL)/nước (10mL) trong 1 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng việc lọc và cô đặc phần lọc. Chiết phần còn lại thu được bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10,0mg, 11%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 540,5 $[M+H]^+$.

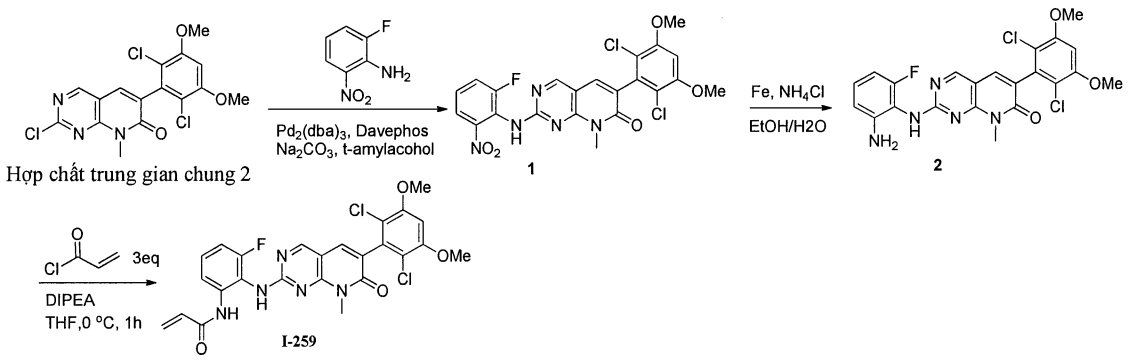
Bước 3: I-258



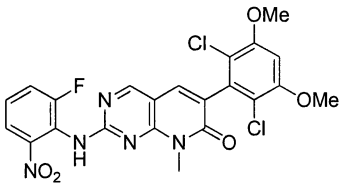
Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (10,0mg, 0,02mmol), DIPEA (4,70mg, 0,04mmoL) trong THF (10mL) ở 25°C. Thêm acryloyl clorua (2,00mg, 0,02mmol) vào ở 0°C và cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (4,60mg, 42%). LCMS: 594,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 5,73 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

Ví dụ 241: I-259

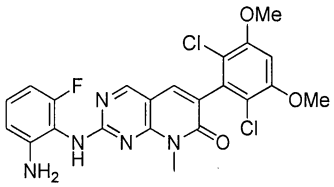


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



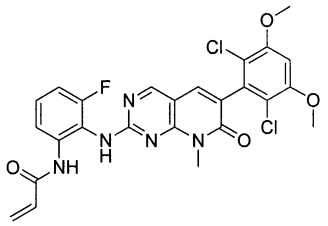
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (50,0mg, 0,13mmol), 2-flo-6-nitroanilin (23,5mg, 0,15mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24,0mg, 0,026mmol), Davephos (20,0mg, 0,052mmol), và Na_2CO_3 (96,0mg, 0,91mmol) trong rượu tert-amylic (2mL) ở 100°C trong 4 giờ trong khí N_2. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa DCM và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng prep-TLC để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20,0mg, 31%). LCMS: 520,4 $[M+1]^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



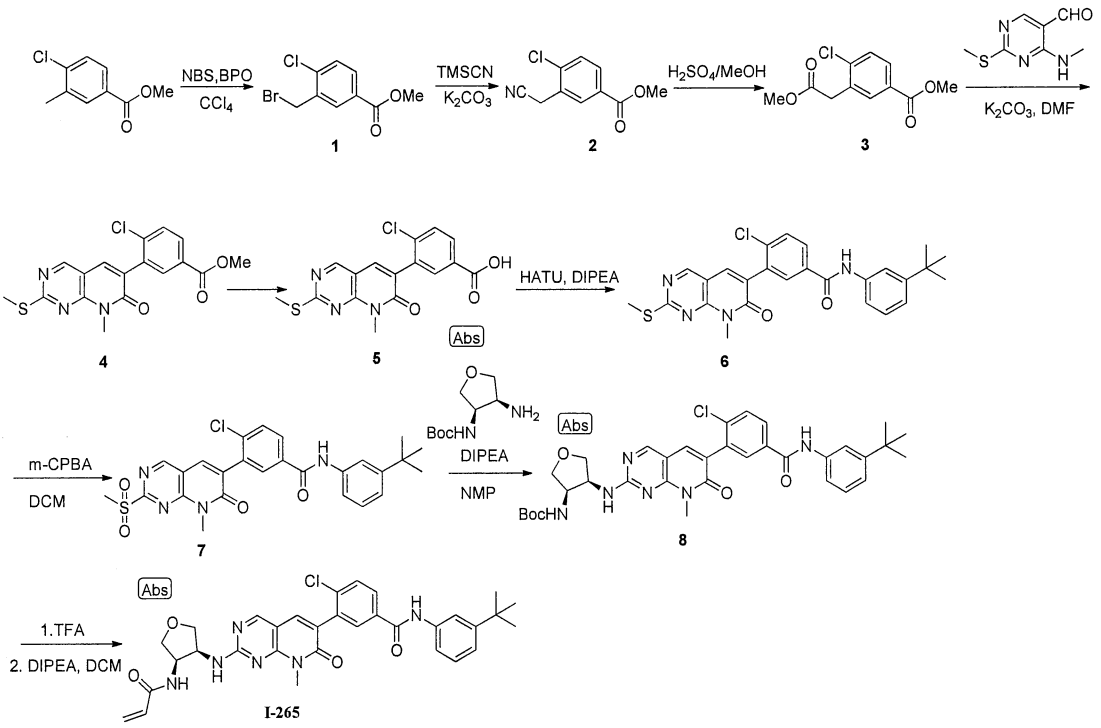
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (20,0mg, 0,038mmol), Fe (13,0mg, 1,40mmol) và NH_4Cl (80,0mg, 1,40mmol) trong $EtOH/H_2O$ (10/10ml) đến 80°C và khuấy trong 4 giờ. Lọc huyền phù và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng prep-TLC để thu được sản phẩm (10,0mg, 53%) là chất rắn màu vàng. LCMS: 490,4 $[M+1]^+$.

Bước 3: I-259

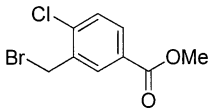


Việc acryloyl hoá Hợp chất trung gian 2 được thực hiện như được mô tả trong các ví dụ trước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS: 544,5 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3,45 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 5,64-5,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ví dụ 242: I-265



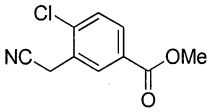
Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Tạo hồi lưu hỗn hợp gồm metyl 4-clo-3-metylbenzoat (4,00g, 24,0mmol), n-bromosuxinimit (NBS, 4,30g, 24,0mmol) và benzoyl peroxit (BPO, 0,58g, 2,40mmol) trong CCl_4 (50mL) trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa

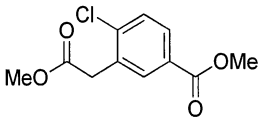
bằng từ 2 đến 5% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,70g, 43%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, Hz, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



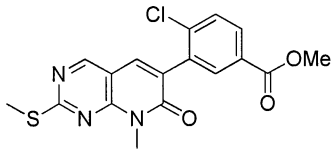
Tạo hồi lưu hỗn hợp gồm gồm Hợp chất trung gian 1 (1,00g, 3,80mmol), TMSCN (0,56g, 5,69mmol) và K_2CO_3 (786mg, 5,69mmol) trong CH_3CN (50mL) trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 5 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (590mg, 75%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 2H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



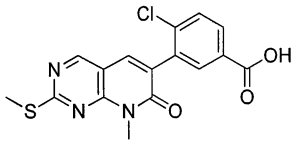
Thêm H_2SO_4 (4mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (920mg, 4,41mmol) trong MeOH (10mL) ở 25°C. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 16 giờ. Bazơ hoá hỗn hợp bằng Na_2CO_3 trong nước bão hoà đến độ pH=8 và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt (910mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



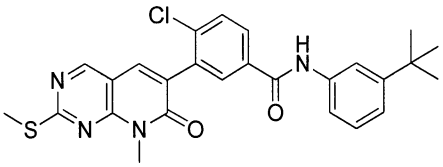
Thêm K_2CO_3 (307mg, 2,22mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (270mg, 1,11mmol) và 4-(metylamino)-2-(metylthio)pyrimidin-5-carbaldehyt (204mg, 1,11mmol) trong DMF (10mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 4 giờ mà sau đó thêm nước vào và gom chất kết tủa qua việc lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (320mg, 77%). LCMS: 376,3 $[M+H]^+$.

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



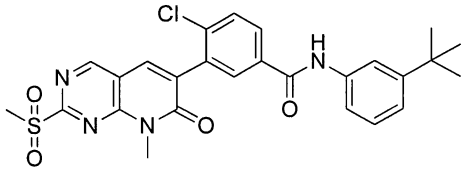
Thêm 5M NaOH (5mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (320mg, 0,85mmol) trong THF (10mL). Cho phép khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ mà sau đó bazơ hoá bằng 1M HCl đến độ pH = 6 và gom chất rắn bằng việc lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150mg, 49%).

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



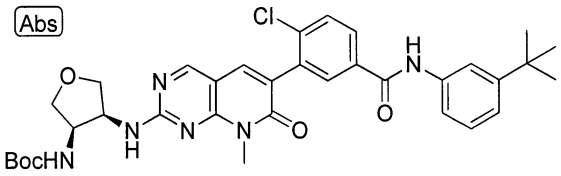
Thêm nhỏ giọt DIPEA (117mg, 0,90mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (180mg, 0,50mmol), HATU (87,0mg, 0,23mmol) và 3-tert-butylanilin (67,4mg, 0,45mmol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong 4 giờ mà sau đó phân chia giữa EtOAc và H_2O. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 5 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100mg, 41%) là bột màu vàng. LCMS: 493,5 $[M+1]^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



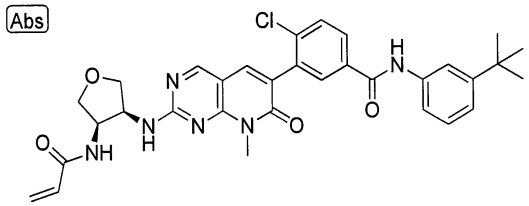
Thêm m-CPBA (87mg, 0,51mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (100mg, 0,20mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và H_2O. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, cô đặc, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (80mg, 75%) là bột màu vàng.

Bước 8: Hợp chất trung gian 8



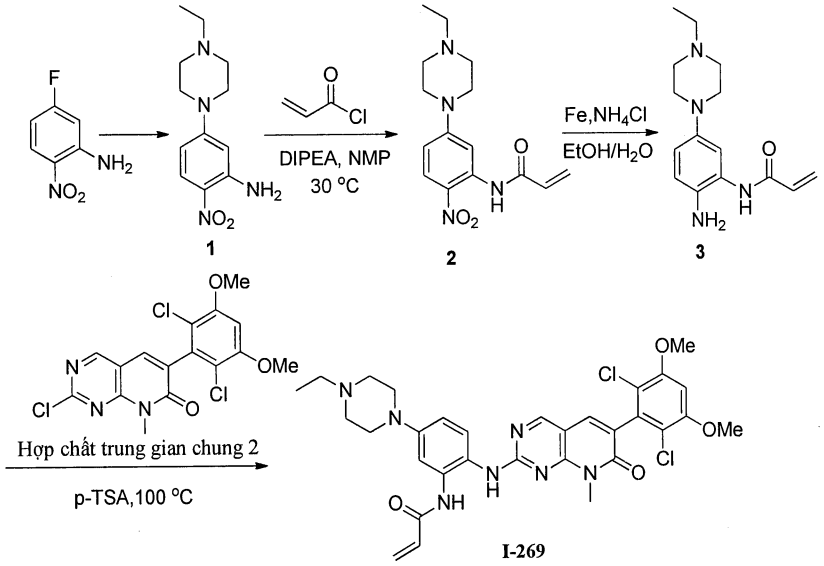
Khử khí dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (80,0mg, 0,15mmol), tert-butyl (3R,4S)- 4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 226 (61,0mg, 0,30mmol) và DIPEA (39,0mg, 0,30mmol) trong NMP và làm sạch bằng N_2. Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ mà sau đó phân chia giữa EtOAc và H_2O. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, cô đặc và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30,0mg, 31%). LCMS: 647,7 $[M+1]^+$.

Bước 9: I-265

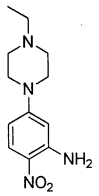


Khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (30,0mg, 0,05mmol) trong DCM (2mL) và TFA (2mL) ở 25°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp và điều chỉnh độ pH đến >7 bằng DIPEA. Thêm acryloyl clorua (4,20mg, 0,05mmol) vào hỗn hợp này ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút mà sau đó làm ngừng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà (25mL) và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 5 đến 10% MeOH in DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,50mg, 25%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 601,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,14 (q, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ví dụ 243: I-269

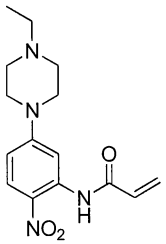


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Khuấy hỗn hợp gồm 5-flo-2-nitroanilin (2,00g, 12,8mmol), 1-etylpiperazin (1,60g, 14,1mmol) và K_2CO_3 (2,65g, 119,2mmol) trong DMSO (50mL) ở 100°C trong 12 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và H_2O, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được qua silicagel (DCM:MeOH=30:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (1,40g, 44%).

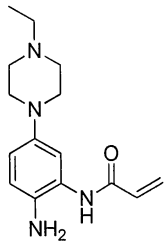
Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Thêm nhỏ giọt acryloyl clorua (867mg, 9,6mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (400mg, 1,60mmol) và DIPEA (2,06g, 16,0mmol) trong NMP (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 30°C trong 12 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và H_2O, rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong

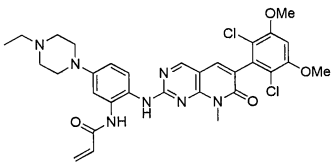
chân không để thu được Hợp chất trung gian 2 là dầu màu vàng (400mg, sản phẩm thô). LCMS: 305,4 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ1,03 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 3,47-3,49 (m, 4H), 3,41-3,44 (m, 4H), 5,84-5,87 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



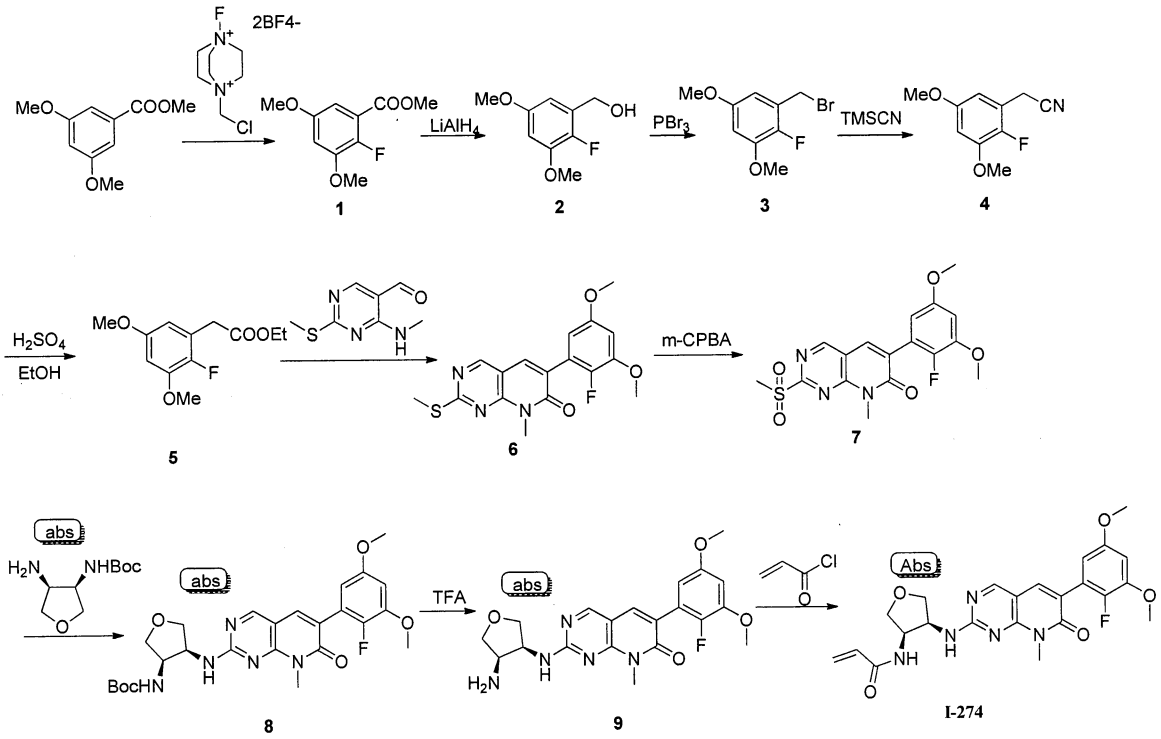
Hợp chất trung gian 2 từ bước trước, Fe (1,16g, 20,7mmol) và NH_4Cl (1,12g, 20,7mmol) được cho vào EtOH/H_2O (20mL/10mL) và cho phép khuấy ở 75°C trong 2 giờ mà sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng, lọc và rửa chất kết tủa bằng MeOH. Cô đặc phần lọc trong chân không, sau đó phân chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ bão hoà. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel (DCM:MeOH:NH_4OH=400:8:4) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (200mg, 22%). LCMS: 275,4 $[M+1]^+$.

Bước 4: I-269

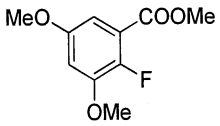


Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 3 (200mg, 0,73mmol), Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (290mg, 0,73mmol) và axit p-toluensulfonic (62,0mg, 0,36mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) ở 100°C trong 12 giờ trong N_2. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng prep-HPLC pha ngược để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (29,2mg, 6%). LCMS: 638,6 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,43 (t, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 8H), 5,79 (dd, 1H), 6,37-6,52 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

Ví dụ 244: I-274

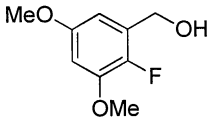


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Thêm 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan ditetrafloborat (Selectfluor™, 5,40g, 15,2mmol) vào dung dịch chứa metyl 3,5-dimetoxybenzoat (2,00g, 10,2mmol) trong CH_3CN (20mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm mà sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat: 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (800mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H).

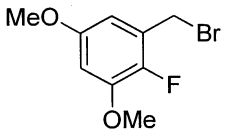
Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Thêm theo cách phần $LiAlH_4$ (0,30g, 7,90mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa Hợp chất trung gian 1 (800mg, 3,70mmol) trong THF (10mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó thêm nước một cách từ

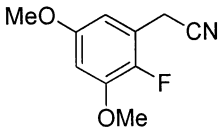
từ vào hỗn hợp và loại bỏ chất rắn thu được bằng việc lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu (610mg, 87,9%) mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 4,74 (d, 2H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



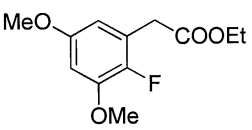
Thêm PBr_3 (1,06g, 3,90mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (610mg, 3,30mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hoà vào hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat: 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (640mg, 79%).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



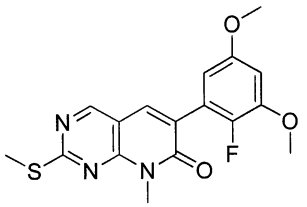
Thêm TMSCN (510mg, 5,1mmol) và K_2CO_3 (709mg, 5,10mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (640mg, 2,60mmol) trong DCM (15mL). Khuấy phản ứng ở 60°C qua đêm, mà sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat: 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (454mg, 90%).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



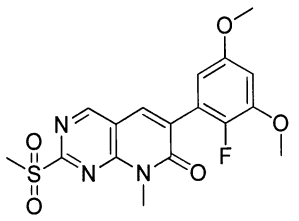
Thêm H_2SO_4 (1mL) đậm đặc vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (454mg, 2,30mmol) trong EtOH (4mL). Khuấy phản ứng ở 90°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (400mg, 59%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



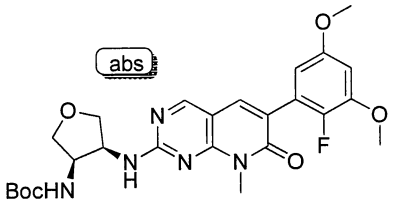
Thêm 4-(metylamino)-2-(metylthio)pyrimidin-5-carbaldehyt (302,6mg, 1,65mmol) và K_2CO_3 (456mg, 3,3mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (400mg, 1,65mmol) trong DMF (10mL). Khuấy phản ứng ở 110°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và gom chất kết tủa bằng việc lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (500mg, 84%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 362,4 $[M+1]^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



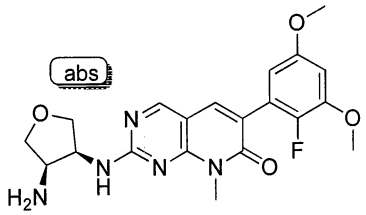
Thêm m-CPBA (594mg, 3,45mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (500mg, 1,38mmol) trong DCM (10mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm mà sau đó lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng silica gel sắc ký cột (DCM/MeOH: 40/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt (210mg, 30%). LCMS: 394,3 $[M+1]^+$.

Bước 8: Hợp chất trung gian 8



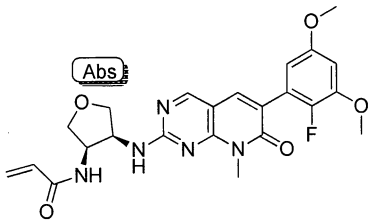
Thêm tert-butyl (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat (38,5mg, 0,19mmol) và DIPEA (33,0mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (50,0mg, 0,13mmol) trong NMP (5mL). Khuấy phản ứng ở 100°C trong 1 giờ mà sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel sắc ký cột (DCM/MeOH: 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (60,0mg, 92%). LCMS: 516,6 $[M+1]^+$.

Bước 9: Hợp chất trung gian 9



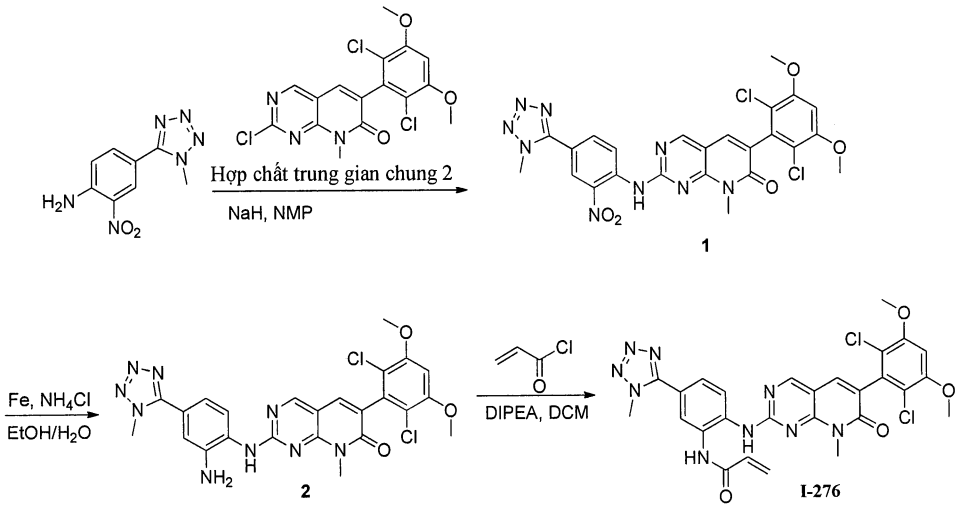
Thêm TFA (3mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (60,0mg, 0,11mmol) trong DCM (3mL). Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường mà sau đó làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (52,0mg) mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 10: I-274

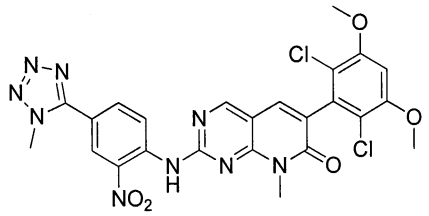


Thêm DIPEA (28,4mL, 0,22mmol) và acryloyl clorua (9,00mg, 0,10mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 9 (52,0mg, 0,11mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng kèm khuấy trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột silicagel (DCM/MeOH: 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (7,10mg, 12%). LCMS: 470,5 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 6,04 (d, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,56 (dd, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 245: I-276

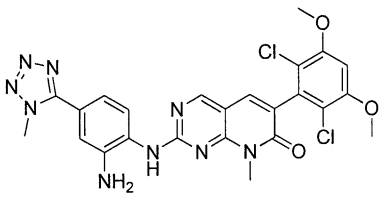


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Thêm NaH (11,3mg, 0,47mmol) vào dung dịch chứa 4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-nitroanilin (30,0mg, 0,14mmol) trong NMP (5mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 0,5 giờ. Thêm Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (50,0mg, 0,11mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 1 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (47,0mg, 73%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 584,4 $[M+H]^+$.

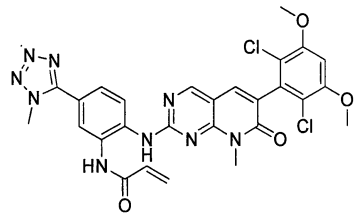
Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Cho hợp chất trung gian 1 (47,0mg, 0,08mmol), Fe (27,0mg, 0,48mol), và NH_4Cl (26,0mg, 0,48mol) vào EtOH (10mL)/nước (10mL) và tạo hồi lưu trong 1 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng việc lọc và cô đặc phần lọc. Cho phần còn lại thu được vào EtOAc rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silicagel

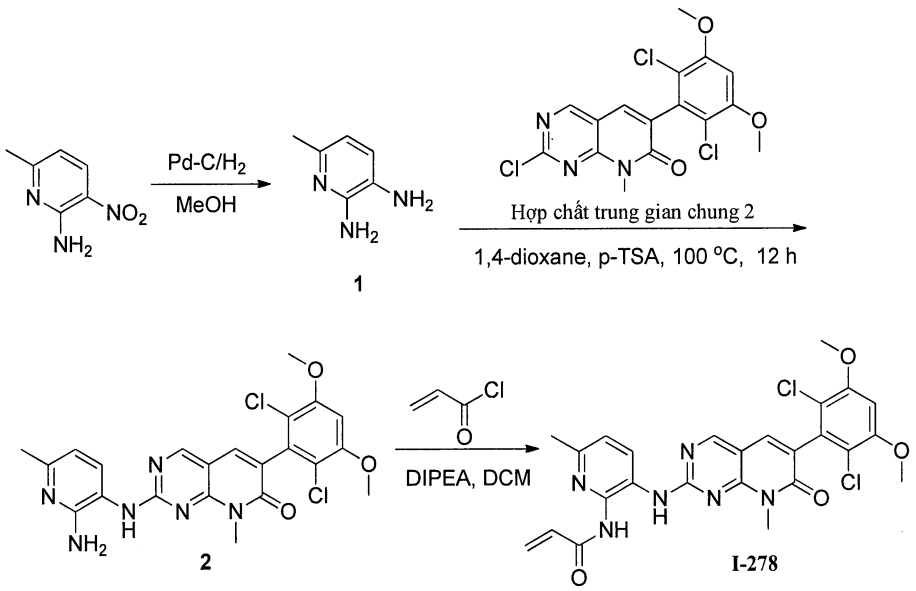
(tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30,0mg, 68%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: I-276

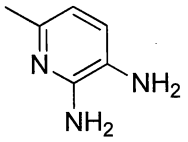


Khuấy dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (30,0mg, 0,05mmol) và DIPEA (14,0mg, 0,10mmoL) trong DCM (10mL) ở 25°C. Thêm acryloyl clorua (5,00mg, 0,05mmol) vào ở 0°C và cho phép khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút. Làm ngừng phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng từ 2 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (3,60mg, 12%). LCMS: 608,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

Ví dụ 246, I-278

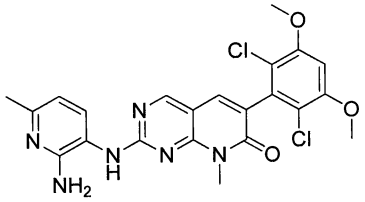


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



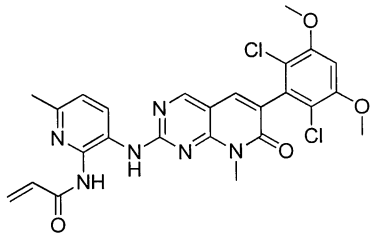
Khuấy hỗn hợp gồm 6-metyl-3-nitropyriđin-2-amin (500mg, 3,26mmol) và Pt/C (250mg) trong MeOH (12mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong khí hyđro. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô đặc phần lọc để thu được chất rắn màu vàng (300mg, hiệu suất 75%). LCMS: 124,3 $[M+1]^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (56,0mg, 0,45mmol), Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (150mg, 0,38mmol) và p-TSA (10,0mg, 0,06mmol) trong 1,4-dioxan (12mL) ở 100°C qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp và hoà tan phần còn lại thu được trong DCM, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà và nước muối, cô đặc và tinh chế qua sắc ký cột silicagel (10% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (32,0mg, hiệu suất 17%). LCMS: 487,4 $[M+1]^+$.

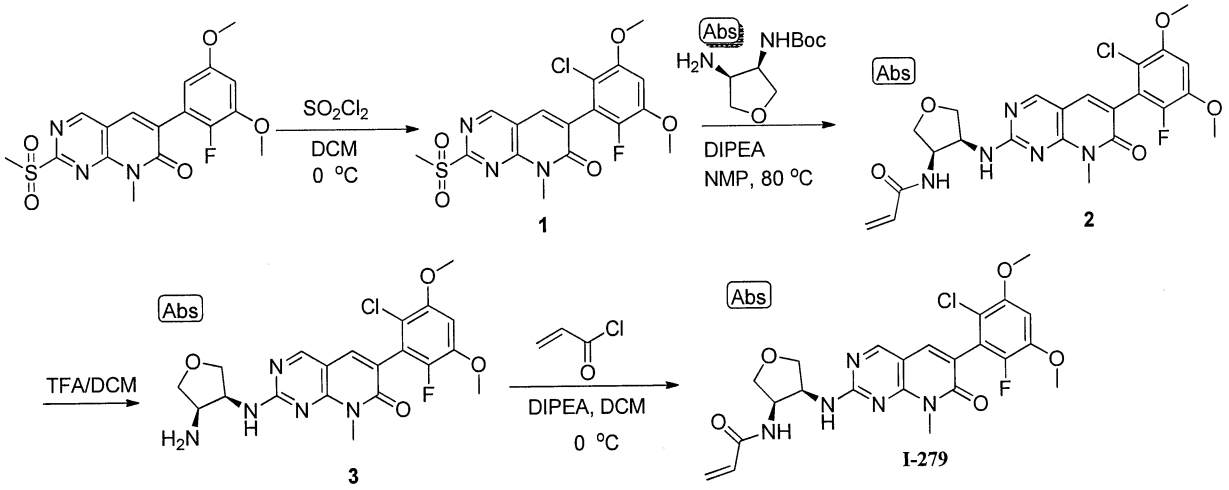
Bước 3: I-278



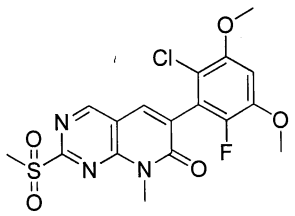
Thêm acryloyl clorua (6,00mg, 0,07mmol) vào dung dịch được làm mát (0°C) chứa Hợp chất trung gian 2 (32,0mg, 0,07mmol) và DIPEA (17,0mg, 0,131mmol) trong DCM (6mL). Cho phép khuấy dung dịch ở 0°C trong 10 phút mà sau đó làm ngừng qua việc thêm nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột silicagel (1% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (20,0mg, 56%). LCMS: 541,5 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,55 (s, 3H),

3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 5,92 (d, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,19 (br, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,50 (br, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (br, 1H).

Ví dụ 247: I-279

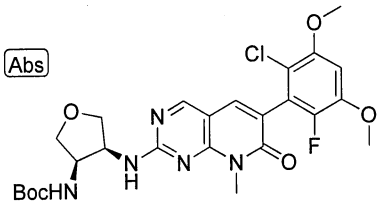


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Thêm SO_2Cl_2 (55,0mg, 0,38mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa 6-(2-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 244 (160mg, 0,40mmol) trong DCM (10mL) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Thêm $NaHCO_3$ bão hoà vào và tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (162mg, 94%).

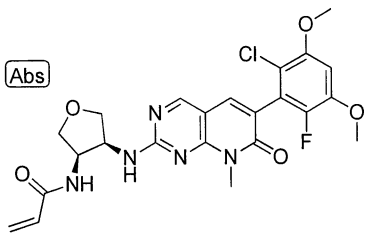
Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (180mg, 0,42mmol), tert-butyl (3R, 4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 226 (97,0mg, 0,48mmol), DIPEA (10mg, 0,80mmol) trong NMP (5mL) ở 85°C trong N_2 trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cho

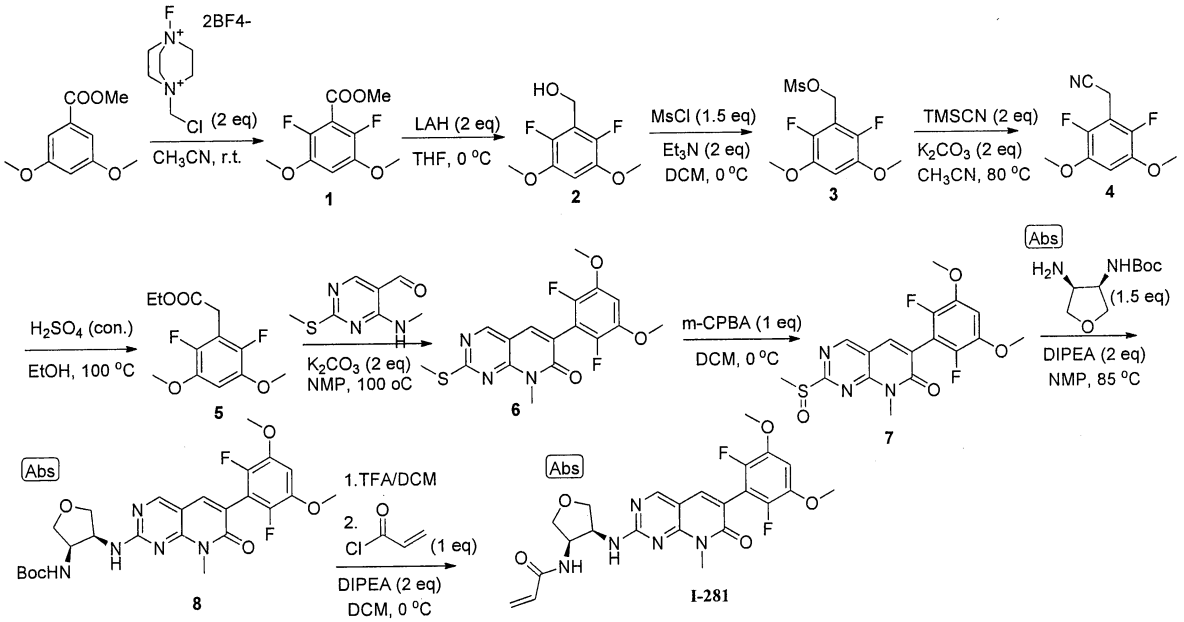
phần còn lại thu được vào sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90,0mg, 40%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 550,5 $[M+1]^+$.

Bước 3: I-279

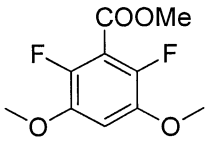


Việc acryloyl hoá được thực hiện như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (34%). HPLC không đối xứng cho biết hỗn hợp 1:1 gồm chất đồng phân atropi mà được tách bằng sắc ký SFC điều chế MG II bằng cách sử dụng cột ChiralCel OD-H với pha động 60% CO_2 trong Etanol (0,1%NH_3•H_2O) và tốc độ dòng 50mL/phút. Tách các phân đoạn tinh khiết và khi lưu trữ ở nhiệt độ trong phòng được làm cân bằng với hỗn hợp mà thu được I-279 như hỗn hợp gồm các chất đồng phân atropi. LCMS: 504,5 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,92 (d, 6H), 4,19 (dd, 1H),4,22-4,30 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,63 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 248: I-281

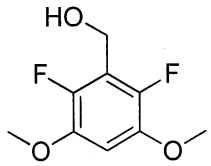


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



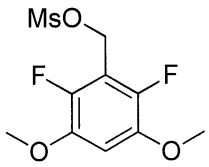
Thêm 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan ditetrafloborat (Selectfluor™, 1,80g, 5,10mmol) theo cách phần nhỏ vào dung dịch chứa metyl 3,5-dimetoxybenzoat (500mg, 2,55mmol) trong CH_3CN (25mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp vào trong nước, chiết bằng EtOAc, làm khô và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel (tách rửa bằng 20% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (240mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,89 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 6,73 (t, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



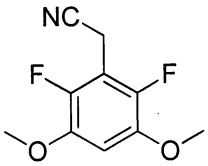
Thêm LAH (60,0mg, 1,58mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa Hợp chất trung gian 1 (240mg, 1,03mmol) trong THF và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Thêm EtOAc và nước vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc, làm khô và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel (tách rửa bằng 30% EtOAc trong Hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,93 (t, 1H), 3,88 (s, 6H), 4,80 (d, 2H), 6,62 (t, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



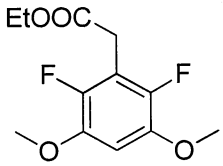
Thêm một cách từ từ MsCl (83,0g, 310mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa Hợp chất trung gian 2 (670mg, 3,28mmol) và Et_3N (660mg, 6,0mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng nước đá, chiết bằng DCM, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (920mg, 99%).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



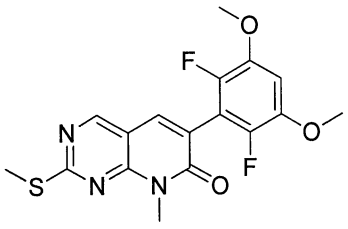
Thêm K_2CO_3 (0,97g, 6,57mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (0,92g, 3,28mmol) và TMSCN (650mg, 6,57mmol) trong CH_3CN (15mL). Cho phép khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong N_2 qua đêm. Làm ngừng hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, chiết bằng etyl axetat, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu màu nâu mà hoá rắn khi đứng yên (0,60g, 85%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 6,65 (t, 1H).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



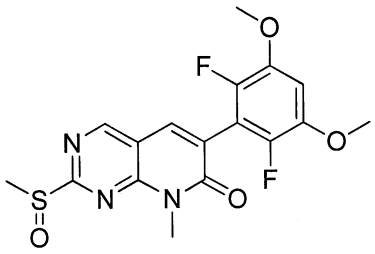
Thêm từ từ H_2SO_4 (4mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (600mg, 2,82mmol) trong EtOH (8mL) và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong 16 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng Na_2CO_3 trong nước bão hoà, điều chỉnh độ pH đến >7. Chiết lớp trong nước bằng etyl axetat, làm khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (600mg, 82%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (t, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 6,59 (t, 1H).

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



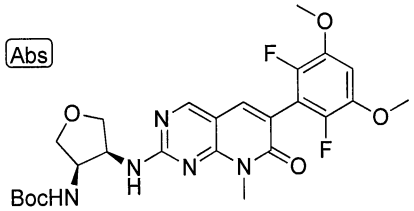
Thêm Hợp chất trung gian 5 (500mg, 1,92mmol) và K_2CO_3 (530mg, 3,84mmol) vào dung dịch chứa 4-(metylamino)-2-(metylthio)pyrimidin-5-carbaldehyt (349mg, 1,92mmol) trong DMF (10mL) và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 20 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước. Lọc chất rắn thu được, rửa bằng nước, và kết tinh lại từ etanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (250mg, 34%). LCMS: 380,2 $[M+1]^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



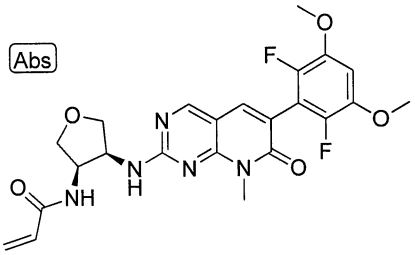
Thêm m-CPBA (146mg, 0,85mmol) theo một phần vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (210mg, 0,55mmol) trong DCM (20mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM, rửa bằng Na_2SO_3 bão hoà và $NaHCO_3$ bão hoà. Tách lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (210mg, 97%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: 396,2 $[M+1]^+$.

Bước 8: Hợp chất trung gian 8



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 7 (100mg, 0,25mmol), tert-butyl ((3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-yl)carbamat được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 226 (77,0mg, 0,38mmol), DIPEA (10,0mg, 0,80mmol) trong NMP (3mL) ở 85°C trong N_2 trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 khan. Cho phần còn lại thu được vào sắc ký cột trên silicagel (tách rửa bằng 5% MeOH trong DCM) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (106mg, 79%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 534,5 $[M+1]^+$.

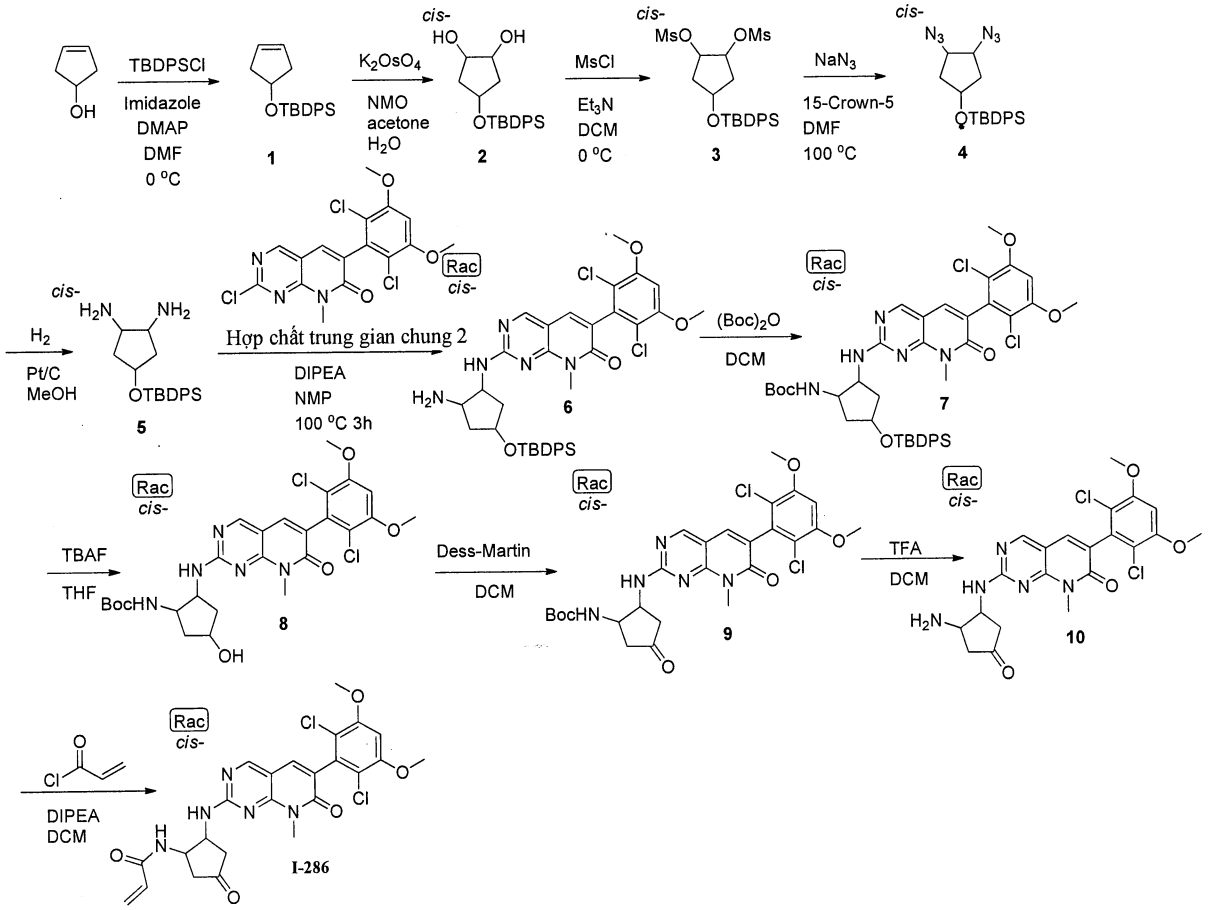
Bước 9: I-281



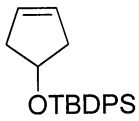
Việc acryloyl hoá được thực hiện theo sơ đồ trên đây và như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (54,0mg, 69%). LCMS: 488,5 $[M+1]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H),3,83 (dd, 1H), 3,89 (s, 6H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,27 (d, 1H),6,69 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 249: I-286

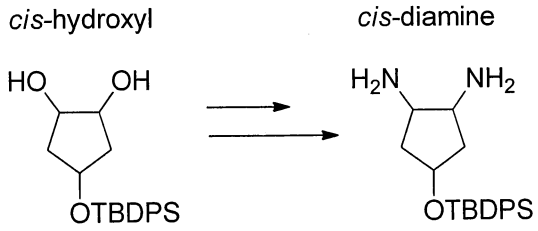


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



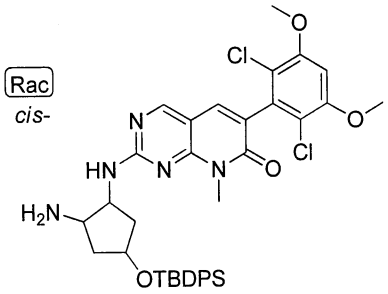
Làm mát dung dịch chứa hợp chất xyclopent-3-enol (1,5g, 17,9mmol) trong 10mL DMF đến 0°C và thêm TBDPSCl (7,35g, 26,8mmol), imidazol (3,6g, 53,6mmol) và DMAP (0,2g, 1,8mmol) vào hỗn hợp này trong N_2. Khuấy hỗn hợp ở 28°C trong N_2 qua đêm mà sau đó làm ngừng qua việc thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hoà, chiết bằng EtOAc, làm khô và làm bay hơi đến khô. (5,0g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,08 (s, 9H), 2,32-2,51 (m, 4H), 4,54-4,59 (m, 1H) 5,62 (s, 2H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,68 (dd, 4H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 5



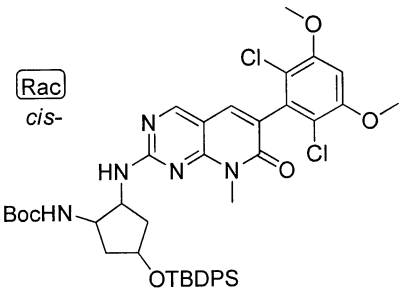
Chuyển hoá Hợp chất trung gian 1 thành Hợp chất trung gian 5 theo sơ đồ trên đây bằng cách sử dụng phương thức được mô tả trong Ví dụ 226.

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



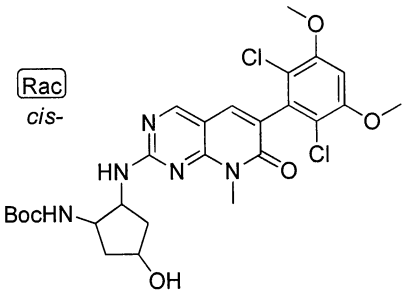
Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 5 (233mg, 0,57mmol), Hợp chất trung gian chung 2 từ Ví dụ 233 (200mg, 0,57mmol), và DIPEA (125mg, 1,00mmol) trong NMP (6mL) đến 80°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60,0mg, 15%). LCMS: 818,7 $[M+1]^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



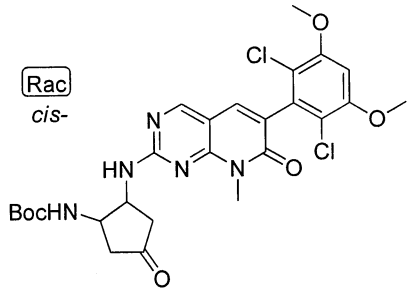
Thêm $(Boc)_2O$ (304mg, 1,38mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (500mg, 0,69mmol) trong 20mL DCM và khuấy hỗn hợp ở 30°C trong 2 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng $NaHSO_4$ (10%), NaCl bão hoà (trong nước bão hoà) và $NaHCO_3$ bão hoà (trong nước bão hoà), chiết bằng DCM, làm khô và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (400mg, 71%). LCMS: 818,6 $[M+H]^+$.

Bước 8: Hợp chất trung gian 8



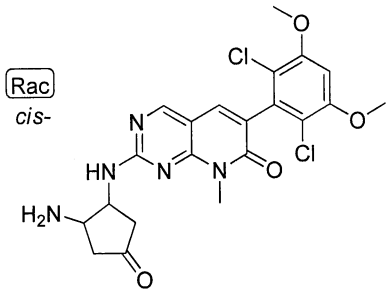
Thêm TBAF (311mg, 0,73mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 (300mg, 0,37mmol) trong 8mL THF và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. (160mg, 74%). LCMS: 580,5 $[M+H]^+$.

Bước 9: Hợp chất trung gian 9



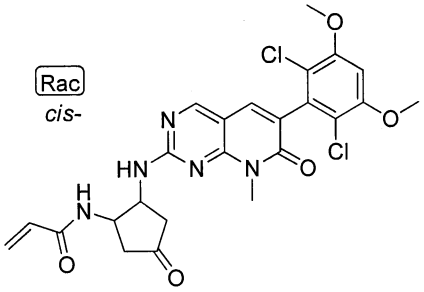
Thêm Dess-Martin Periodinan (234mg, 0,54mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (160mg, 0,27mmol) trong 6mL DCM và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ bão hoà (trong nước bão hoà), chiết bằng DCM, làm khô và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (DCM:MeOH=20:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. (120mg, 76%). LCMS: 578,5 $[M+H]^+$.

Bước 10: Hợp chất trung gian 10



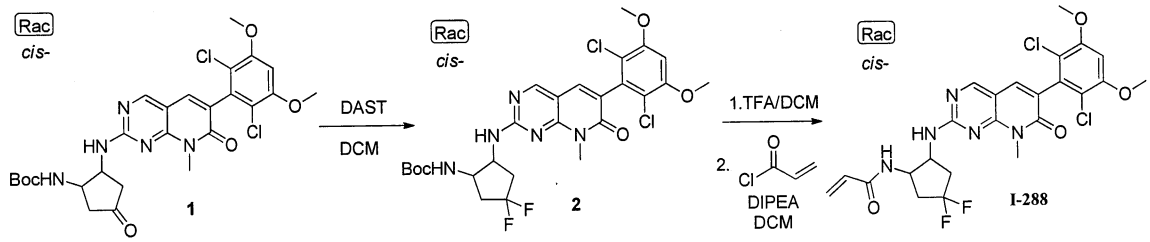
Thêm TFA (2mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 9 (50,0mg, 0,087mmol) trong DCM (2mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không để thu được sản phẩm là muối TFA.

Bước 11: I-286

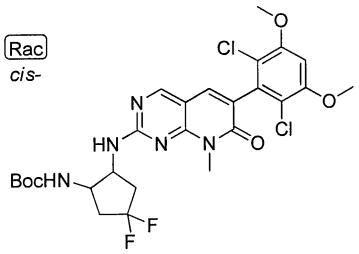


Việc acryloyl hoá Hợp chất trung gian 10 được thực hiện theo sơ đồ trên đây và như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS: 532,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ2,47-2,61 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,63 (d, 3H), 3,95 (d, 6H), 4,81-4,99 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ví dụ 250: I-288

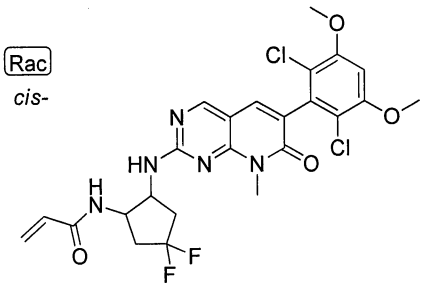


Bước 1: Hợp chất trung gian 2



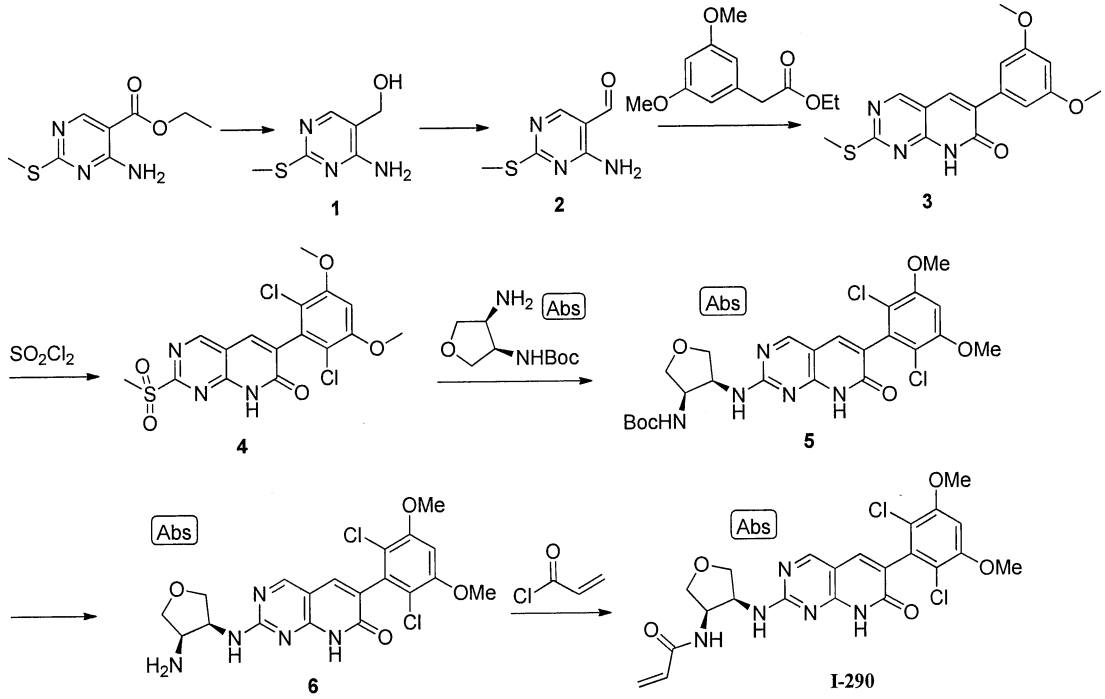
Làm mát dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 từ Ví dụ 249 (60,0mg, 0,10mmol) trong 10mL DCM đến 0°C và thêm nhỏ giọt dietylaminosulfurtriflorua (DAST) (8mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5 giờ. Làm ngừng hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ bão hoà, chiết bằng DCM, làm khô và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (DCM:MeOH=30:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg, 67 %) LCMS: 600,5 $[M+H]^+$.

Bước 2: I-288

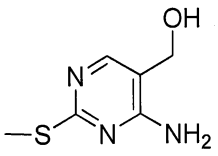


I-288 được tạo ra từ Hợp chất trung gian 2 như được mô tả trước đây. LCMS: 554,5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 2,28-2,41 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H),3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,74-4,90 (m, 2H),5,64 (dd, 1H), 6,02 (dd, 2H),6,26 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 251: I-290



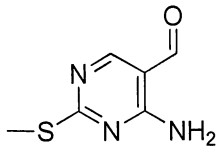
Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Thêm $LiAlH_4$ (3,2g, 84mmol) theo cách phần vào dung dịch chứa (9,0g, 42mmol) trong THF khan (50mL) ở 0°C mà sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm Na_2SO_4-$10H_2O$ vào hỗn hợp này tiếp theo lọc. Cô đặc phần lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng (7,55g). LCMS: 172,3 $[M+1]^+$. ^1H NMR

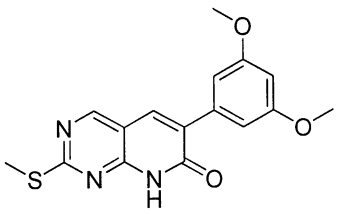
(400 MHz, $CDCl_3$): δ1,38 (dd, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,62-5,49 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



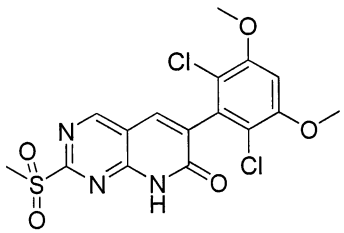
Cho phép khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 (7,5g, 44mmol) và MnO_2 (55g, 630mmol) trong DCM (60mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (DCM:MeOH=20:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt (3,85g, 52%). LCMS: 170,2 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,55 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (500mg, 3,0mmol), etyl 2-(3,5-dimetoxyphenyl) axetat (1,0g, 4,5mmol), và K_2CO_3 (1,3g, 9,4mmol) trong DMF (20mL) đến 110°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và lọc huyền phù thu được. Rửa chất kết tủa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (830mg) là chất rắn màu trắng. LCMS: 330,3$[M+1]^+$,^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,59 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 6,55 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,89 (s, 1H),12,55 (s, 1H).

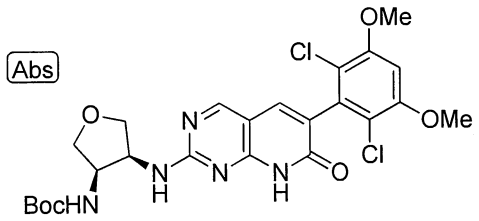
Bước 4: Hợp chất trung gian 4



Thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 (620mg, 4,6mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (500mg, 1,5mmol) trong NMP (10mL) ở -10°C và cho phép khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, gom chất kết tủa bằng việc lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt (770mg, 100%).

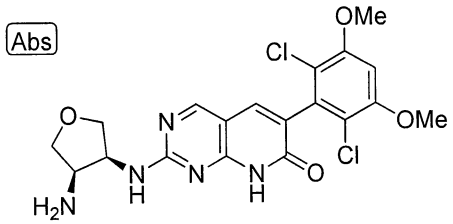
LCMS: 430,3[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,45-3,35 (m, 3H), 3,95 (t, 6H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



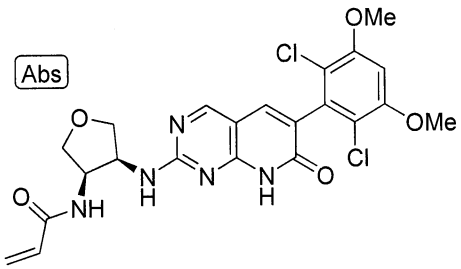
Cho Hợp chất trung gian 4 (200mg, 0,47mmol), DIPEA (91mg, 0,71mmol) và tert-butyl (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat từ Ví dụ 226 (110mg, 0,55mmol) vào trong NMP (10mL) và khuấy ở 85°C trong 3 giờ trong khí N_2. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (214mg, 85%). LCMS: 552,5 [M+1]$^+$.

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



Thêm TFA (4ml) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 5 (214mg) trong DCM (8mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Loại bỏ TFA trong chân không, pha loãng phần còn lại bằng DCM (20mL), rửa bằng natri bicarbonat bão hoà, làm khô và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt (170mg). LCMS: 452,4 [M+1]$^+$.

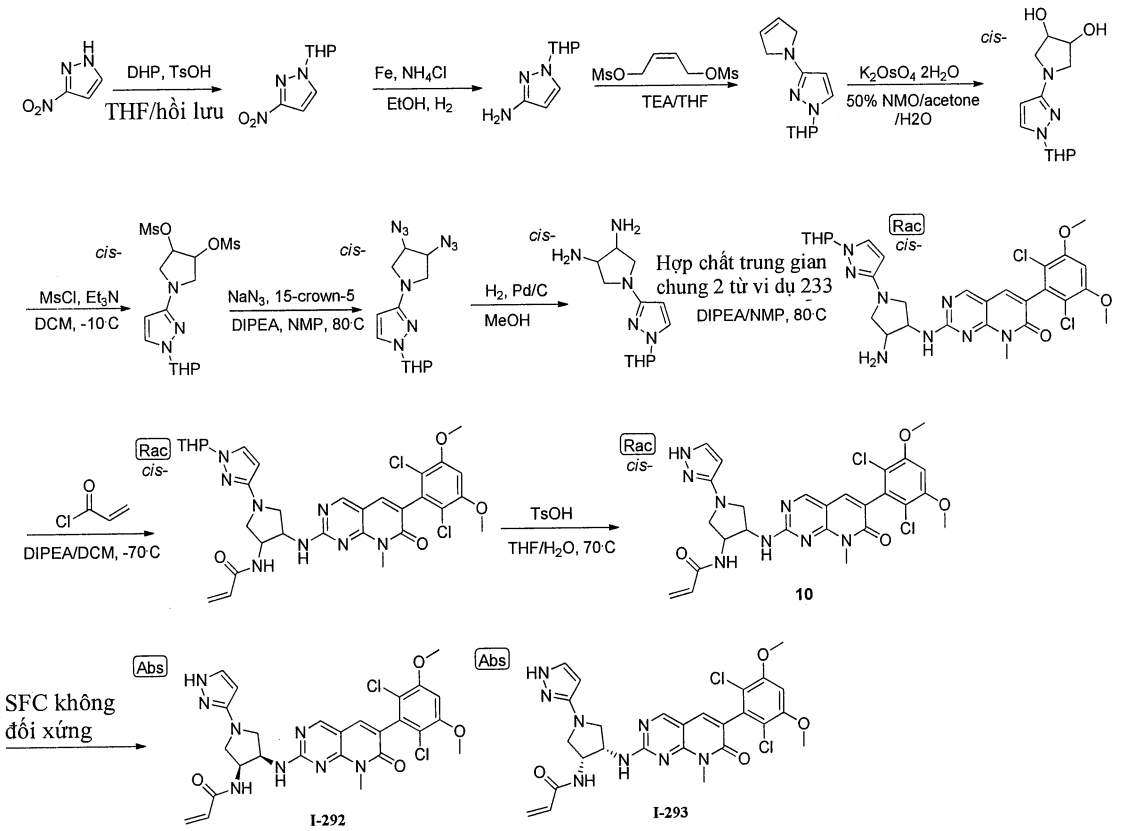
Bước 7: I-290



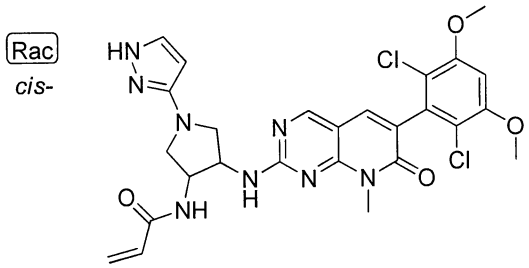
Việc acryloyl hoá Hợp chất trung gian 6 được thực hiện như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (50mg, 55%) là chất rắn màu trắng. LCMS:

506,4 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 3,72-3,92 (m, 2H), 3,98 (d, 8H), 4,83-4,96 (m, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H).

Ví dụ 252: I-292, I-293

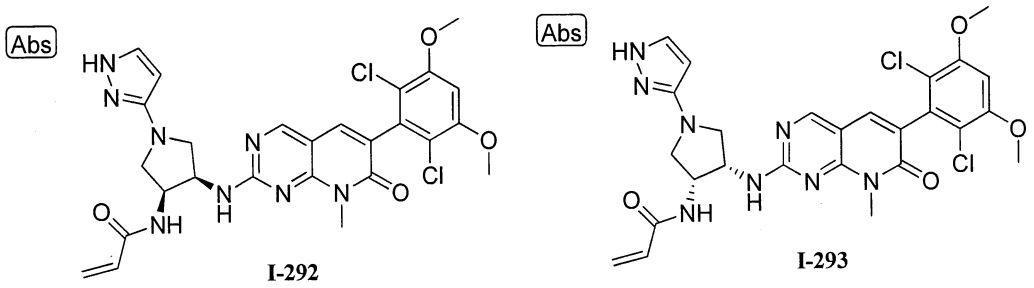


Bước 1-10: Hợp chất trung gian 10



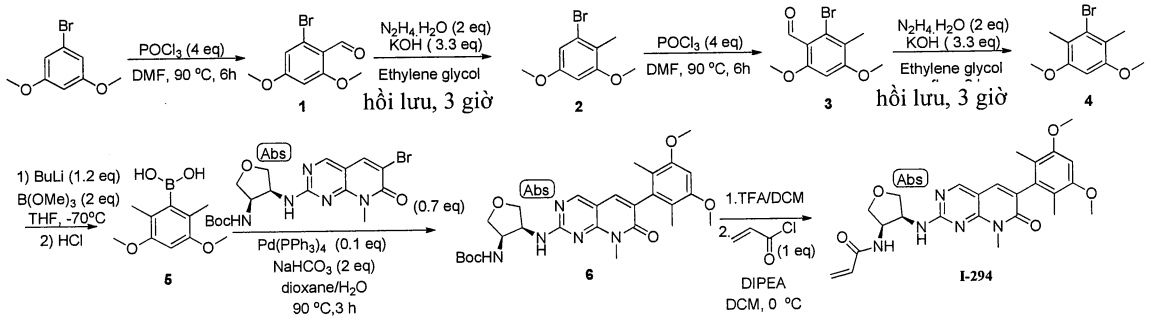
Hợp chất trung gian 10 được tạo ra theo sơ đồ trên đây và như được mô tả đối với I-248. LCMS: 585,2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 3,28-3,31 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,49-5,59 (m, 2H), 5,98-6,08 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,73 (br, 1H).

Bước 11: I-292, I-293

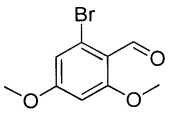


Hợp chất trung gian 10 được tinh chế bằng sắc ký SFC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề >98% er (cột ChiralCel OJ-H, 250×30mmI.D, pha động 60% CO_2 trong MEOH, 0,1% NH_3•H_2O, tốc độ dòng = 50ml/phút, 38°C.). Cấu hình tuyệt đối được gán theo thể tương tự với I-94/I-95 và I-240/I-241 dựa trên hiệu lực eznym và tế bào.

Ví dụ 253: I-294

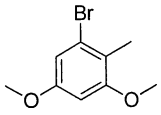


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



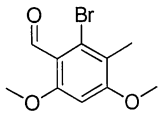
Trong khí nitơ, trong bình thót cổ ba cổ 250ml, hoà tan 1-bromo-3,5-dimetoxybenzen (3,5g) trong DMF và làm lạnh đến -20°C. Thêm nhỏ giọt $POCl_3$ (4,8g) vào qua phễu thêm trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì thấp hơn 5°C. Sau đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 90°C và cho phép khuấy qua đêm. Rót hỗn hợp vào trong nước đá, chiết bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được (5,0g, 0,02mol) được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,88 (d, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Bước 2: Hợp chất trung gian 2



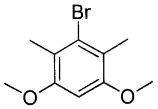
Thêm KOH (3,5g, 6,3mmol) và $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,1g, 42mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (5,0g, 0,021mol) trong etylen glycol (10mL). Gia nhiệt phản ứng ở hồi lưu trong 3 giờ, sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,22 (s, 3H), 378 (d, 6H), 6,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H).

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



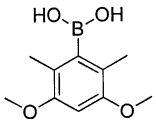
Quy trình tổng hợp Hợp chất trung gian 3 là tương tự như đối với Hợp chất trung gian 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,28 (s, 3H), 3,92 (d, 6H), 6,43 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



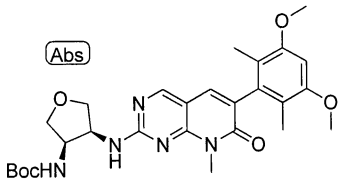
Quy trình tổng hợp Hợp chất trung gian 4 là tương tự như đối với Hợp chất trung gian 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,27 (s, 6H), 3,82 (d, 6H), 6,43 (s, 1H).

Bước 5: Hợp chất trung gian 5



Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa n-butyllithi (2mL, 2,5M trong hexan, 4,9mmol) trong THF (10mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (1,0g, 4,1mmol) trong THF (5mL) ở -78°C. Sau 30 phút, thêm trimetylborat (0,9g, 8,2mol) vào và cho phép làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp vào 10% HCl và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu màu nâu. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,07 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 6,43 (s, 1H).

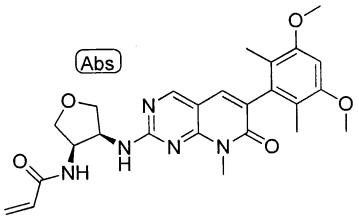
Bước 6: Hợp chất trung gian 6



6

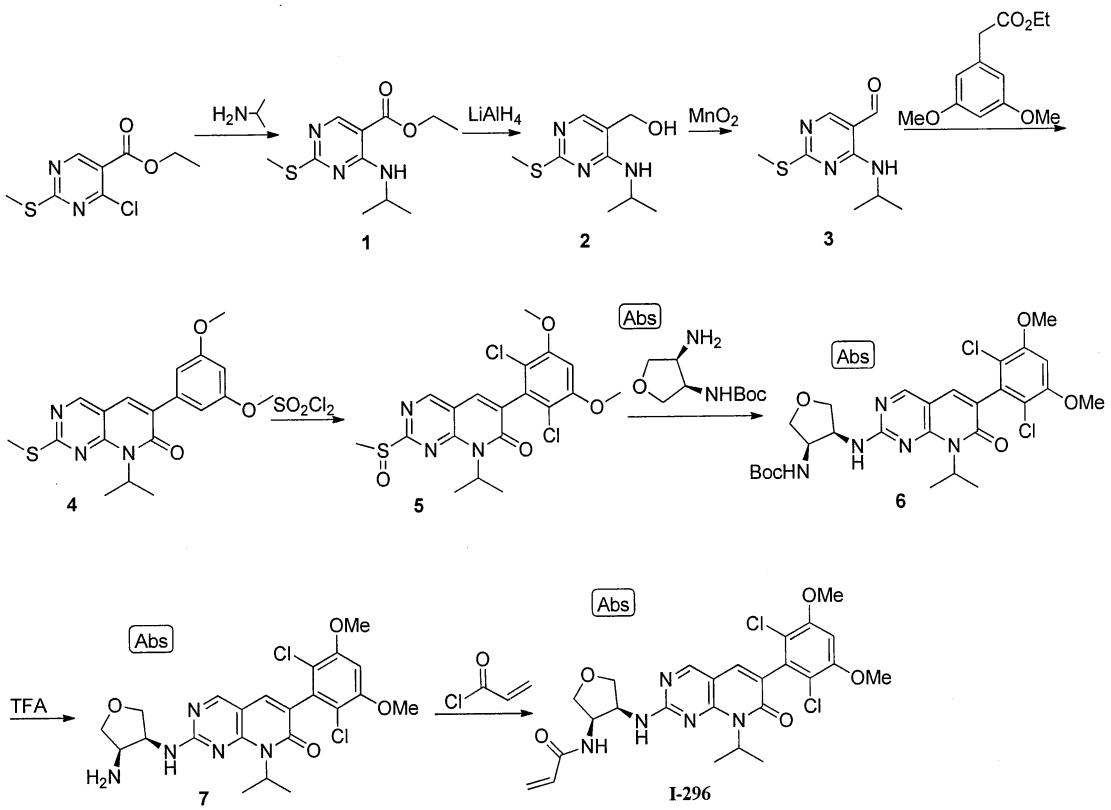
Thêm Hợp chất trung gian 5 (200mg, 0,68mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (39mg, 0,03mmol), và Na_2CO_3 (73mg, 0,7mmol) vào dung dịch chứa ((3R,4S)-4-((6-bromo -8-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3 -d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahyđrofuran-3-yl) carbamat (150mg, 0,34mmol) trong toluen/H_2O (5mL/0,5mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 95°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký silicagel (tách rửa bằng 50% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (80mg, 45%). LCMS: 526,3 $[M+1]^+$.

Bước 7: I-294

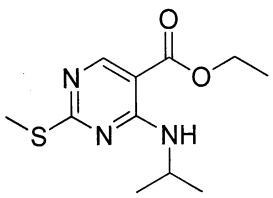


Thêm TFA (5mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (80mg, 0,15mmol) trong DCM (5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm bay hơi chất bay hơi để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là muối TFA mà được hoà tan trong DCM (10mL). Thêm DIPEA vào cho đến khi độ pH>7, làm mát hỗn hợp đến 0°C, và thêm nhỏ giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (14mg, 0,15mmol) trong DCM (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút mà sau đó phân chia giữa DCM và nước, tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (24mg, 34%). LCMS: 480,3 $[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,90 (d, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (d, 7H), 3,96 (dd, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,79-6,81 (dd,1H), 7,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ví dụ 254: I-296

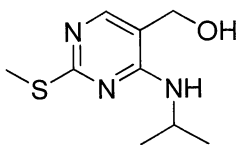


Bước 1: Hợp chất trung gian 1



Khuấy hỗn hợp gồm etyl 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylat (5,0g, 21mmol) và propan-2-amin (2,5g, 43mmol) trong NMP (15mL) ở 60°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và lọc huyền phù thu được, làm khô, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột (12,5% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt (4,9g, 98%). LCMS: 256,3$[M+1]^+$.

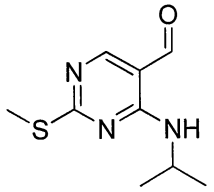
Bước 2: Hợp chất trung gian 2



Thêm theo các phần $LiAlH_4$ (1,4g, 39mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (4,9g, 19mmol) trong THF khan (50mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó thêm nhỏ giọt Na_2SO_4-$10H_2O$ vào. Lọc hỗn hợp phản ứng và

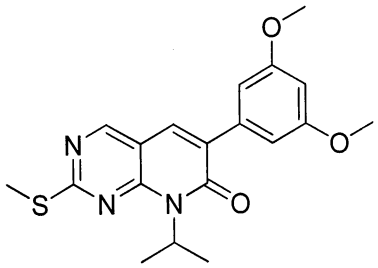
cô đặc phần lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt (4,23g, 100%). LCMS: 214,3[M+1]$^+$.

Bước 3: Hợp chất trung gian 3



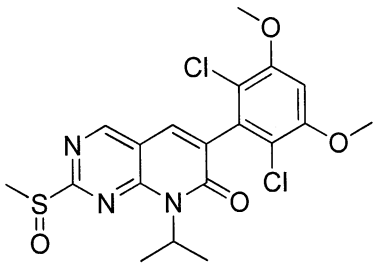
Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (4,2g, 19mml) và MnO_2 (18g, 210mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc và tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM: MeOH=20:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu nâu (3,0g, 75%). LCMS: 212,2 [M+1]$^+$.

Bước 4: Hợp chất trung gian 4



Khuấy hỗn hợp gồm etyl 2-(3,5-dimetoxyphenyl)axetat (59mg, 2,6mmol), KF/Al_2O_3 (1,7g, 12mmol) và Hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,4mmol) trong NMP (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Thêm hỗn hợp vào nước muối, chiết bằng EtOAc, làm khô qua (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là dầu. LCMS: 312,4 [M+1]$^+$.

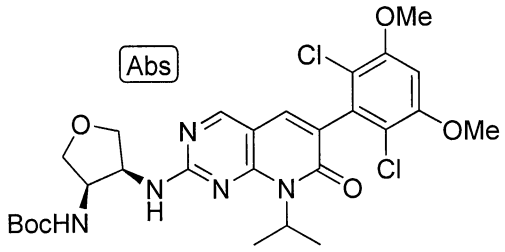
Bước 5: Hợp chất trung gian 5



Thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 (640mg, 4,7mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (880mg, 2,4mmol) trong DCM (30mL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ mà sau đó làm ngừng bằng $NaHCO_3$ bão hoà và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ

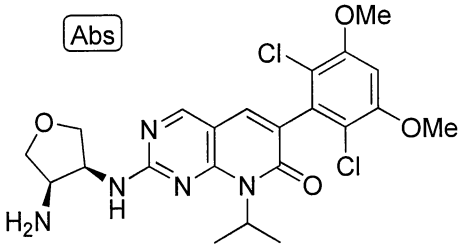
gom lại bằng $NaHCO_3$ bão hoà, làm khô và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng nhạt (860mg, 79%). LCMS: 456,1$[M+1]^+$.

Bước 6: Hợp chất trung gian 6



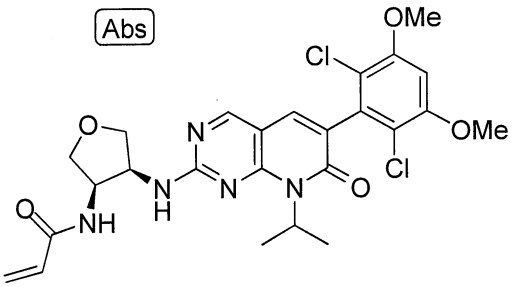
Tổ hợp Hợp chất trung gian 5 (200mg, 0,44mmol), DIPEA (85mg, 0,66mmol) và tert-butyl (3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-ylcarbamat từ Ví dụ 226 (107mg, 0,53mmol) trong NMP (10mL) và khuấy ở 85°C trong 2 giờ trong khí N_2. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột (1% MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (190mg, 73%). LCMS: 594,2$[M+1]^+$.

Bước 7: Hợp chất trung gian 7



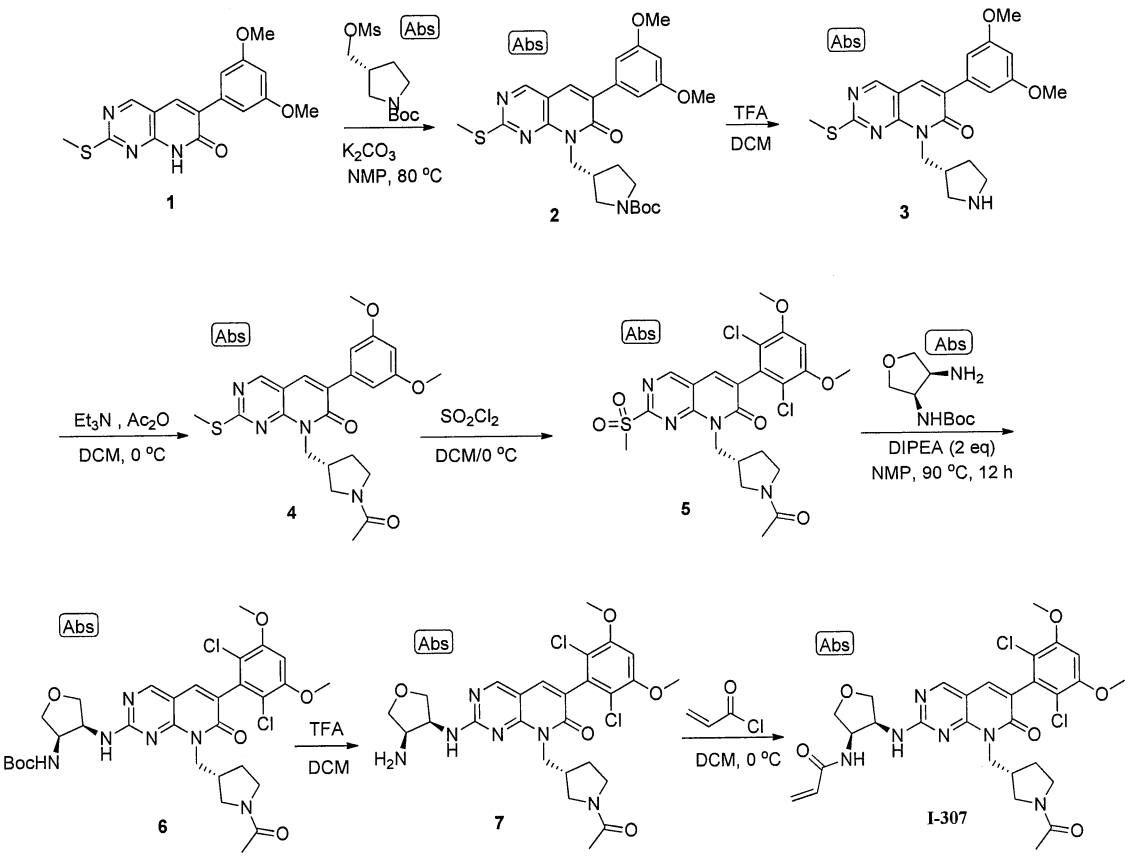
Việc khử bảo vệ Boc của Hợp chất trung gian 6 được thực hiện như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (170 mg). ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,05 (s, 3H), 3,62 -3,66 (m, 1H), 3,68 -3,77 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,12 (q, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H) ,5,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Bước 8: I-296

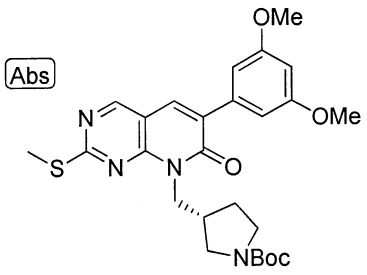


Việc acryloyl hoá Hợp chất trung gian 7 được thực hiện như được mô tả trước đây để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg, 46%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 548,3[M+1]$^+$. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ1,61 (d, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 6H) ,4,23 (dd, 2H), 4,78-4,93 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,29 (dd, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ví dụ 255: I-307



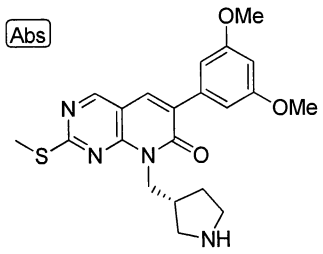
Bước 1: Hợp chất trung gian 2



Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 1 từ Ví dụ 251 (654mg, 1,99mmol), (R)-tert-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (832mg, 2,98mmol), và K_2CO_3 (550mg, 3,98mmol) trong NMP (20mL) đến 80°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 khan. Tinh chế phần còn lại

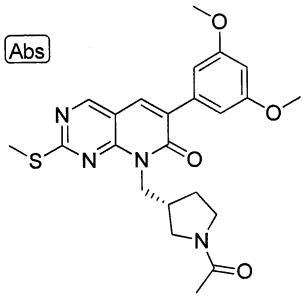
thu được qua sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH=120:1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (1,0g, 99%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 513,3 $[M+1]^+$.

Bước 2: Hợp chất trung gian 3



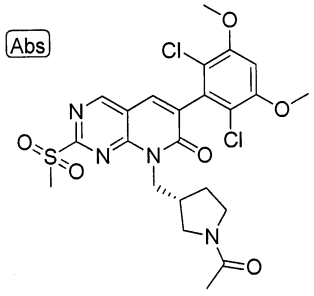
Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 2 (1,00g, 1,95mmol) và TFA (8mL) trong DCM (16mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 9, pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH:NH_4OH=300:10:4) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (600mg, 75%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 413,3 $[M+1]^+$.

Bước 3: Hợp chất trung gian 4



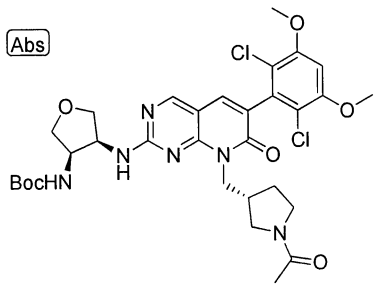
Thêm nhỏ giọt Ac_2O (178mg, 1,75mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 3 (600mg, 1,46mmol) và Et_3N (220mg, 2,18mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C. Cho phép khuấy hỗn hợp 0,5 giờ mà sau đó rửa bằng 1N·HCl, $NaHCO_3$ trong nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (600mg, 91%) là dầu màu vàng. LCMS: 455,3 $[M+1]^+$.

Bước 4: Hợp chất trung gian 5



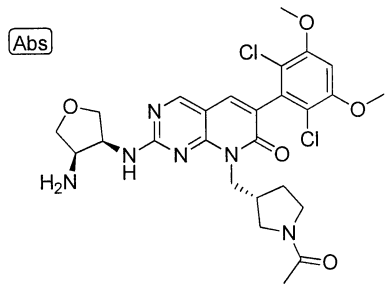
Thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 (148mg, 1,1mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (200mg, 0,44mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C, sau đó khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, làm ngừng bằng $NaHCO_3$ trong nước, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (270mg) là dầu màu vàng mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS: 677,3 $[M+1]^+$.

Bước 5: Hợp chất trung gian 6



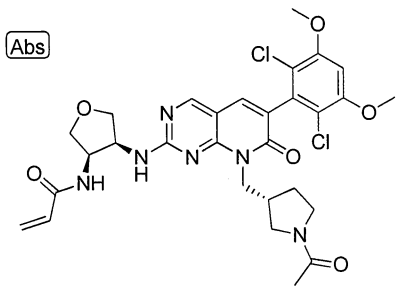
Gia nhiệt cho hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 5 (270mg, 0,48mmol), tert-butyl ((3R,4S)-4-aminotetrahyđrofuran-3-yl)carbamat (127mg, 0,63mmol), DIPEA (186mg, 1,44mmol) trong NMP (10mL) đến 80°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 khan. Tinh chế phần còn lại thu được qua sắc ký cột (DCM:MeOH=40:1) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (200mg, 61%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: Hợp chất trung gian 7



Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 6 (100mg, 0,15mmol) và TFA (2mL) trong DCM (4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và phần còn lại thu được được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo (giả định hiệu suất 100%). LCMS: 577,2 $[M+1]^+$.

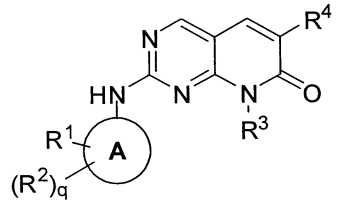
Bước 7: I-307



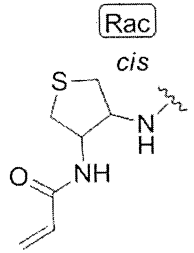
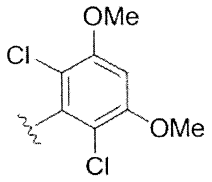
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (13mg, 0,15mmol) trong DCM khô (2mL) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 7 và DIPEA (194mg, 1,5mmol) trong DCM khô (20mL) trong bể nước muối lạnh. Cho phép khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút mà sau đó phân chia giữa DCM và H_2O. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và tinh chế sản phẩm thô qua prep-HPLC để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg) là chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+$: 631,2, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1,86-2,06 (m, 5H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,39-3,98 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,47-4,64 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 6,08-6,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

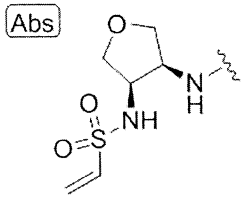
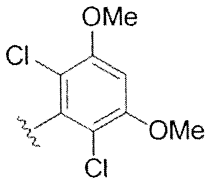
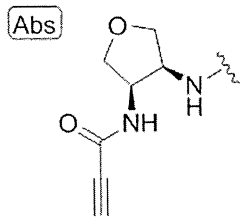
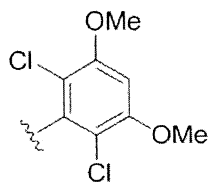
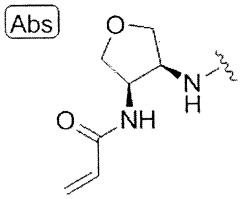
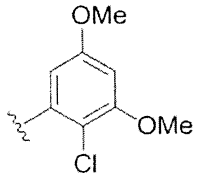
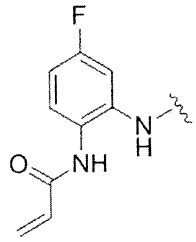
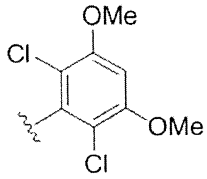
Ví dụ 256: Các hợp chất bổ sung

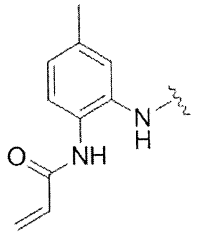
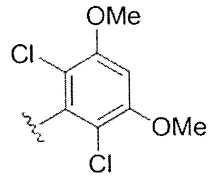
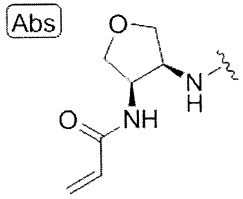
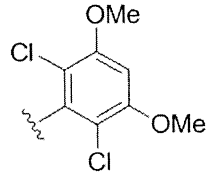
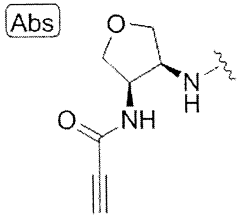
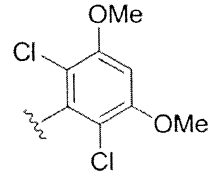
Các hợp chất được thể hiện dưới đây trong các bảng 7 và 8 được tổng hợp và được mô tả đặc điểm như được mô tả trong các ví dụ trước.

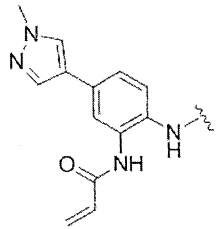
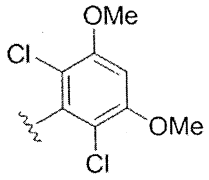
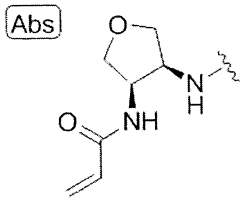
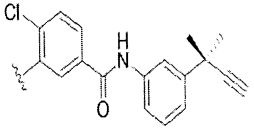
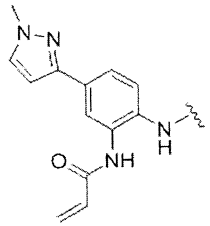
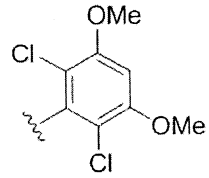


Bảng 7

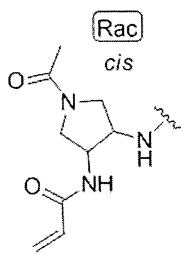
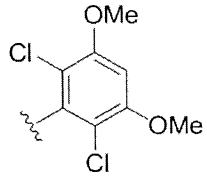
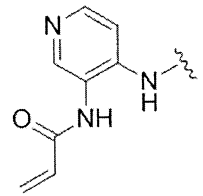
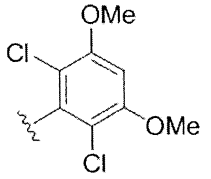
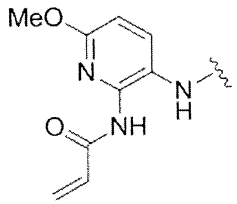
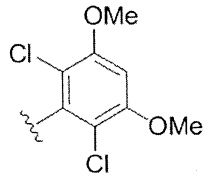
ID		R^3	R^4	^{1}HNMR
I-249				LCMS: 536,5 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,75-2,76 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,87-4,91 (m, 2H), 5,67-5,69 (m, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),8,47 (s, 1H),

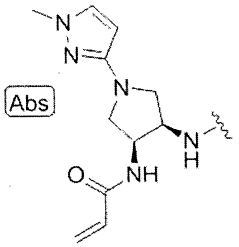
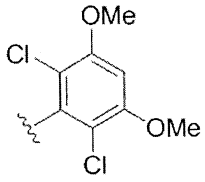
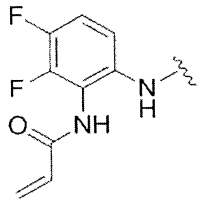
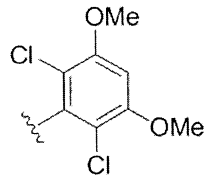
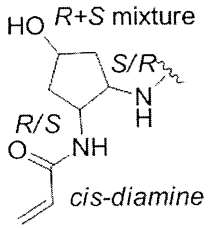
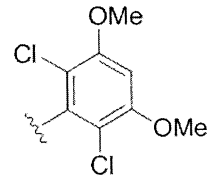
I-250				LCMS: 556,0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3,58-3,81 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,75-4,94 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H),
I-251				LCMS: 518,0 $[M+H]^+$,^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2,80 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (br, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),
I-254				LCMS: 486,5 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,80-4,93 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,21-6,41 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H),
I-260				LCMS:544,5 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,56 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,47-6,51(m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,83-7,88 (m,

				2H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H),
I-261				LCMS: 540,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,32 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,73-5,76 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,46-6,53(m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,78(s, 1H),
I-262				LCMS: 518,5 $[M+1]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz,CD_3OD): δ 1,71-1,84 (m, 3H), 1,95-2,22 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,57-4,68 (m, 2H), 5,49-5,51 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H),
I-263				LCMS: 516,0$[M+H]^+$,^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,60-1,82 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H),

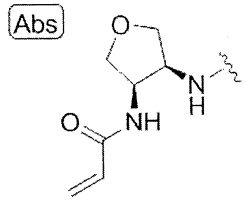
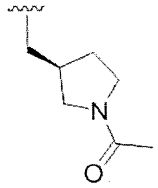
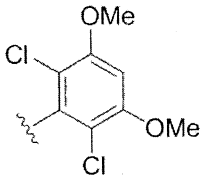
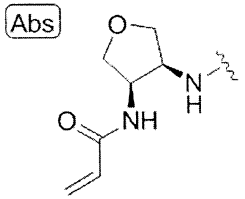
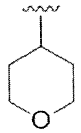
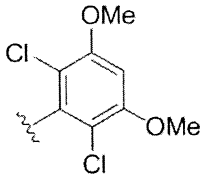
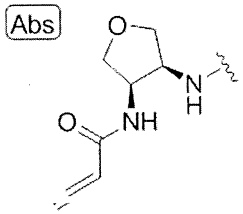
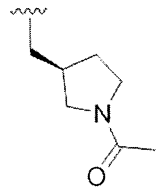
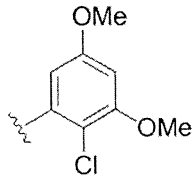
I-264				LCMS: 606,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,53(s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,87 (s, 1H),
I-266				LCMS: 612,6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ8,65 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 4H), 1,75 (s, 6H),
I-267				LCMS: 606,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,32(s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,34(s, 1H), 9,95 (s, 1H),

I-268				LCMS: 594,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,30 (s, 3H),
I-270				LCMS: 608,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,54 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,44 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,95 (s, 1H),
I-271				LCMS: 544,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,98 (t,1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,72 (s, 3H),
I-272				LCMS: 566,6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,68-0,77 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,97 (d,

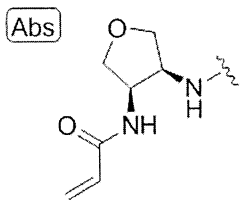
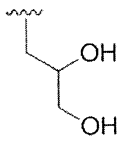
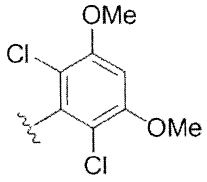
				1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,53 (s, 1H),
I-273				LCMS: 561,5 $[M+1]^+$, ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): δ 2,10 (s, 3H), 3,46-3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,76-4,91 (m, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,46 (s, 1H),
I-275				LCMS: 527,5 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,88 (d, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,56-6,61(m, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (br, 1H),
I-277				LCMS: 557,5$[M+1]^+$, ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,66 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,91 (d, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,21 (br, 1H), 8,52 (s, 1H),

I-280				LCMS: 599,5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H),
I-282				LCMS: 562,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43(m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,98 (s, 3H),
I-284				LCMS: 534,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,76-1,86 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 5,59 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 6,33-6,50 (m, 2H), 6,63 (s, 1H),7,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H),

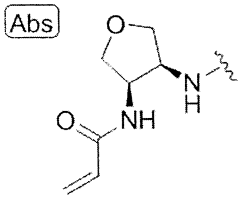
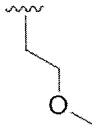
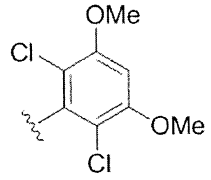
I-285				LCMS: 562,3 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,96 (s, 6H),
I-297	Abs			LCMS: 472,2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3,76-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,81-4,82 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,67 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,13 (br, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,62 (s,1H), 8,88 (br,1H), 13,68 (br, 1H),
I-298	Abs			LCMS: 590,2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): 1,74-1,80 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 7H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,63 (ddd, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),

I-299				LCMS: 631,3 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ1,91 (d, 6H), 2,70-2,93 (m, 1H), 3,23-3,94 (m, 13H), 4,02 (dd, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,51 (s, 1H),
I-300				LCMS: 590,1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,33-1,54 (m, 2H), 2,51-2,88 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 4H), 3,95-4,23 (m, 10H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,78-4,80 (m, 1H), 5,53-5,57 (m, 2H), 5,95-5,99 (m, 1H), 6,16-6,20 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,64 (s, 1H),
I-301				LCMS: 597,3 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2,06 (t, 5H), 2,81-3,06 (m, 1H), 3,42 (dd, 3H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (t, 4H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,52-6,58 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,61 (s, 1H),

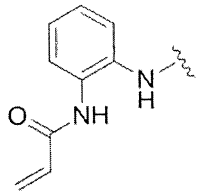
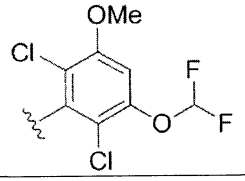
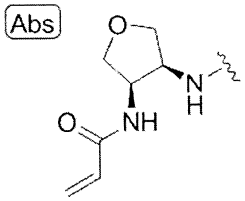
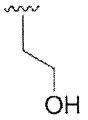
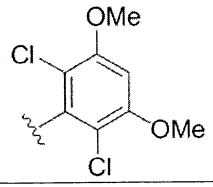
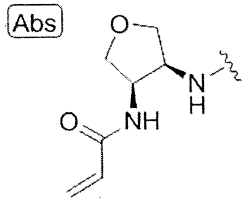
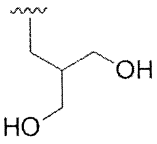
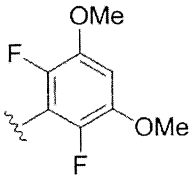
I-302	Rac *cis* 			LCMS: 580,5 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): δ 3,47-3,72 (m, 3H) 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,53 (s, 1H),
I-306	Abs 			LCMS: 500,3 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,41 (t, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 4,31-4,14 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 6,27 (d, 1H) , 6,47 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H),
I-308	Abs 			LCMS: 597,3 $[M+1]^+$, ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1,88-2,07 (m, 5H), 2,94-2,96 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,42-3,91 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,46-4,63(m, 2H), 4,85-4,89 (m, 2H), 5,57-5,60 (m, 1H), 6,09-6,13 (m, 2H), 6,54-6,55 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),

I-309				LCMS: 580,5 $[M+1]^+$, ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$): δ 3,47-3,72 (m, 3H) 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, Hz, 1H), 8,53 (s, 1H),

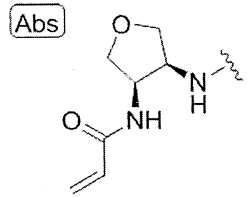
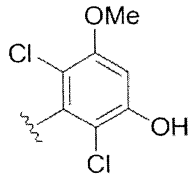
Bảng 8

ID		**R^3**	**R^4**	**^{1}H NMR**
I-295				LCMS: 564,4 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 – 4,07 (m, 10H), 4,07 - 4,29 (m, 2H), 4,37 – 4,94 (m, 4H), 5,49 – 5,70 (m, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,15 – 6,32 (m, 1H), 6,63 (d, 3H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),

I-291				LCMS: 534,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (td, 3H), 3,38 – 3,88 (m, 5H), 3,91 (d, 3H), 4,01 – 4,42 (m, 4H), 4,77 – 4,93 (m, 2H), 5,56 (dd, 1H), 5,96 – 6,07 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H),
I-287				LCMS: 554,4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 8,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,95-6,1 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,82-4,93 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H),
I-283				LCMS: 464,8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 – 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,06 – 4,39 (m, 2H), 4,68 – 4,98 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,03 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H),

I-289				LCMS: 562,0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 8,24 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,26-6,41 (m, 1H), 6,18-6,24 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H),
I-303				LCMS: 550,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,60 (s, 1H), 3,67 – 3,88 (m, 2H), 3,94 (m, 8H), 4,06 – 4,28 (m, 2H), 4,49 – 4,76 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,82 – 6,11 (m, 1H), 6,11 – 6,44 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),
I-305				LCMS: 608,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ ppm : 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,68 (t, 1H,), 6,33 (m, 2H), 6,21-6,25 (dd, 1H), 5,9-6,1 (m, 1H), 5,60-5,65 (dd, 1H), 4,97 (br s, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 1H),

I-304	Abs			LCMS: 552,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,07 (s, 7H), 3,89-3,86 (m, 1H) ppm,
I-310	Abs			LCMS: 608,3 $[M+H]^+$, ^1HNMR (400 MHz, CDCl3): 0,87 (m, 3H), 3,03-3,57 (m, 4H), 3,72-3,87 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,07 – 4,54 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 5,50 – 5,71 (m, 1H), 5,84 – 6,43 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,56 (s, 1H),
I-311	Rac cis			LCMS: 604,8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 6,19-6,08 (m, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 4H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,84-3,48 (m, 5H), 3,35 (d, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm,

I-312				LCMS: 506,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,09 – 8,07 (m, 1H), 7,89 – 7,49 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40 – 5,84 (m, 2H), 5,67 – 5,34 (m, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 2H), 4,25 – 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 3H),

Ví dụ 257: Thử nghiệm cải biến khối lượng protein

Protein nguyên vẹn AnFGFR4 (từ SignalChem (phương pháp trong bảng 9) hoặc Invitrogen (phương pháp b trong bảng 9), và hợp chất của sáng chế (lượng dư 10 lần của hợp chất so với protein) được ủ trong 60 phút. Sau khi ủ, pha loãng 5µL phân ước của mẫu bằng 15µL 0,2% TFA trước khi khử muối bằng cách sử dụng phương thức vi C4 ZipTip, mà được bổ sung một cách trực tiếp vào đích MALDI bằng cách sử dụng axit sinapinic làm nền khử hấp thụ (10mg/mL trong 0,1% TFA:Axetonitril 50:50, thể tích). Khối lượng trọng tâm của FGFR4 trong mẫu đối chứng được so với khối lượng trọng tâm của FGFR4 được ủ với hợp chất của sáng chế. Sự thay đổi khối lượng trọng tâm của FGFR4 được xử lý so với FGFR4 không được xử lý được chia theo trọng lượng phân tử của hợp chất của sáng chế. Sự tính toán này tạo ra tỷ lệ phần trăm protein được cải biến sau một giờ ủ. Thử nghiệm này xác nhận nếu đích FGFR4 được gắn kết cộng hoá trị với hợp chất thử nghiệm (nghĩa là, nếu khối lượng của protein được cải biến).

Ví dụ, để đánh giá sự cải biến khối lượng của FGFR4 bằng I-1, FGFR4 nguyên vẹn (Invitrogen, Cat. No.: P3054) được ủ đơn lẻ và với I-1 (lượng dư gấp 10 lần của I-1 so với protein). Sau 60 phút, pha loãng các mẫu protein và được tạo ra như được mô tả trên đây. Khối lượng trọng tâm của protein (m/z: 42761,7; được thể hiện trên Fig. 1, panen A) so với khối lượng trọng tâm của protein được xử lý (m/z: 43350,2; được thể hiện trên Fig.1, panen B). Sự thay đổi khối lượng trọng tâm của 589 Da (87%), cho biết sự cải biến hoàn toàn của FGFR4 bởi I-1. Các hợp chất khác cũng được thử nghiệm theo cách này. Các kết quả của các thử nghiệm này được mô tả trong bảng 9.

Các bảng 9, 10, và 11 thể hiện hoạt tính của các hợp chất lựa chọn của sáng chế trong các thử nghiệm FGFR khác nhau. Các số hợp chất trong các bảng 9, 10 và 11 tương ứng với các số hợp chất trên đây.

Các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "A" tạo ra $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$<100nM; các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "B" tạo ra $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ từ 101 đến 500nM; các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "C" tạo ra $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ từ 501 đến 999nM; các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "D" tạo ra $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$ >1000nM.

Các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "E" tạo ra sự cải biến khối lượng ≥70%; các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "F" tạo ra sự cải biến khối lượng từ 31 đến 69%; các hợp chất có hoạt tính được ký hiệu là "G" tạo ra sự cải biến khối lượng ≤30%.

Bảng 9: Bảng tổng kết của các dữ liệu cải biến khối lượng đối với hợp chất thử nghiệm

(Dữ liệu về các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xaaust để làm ví dụ tham chiếu)

Hợp chất	MS FGFR4	Phương pháp
I-1	E	a
I-2	E	a
I-3	F	a
I-5	E	a
I-7	F	a
I-8	F	a
I-9	F	a
I-10	G	a
I-11	F	a
I-12	E	a
I-13	E	a
I-14	E	a
I-15	E	a
I-17	E	a
I-19	E	a
I-20	F	a
I-21	F	a
I-23	E	a
I-24	E	a
I-25	E	a
I-26	E	a
I-28	F	a
I-30	F	a
I-31	E	a
I-32	F	a
I-33	F	a

Hợp chất	MS FGFR4	Phương pháp
I-34	E	a
I-35	E	a
I-36	F	a
I-38	E	a
I-42	F	a
I-43	E	b
I-44	E	b
I-45	F	b
I-46	G	a
I-47	E	a
I-48	E	a
I-49	E	a
I-50	E	a
I-52	F	a
I-54	F	a
I-55	F	a
I-57	F	a
I-58	F	a
I-64	E	b
I-66	G	b
I-69	E	b
I-82	F	b
I-83	E	b
I-117	E	b
I-155	E	a
I-179	E	a
I-180	F	a
I-181	E	a
I-232	G	a
I-233	G	a

Hợp chất	MS FGFR4	Phương pháp
I-236	G	a
I-237	G	a
I-238	G	a
I-241	E	a

Ví dụ 257: Phương thức thử nghiệm tổng thể để đánh giá hiệu lực kháng enzym FGFR4

Dung dịch gốc 10X FGFR4-WT (PR4380C hoặc P3054), (từ Invitrogen, Carlsbad, CA) tương ứng với phương pháp trong bảng 10, được tạo ra như được mô tả dưới đây. Theo cách khác, dung dịch gốc 10X FGFR4-WT (F01-11G), (SignalChem, Richmond, BC) tương ứng với phương pháp b trong bảng 10, được tạo ra như được mô tả dưới đây. Dung dịch chứa 1,4X ATP (AS001A) và 5X Tyr-Sox chất nền peptit được tiếp hợp (KNZ3101) được tạo ra trong 1X chất đệm phản ứng kinaza gồm có 20mM Tris, độ pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 5mM β-glyxerophosphat, 5% glycerol (10X dung dịch gốc, KB002A) và 0,2mM DTT (DS001A). 5µL FGFR4 được nhỏ giọt bằng pipet vào trong đĩa vi chuẩn bề mặt không gắn kết màu trắng 384 giếng Corning (#3574) (Corning, NY), chứa 0,5µL thể tích 100% DMSO. Hợp chất được pha loãng theo dãy được tạo ra trên Tecan EVO100. Lần thêm thứ hai của 10µl chất nền Tyr-Sox FGFR4 được bổ sung vào mỗi giếng và phản ứng kinaza được bắt đầu với việc thêm 35µL 1,4x ATP. Kiểm tra phản ứng mỗi 71 giây trong 240 phút ở $\lambda_{ex}360/\lambda_{em}485$ trong bộ đọc đĩa Synergy từ BioTek (Winooski, VT). Khi kết húc mỗi thử nghiệm, đường cong tiến triển từ mỗi giếng được thử nghiệm đối với thống kê động học phản ứng tuyến tính và fit (R^2, 95% khoảng thời gian thực, tổng góc vuông tuyệt đối). Tốc độ khởi đầu (0 phút đến khoảng 60 phút) từ mỗi phản ứng được xác định từ độ nghiêng của biểu đồ của các đơn vị huỳnh quang tương đối đối lại thời gian (giây) và sau đó tạo biểu đồ đối với nồng độ chất ức chế để đánh giá IC_{50} từ log[chất ức chế] đối lại đáp ứng (mô hình dốc thay đổi trong lăng kính GraphPad từ phần mềm GraphPad (San Diego, CA)).

Phương pháp:

a) [FGFR4-WT] = 10nM, [ATP] = 300uM, [Y10-Sox] = 10uM (ATP K_{Mapp} khoảng 300uM),

b) [FGFR4-WT] = 2,5nM, [ATP] = 250uM, [Y10-Sox] = 10uM (ATP K_{Mapp} khoảng 250uM),

tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/omnia_kinase_assay_man.pdf

Kết quả của các thử nghiệm này, được báo cáo như $IC_{50,}$ thể hiện khả năng của hợp chất của sáng chế ức chế hoạt tính enzym FGFR và được mô tả trong bảng 10. Dữ liệu về các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xuất để làm ví dụ tham chiếu.

Bảng 10: Bảng tổng kết các dữ liệu enzym đối với các hợp chất thử nghiệm

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-1	A	a
I-2	A	b
I-3	A	b
I-5	A	a
I-6	C	b
I-7	C	b
I-8	A	b
I-9	A	b
I-10	D	b
I-11	C	b
I-12	B	b
I-13	B	b
I-14	A	b
I-15	A	b
I-17	A	a
I-18	D	b
I-19	B	a
I-20	A	b
I-21	A	a
I-22	C	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-23	A	b
I-24	A	b
I-25	B	b
I-26	A	b
I-27	A	a
I-28	A	a
I-29	B	a
I-30	A	a
I-31	A	a
I-32	A	a
I-34	A	a
I-35	A	a
I-36	A	a
I-37	B	a
I-38	C	a
I-39	D	a
I-40	A	a
I-41	A	a
I-42	A	a
I-43	A	a
I-44	A	a
I-45	D	a
I-46	D	a
I-47	A	a
I-48	A	a
I-49	A	a
I-50	A	a
I-51	D	a
I-52	C	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-53	A	a
I-54	A	a
I-55	A	a
I-56	A	a
I-57	A	a
I-58	A	a
I-59	A	a
I-60	A	a
I-61	A	a
I-62	A	a
I-63	A	a
I-64	A	a
I-65	A	a
I-66	D	a
I-67	A	a
I-68	B	a
I-69	A	a
I-70	A	a
I-73	B	a
I-74	A	a
I-75	A	a
I-76	C	a
I-77	A	a
I-78	A	a
I-79	B	a
I-80	B	a
I-81	B	a
I-82	A	a
I-83	B	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-84	C	a
I-85	A	a
I-86	A	a
I-87	A	a
I-88	A	a
I-89	A	a
I-90	A	a
I-91	A	a
I-92	A	a
I-93	D	a
I-94	D	a
I-95	A	a
I-96	D	a
I-97	A	a
I-98	A	a
I-99	A	a
I-100	A	a
I-101	B	a
I-102	A	a
I-103	A	a
I-104	A	a
I-105	B	a
I-106	B	a
I-107	D	a
I-108	A	a
I-109	A	a
I-110	A	a
I-111	C	a
I-112	A	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-113	A	a
I-114	A	a
I-115	B	a
I-116	A	a
I-117	A	a
I-118	D	a
I-119	D	a
I-120	D	a
I-121	A	a
I-122	B	a
I-123	A	a
I-124	A	a
I-125	B	a
I-126	A	a
I-127	A	a
I-128	B	a
I-129	A	a
I-130	A	a
I-131	A	a
I-132	A	a
I-133	A	a
I-134	A	a
I-135	A	a
I-136	A	a
I-137	A	a
I-138	B	a
I-139	A	a
I-140	B	a
I-141	A	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-142	A	a
I-143	A	a
I-144	A	a
I-145	A	a
I-146	A	a
I-147	A	a
I-148	A	a
I-149	A	a
I-150	A	a
I-151	A	a
I-152	A	a
I-153	A	a
I-154	B	a
I-155	A	a
I-181	A	b
I-185	D	a
I-186	A	a
I-196	A	a
I-198	A	a
I-200	A	a
I-201	A	a
I-202	A	a
I-204	A	a
I-205	B	a
I-206	A	a
I-207	D	a
I-208	C	a
I-209	D	a
I-210	A	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-211	A	a
I-212	A	a
I-213	A	a
I-214	A	a
I-215	A	a
I-216	A	a
I-217	A	a
I-218	D	a
I-219	B	a
I-220	D	a
I-221	D	a
I-222	D	a
I-223	A	a
I-228	B	a
I-232	A	b
I-233	A	b
I-234	B	b
I-235	B	b
I-236	B	b
I-237	B	a
I-238	A	a
I-241	A	a
I-240	D	a
I-242	A	a
I-243	A	a
I-244	A	a
I-245	A	a
I-246	B	a
I-247	B	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-248	A	a
I-249	A	a
I-250	A	a
I-251	A	a
I-252	A	a
I-253	A	a
I-254	A	a
I-255	C	a
I-256	A	a
I-257	A	a
I-258	A	a
I-259	A	a
I-260	A	a
I-261	A	a
I-262	A	a
I-263	A	a
I-264	A	a
I-265	A	a
I-266	A	a
I-267	A	a
I-268	A	a
I-269	A	a
I-270	A	a
I-271	A	a
I-272	A	a
I-273	A	a
I-274	A	a
I-275	A	a
I-276	A	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-277	A	a
I-278	A	a
I-279	A	a
I-280	A	a
I-281	A	a
I-282	A	a
I-283	C	a
I-284	A	a
I-285	A	a
I-286	A	a
I-287	A	a
I-288	A	a
I-289	A	a
I-290	A	a
I-291	A	a
I-292	A	a
I-293	B	a
I-294	A	a
I-295	A	a
I-296	A	a
I-297	A	a
I-298	A	a
I-299	A	a
I-300	A	a
I-301	A	a
I-302	A	a
I-303	A	a
I-304	A	a
I-305	A	a

Hợp chất	FGFR4 IC_{50} (nM)	Phương pháp
I-306	A	a
I-307	A	a
I-308	A	a
I-309	A	a

Ví dụ 258: Tạo tín hiệu FGFR4

Chuẩn bị tế bào: tế bào MDA-MB-453 (bệnh ung thư biểu mô vú) và Huh7 (bệnh ung thư biểu mô tế bào gan) được sử dụng. Tế bào Huh7 được sinh trưởng trong DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) được bổ sung với 10% FBS (Invitrogen) và 1% Penixilin-Streptomyxin (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Tế bào MDA-MB-453 được sinh trưởng trong RPMI 1640 đầu đủ (Invitrogen), được bổ sung với 10% FBS và 1% P/S. Tất cả tế bào được duy trì và được nhân giống như môi trường nuôi cấy lớp đơn ở 37°C trong lò ủ độ ẩm 5% CO_2.

Đối với các thử nghiệm MSD và ELISA, tổng số kháng thể FGFR4 thu được từ R&D Systems (Minneapolis, MN) và được sử dụng ở 1:500. Đối với thử nghiệm thấm tách miễn dịch (thấm tách Western), tổng kháng thể FGFR4 thu được từ Santa Cruz (Santa Cruz, CA) và được sử dụng ở 1:1000. Kháng thể Phospho-FGFR thu được từ Cell Signaling (Danvers, MA) hoặc R&D Systems và được sử dụng ở 1:1000. Kháng thể phopho-FGFR từ Cell Signaling được sử dụng cho thấm tách miễn dịch, trong khi kháng thể phopho-FGFR từ R&D được sử dụng cho thử nghiệm MSD và ELISA. Kháng thể thứ cấp được sử dụng ở 1:10.000. Kháng thể dê kháng chuột IgG IRDye 800CW thu được từ LiCor Biosciences (Lincoln, NE) và dê kháng thỏ IgG Alexa Fluor 680 thu được từ Invitrogen. Kháng thể kháng Sulfo-tag thỏ và kháng streptavidin Sulfo-tag thu được từ Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD), và lần lượt được sử dụng ở 1:1000 và 1:5000.

Thấm tách miễn dịch (thấm tách Western, WB) – Phương pháp A (chỉ đối với MDA-MB-453)

Để tạo tín hiệu tế bào MDA-MB-453, tế bào được sinh trưởng trong đĩa 96 giếng poly-D-lysin (BD Bioscience, San Jose, CA) đến hợp dòng 90% và sau đó ủ trong môi

trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong từ 16 đến 18 giờ. Sau đó, xử lý tế bào bằng 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 hoặc 0,005μM hợp chất thử nghiệm trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong 1 giờ. Sau khi xử lý, rửa tế bào bằng PBS lạnh (Invitrogen) và làm tan ngay sau đó bằng cách đông lạnh/tan đông 3 x trong 32μL chất đệm chiết tế bào lạnh (Invitrogen) mà được bổ sung với chất ức chế proteaza đầy đủ (Roche, Indianapolis, IN) và chất ức chế PhosphoSTOP (Roche) phosphataza.

Nồng độ MDA-MB-453 protein được xác định bằng thử nghiệm BCA (Pierce, Rockford, IL). Mẫu gồm từ 50 đến 100μg mỗi dịch tan được tách bằng gradient từ 4 đến 12% (SDS-PAGE (Invitrogen)), chuyển vào màng nitroxenluloza (Biorad, Hercules, CA), và tạo dò với kháng thể đặc hiệu. Các tín hiệu phospho-protein được định lượng bằng cách sử dụng Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences).

Để đánh giá việc tạo tín hiệu phospho-FGFR, các tấm tách được tạo đầu dò với kháng thể kháng Phospho-FGFR (Y653/Y654) và tổng kháng thể kháng FGFR. Tín hiệu phospho-FGFR được bình thường hoá đến tổng biểu hiện FGFR đối với mỗi mẫu. Các kết quả cho biết là % đối chứng DMSO. Kết quả được bình thường hoá được khớp bằng cách sử dụng chương trình phân tích đường cong sigma (Graph Pad Prism version 5) với độ ngương Hill thay đổi để xác định trị số EC_{50}. Các kết quả được đưa ra trong bảng 11, trong cột có tiêu đề "Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)".

Thử nghiệm thang trung gian (MSD) – Phương pháp B (đối với MDA-MB-453 và Huh7)

Tế bào MDA-MB-453 và Huh7 được sinh trưởng trong đĩa 96 giếng poly-D-lysin (BD Bioscience, San Jose, CA) đến sự hợp dòng 90%. Sau đó, ủ tế bào trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong từ 16 đến 18 giờ và sau đó xử lý bằng 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 hoặc 0,007μM hợp chất thử nghiệm trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong 1 giờ. Sau khi xử lý, rửa tế bào bằng PBS lạnh (Invitrogen), và làm tan ngay bằng đông lạnh/tan băng 3X trong 32μL chất đệm chiết tế bào lạnh (Invitrogen), mà được bổ sung với chất ức chế proteaza đầy đủ (Roche) và chất ức chế PhosphoSTOP (Roche) phosphataza.

Đĩa MSD (Meso Scale Discovery) được bao phủ bằng tổng kháng thể FGFR-4 qua đêm ở 4°C. Thêm dịch tan (25μL) vào đĩa MSD qua đêm ở 4°C. Tín hiệu MSD thu được bằng cách ủ với kháng thể phospho-FGFR (R&D Systems) và kháng thể kháng thỏ sulfo-tag (Meso Scale), trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các kết quả được thể hiện như % đối chứng DMSO. Các dữ liệu được khớp bằng cách sử dụng chương trình phân tích đường

cong sigma (Graph Pad Prism version 5) với độ nghiêng Hill thay đổi để xác định trị số EC_{50}. Các kết quả được nêu trong bảng 11, trong cột có tiêu đề "Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)".

ELISA-Phương pháp C (chỉ đối với MDA-MB-453)

Tế bào MDA-MB-453 được sinh trưởng trong đĩa 96 giếng poly-D-lysin (BD Bioscience, San Jose, CA) đến hợp dòng 90%. Sau đó, ủ tế bào trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong từ 16 đến 18 giờ. Sau đó, xử lý tế bào MDA-MB-453 bằng 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 hoặc 0,007μM hợp chất thử nghiệm trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) trong 1 giờ. Sau khi xử lý, rửa tế bào MDA-MB-453 bằng PBS lạnh (Invitrogen) và làm tan ngay bằng đông lạnh/tan đông 3X trong 32μL chất đệm chiết tế bào lạnh (Invitrogen), mà được bổ sung với chất ức chế proteaza đầy đủ (Roche) và chất ức chế PhosphoSTOP (Roche) phosphataza.

Đĩa miễn dịch Nunc (96 giếng; Sigma, St. Louis, MO) được bao phủ bằng tổng kháng thể FGFR-4 qua đêm ở 4°C. Thêm dịch tan (25μL) vào đĩa trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm kháng thể phát hiện phospho-FGFR (100μL) vào mỗi giếng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo kháng thể dê kháng thỏ HRP (100μL) trong 45 phút. Các kết quả cho biết là % đối chứng DMSO. Các dữ liệu được fit bằng cách sử dụng chương trình phân tích đường cong sigma (Graph Pad Prism version 5) với độ nghiêng Hill thay đổi để xác định trị số EC_{50}.

Kết quả của các thử nghiệm thể hiện khả năng của hợp chất của sáng chế ức chế việc tạo tín hiệu phosphor của FGFR4 trong tế bào. Kết quả được mô tả trong bảng 11 trong cột có tiêu đề "Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)". Các kết quả của tế bào MDA-MB-453 nằm dưới tiêu đề "pFGFR4 (MDA)" và kết quả Huh7 nằm dưới tiêu đề "pFGFR4 (Huh)"

Ví dụ 259: Sự tăng sinh tế bào

Tế bào MDA-MB-453 và Huh7 được bọc trong môi trường sinh trưởng thích hợp được bổ sung với 5% FBS và 1% P/S trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng (Corning), như được nêu trong bảng 11. Đối với tế bào MDA-MB-453 và Huh7, mật độ khởi đầu bằng 5000 tế bào/giếng. Cho phép tế bào lắng xuống trong 4 giờ và sau đó xử lý bằng 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 hoặc 0,005μM hợp chất thử nghiệm trong 96 giờ đối với MDA-MB-453 và 120 giờ đối với tế bào Huh7. Khả năng sống của tế bào được xác định bởi CellTiter Glo (Promega, Madison, WI) và kết quả được chuyển hoá thành số lượng tế bào bằng cách sử

dụng đường cong tiêu chuẩn. Các trị số ức chế sinh trưởng (GI_{50}) được xác định bằng lăng kính đệm biểu đồ.

Kết quả của các thử nghiệm này thể hiện khả năng của hợp chất ức chế sự sinh trưởng của tế bào trong dòng tế bào phụ thuộc FGFR và được mô tả trong bảng 11, trong cột có tiêu đề "Sự tăng sinh tế bào GI_{50} (nM)". Các kết quả tế bào MDA-MB-453 nằm trong tiêu đề "MDA" và các kết quả của tế bào Huh7 nằm trong tiêu đề "Huh."

Ví dụ 260: Thử nghiệm chiếm giữ đích

Để đánh giá FGFR4 protein tự do, đầu dò cộng hoá trị được biotinyl hoá được sử dụng. Như được mô tả trong Ví dụ 235, Phương pháp B, tế bào MDA-MB-453 được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm, rửa và làm tan. Mỗi dịch tan (25µL) được bổ sung vào đĩa 96 giếng và 2µM đầu dò cộng hoá trị được biotinyl hoá (I-127) được bổ sung vào. Phản ứng được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chuyển mẫu và hỗn hợp đầu dò vào đĩa MSD được bao ngoài FGFR4 trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các tín hiệu MSD thu được với kháng thể kháng streptavidin Sulfo-tag (Meso Scale) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các kết quả cho biết % đối chứng DMSO. Các dữ liệu được fit bằng cách sử dụng chương trình phân tích đường cong sigma (Graph Pad Prism version 5) với độ nghiêng Hill thay đổi để xác định trị số EC_{50}.

Kết quả của các thử nghiệm này thể hiện khả năng của hợp chất của sáng chế cải biến cộng hoá trị FGFR4 trong tế bào MDA-MB-453 bằng cách xác định lượng FGFR4 protein tự do. Nếu hợp chất cải biến cộng hoá trị một cách hoàn toàn (100%) FGFR4 không có FGFR4 tự do là sẵn có đối với sự cải biến cộng hoá bằng đầu dò được biotinyl hoá và tiếp theo gắn kết với streptavidin và phát hiện. Các kết quả được mô tả trong bảng 11, trong cột có tiêu đề "EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4". Dữ liệu về các hợp chất không được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ được đề xuất để làm ví dụ tham chiếu.

Bảng 11: Bảng tổng kết dữ liệu tế bào đối với hợp chất thử nghiệm

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-1	A	A	A	B	A	B
I-2	A		A	B		A
I-3	A		A	A	A	C
I-5	B	B	C	D	B	B
I-6	B	B	A	B		B
I-7	C					B
I-8	A	B	A	B	B	B
I-9	A	B	A	C	A	B
I-10	D					B
I-11	D					B
I-12	A		B		B	B
I-13	B	B	B	D	B	B
I-14	B					B
I-15	A		A		B	B
I-17	A		B		B	B
I-18	D					B
I-19	B	B	B	C	C	B
I-20	A		A		B	B
I-21	A	A	B	C	B	B
I-22	D					B
I-23	A		A			B
I-24	A		A			B
I-25	A	B	A	C	B	B
I-26	A	A	A	A	A	B

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-28	A					B
I-30	B					B
I-31	B		B			B
I-32	A		C			B
I-33	B	D		D		B
I-34	A		C			B
I-35	B		B	C	B	B
I-36	B	B		D		B
I-38	D					B
I-40	D					B
I-41	B	B		D		B
I-42	B	A		D		B
I-43	C	D		B		B
I-44	A	A	B	D	B	B
I-45	D					B
I-46	D					B
I-47	B	C		D		B
I-48	B	B	C	D		B
I-49	C					B
I-50	B	B		D		B
I-52	D					B
I-54	B					B
I-55	A		B	B	B	B
I-56	A					B
I-57	A					B
I-58	B					B
I-59	B	B	C	D	B	B

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-60	B					B
I-61	B	B	B	C	B	B
I-62	A					B
I-63	B	A	B	B	B	B
I-64	B	B	B	D		B
I-65	B					B
I-66	D					B
I-67	A		C			B
I-68	B	C	D	D		B
I-69	A	B	B	C		B
I-70	B					B
I-73	B					B
I-74	A					B
I-75	A		B			B
I-76	C	D		D		B
I-77	A		B			B
I-78	B		B			B
I-79	B	C				B
I-80	B	D		D		B
I-81	C	D		D		B
I-82	A		A			B
I-83	B	B	C	D		B
I-84	B					B
I-85	A		A	B		B
I-86	A		A			B
I-87	A	A	A	B		B
I-88	B	B	C	D		B

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-89	B					B
I-90	B		B			B
I-91	A		A			B
I-92	B		B			B
I-93	D					B
I-94	D					B
I-95	B	B	B	C	B	B
I-96	D					B
I-97	B	B	B	D		B
I-98	A	A	B	D		B
I-99	B	B	B	D		B
I-100	A	A	B	C		B
I-101	B					B
I-102	B	A		D		B
I-103	A		A	B		B
I-104	A	A	A	B		B
I-105	B	B		C		B
I-106	B	B		D		B
I-107	C	D		D		B
I-108	A		B			B
I-109	A		A			B
I-110	A	A	B	C		B
I-111	C	D		D		B
I-112	B					B
I-113	B	B		C		B
I-114	B	B	B	B	B	B
I-115	B	B		D		B

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-116	A	A	A	B		B
I-117	A	A		B		B
I-118	D					B
I-119	D					B
I-120	D					B
I-121	A	A	B	C		B
I-122	B					B
I-123	A					B
I-124	A	A	A	B		B
I-125	C	D		D		B
I-126	A	A	A	B	A	B
I-127	B	B		D		B
I-128	D					B
I-129	B					B
I-130	A					B
I-131	A	A	A	B		B
I-132	B	B		D		B
I-133	A	A	A	B		B
I-134	A		A		A	B
I-135	A		A			B
I-136	A		A			B
I-137	B	B		C		B
I-138	B	B		D		B
I-139	B	B		C		B
I-140	B	B		C		B
I-141	A					B
I-142	B					B

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-143	B	B				B
I-144	A					B
I-145	A					B
I-146	B	B		D		B
I-147	A					B
I-148	A					B
I-149	A			A		B
I-150	A					B
I-151	C	D		D		B
I-152	A					B
I-153	A	A		B		B
I-154	B	D		D		B
I-155	B	D				B
I-179	A		B	B		A
I-180	A					C
I-181	A					B
I-185	B	D		D		B
I-186	A	A		A		B
I-198		A		B		
I-200		B				
I-201		B		C		
I-204		A				
I-205		B				
I-206		A		A		
I-207		D				
I-208		D				
I-209		D				

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-210		A		B		
I-211		A		A		
I-212		A		A		
I-213		A		A		
I-214		B		B		
I-215		A		B		
I-216		B		B		
I-217		A		A		
I-218		D				
I-219		C				
I-220		D				
I-221		D				
I-223		A		B		
I-228		B		B		
I-232	A					A
I-233	A					A
I-234	B		D		D	A
I-235	C					B
I-236	B				D	B
I-237	B					B
I-238	A	A		A		B
I-241	A	A	A	A	A	B
I-240		D		D		
I-242		A		A		
I-243		A				
I-244		A				
I-245		A				

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-246		B				
I-247		A				
I-248		A		A		
I-249		A				
I-250		A				
I-251		A				
I-252		A				
I-253		A				
I-254		A		B		
I-255		C				
I-256		A				
I-257		A		B		
I-258		A				
I-259		A		B		
I-260		A				
I-261		A				
I-262		A	B	B		
I-263		A				
I-264		A				
I-265		A				
I-266		B				
I-267		A				
I-268		A				
I-269		A	A	B		
I-270		A	A	B		
I-271		A				
I-272		A	A	B		

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-273		A		C		
I-274		A				
I-275		A	A	B		
I-276		A	A	B		
I-277		A	B	D		
I-278		A				
I-279		A	A	A		
I-280		A	A	A		
I-281		A	B	A		
I-282		B				
I-283		B				
I-284		B				
I-285		A	A	A		
I-286		A				
I-287		A				
I-288		A				
I-289		A	A	C		
I-290		A		A		
I-291		A		A		
I-292		A		A		
I-293		B				
I-294		A		B		
I-295		A		A		
I-296		A				
I-297		B				
I-298		A		A		
I-299		A		B		

Hợp chất	Tạo tín hiệu EC_{50} (nM)		Sự tăng sinh tế bào đối với GI_{50} (nM)		EC_{50} (nM) chiếm giữ FGFR4	Phương pháp tạo tín hiệu xác định EC_{50}
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		MDA
I-300		A				
I-301		A		A		
I-302		A		B		
I-303		A		B		
I-304		A				
I-305		A				
I-306		A				
I-307		A		B		
I-308		A		B		
I-309		A		B		

Ví dụ 261: Thử nghiệm rửa sạch

Tế bào MDA-MB-453 được bọc trong môi trường sinh trưởng thích hợp được bổ sung với 10% FBS và 1% P/S, đến 90% hợp dòng trong đĩa nuôi cấy mô 12 hoặc 96 giếng. Cho phép tế bào lắng xuống trong 4 giờ và sau đó duy trì trong môi trường ít huyết thanh (0,1% FBS) qua đêm.

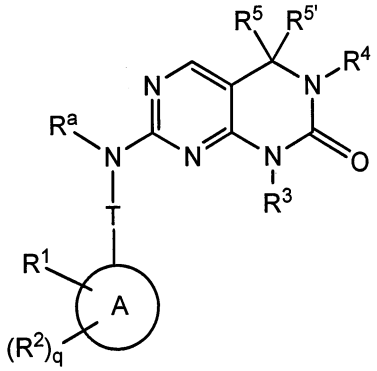
Buổi sáng tiếp theo, môi trường được loại bỏ và xử lý tế bào bằng từ 1000 đến 2000nM hợp chất thử nghiệm trong môi trường ít huyết thanh trong 1 giờ. Rửa tế bào mà không cần hợp chất thử nghiệm (3X) bằng PBS (Invitrogen). Làm tan ngay một nhóm tế bào như được nêu trên đây như thời điểm 0 giờ. Ủ tế bào còn lại bằng môi trường sinh trưởng đầy đủ thích hợp (từ 10 đến 20% FBS) trong 1, 2, 4, 8, 16 (trong một số trường hợp) và 24 giờ. Đối chứng DMSO (0,5%) được gom tại tất cả các thời điểm.

Các dữ liệu đại diện được thể hiện trên các Fig.2 và Fig.3. Các dữ liệu trên Fig.2 thể hiện rằng hợp chất đại diện, I-69, tạo ra sự ức chế kéo dài phosphoryl hoá của FGFR4 được đánh giá bằng việc phát hiện FGFR4 được phosphoryl hoá (pFGFR4) sau khi rửa tế bào.

Biểu đồ trên Fig.2 thể hiện rằng sự ức chế pFGFR4 là phù hợp với tốc độ tổng hợp lại của FGFR4 trong tế bào được thử nghiệm (T1/2 khoảng từ 4 đến 8 giờ). Dữ liệu trên Fig.3 so sánh khoảng thời gian tác dụng của việc cải biến cộng hoá trị (thuận nghịch) hợp chất, I-1, và việc cải biến không cộng hoá trị tương ứng của nó (thuận nghịch) thể tương tự, I-234.I-1 mà cải biến cộng hoá trị FGFR4 có khoảng thời gian tác dụng kéo dài phù hợp với tốc độ tổng hợp lại của FGFR4 trong tế bào trong khi I-234 không thể hiện khoảng thời gian tác dụng kéo dài sau khi rửa.

Yêu cầu bảo hộ

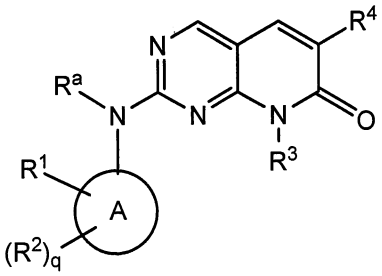
1. Hợp chất có công thức I-a:



I-a

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

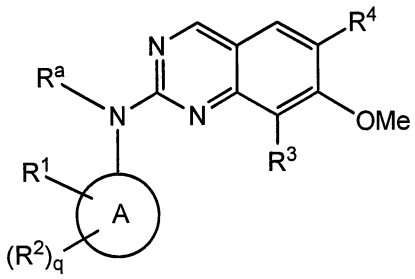
hợp chất có công thức I-h:



I-h

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

hợp chất có công thức I-k:



I-k

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

vòng A là nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân vòng đôi bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 7 đến 10 cạnh, hoặc nhân aryl;

mỗi R độc lập là hyđro hoặc nhóm được thế tuỳ ý được chọn từ vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh; hoặc

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân heteroaryl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

R^1 là nhóm đầu nổ -L-Y; trong đó R^1 được gắn vào nguyên tử liền kề với nguyên tử mà ở đó T được gắn vào; trong đó:

(a) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L được thay thế tùy ý và độc lập bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, -C(O)O-, xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hyđro, vòng béo có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 3 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^e; hoặc

(b) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bởi -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2, -SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc -C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L độc lập và tùy ý được thế bằng xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN; hoặc

(c) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai, trong đó L có ít nhất một liên kết đôi alkylidenyl và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc -C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tùy ý được thế bằng xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 3 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^e; hoặc

(d) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, có từ 2 đến 8 cacbon, hóa trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba và một hoặc hai nhóm metylen bổ sung của L tùy ý và độc lập được thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-; và

Y là hydro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 3 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^e;

và

mỗi R^e độc lập được chọn từ -Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhóm dời chuyển thích

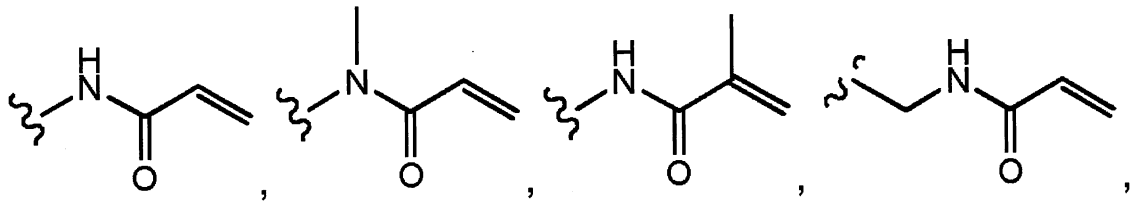
hợp được chọn từ alkoxy, sulphonyloxy, alkylsulphonyloxy tùy ý được thế, alkenylsulfonyloxy tùy ý được thế, arylsulfonyloxy tùy ý được thế, axyl, hoặc diazoni, trong đó:

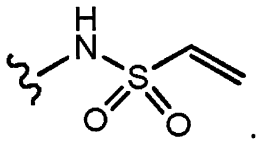
Q là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, có từ 1 đến 6 cacbon, hóa trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tùy ý và độc lập được thế bằng -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, $-SO_2$-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, $-N(R)SO_2$-, hoặc $-SO_2N(R)$-; và

mỗi Z độc lập là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN;

hoặc

trong đó R^1 được chọn từ:



và  ; và

mỗi R^2 độc lập là -R, halogen, -haloalkyl, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R-, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, hoặc $-N(R)_2$;

R^3 là hydro, C_{2-6} alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, oxo, -OR', hoặc $-C(O)O(C_{1-6}$ alkyl);

W không có mặt hoặc là mạch C_{1-3} alkylen hóa trị hai tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R" và trong đó một đơn vị metylen của W tùy ý được thế bằng -O-, -S-, hoặc -NR';

mỗi R' độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R" độc lập là halogen hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, -CN, oxo, hoặc -OR';

Cy là phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc nhân vòng đơn có từ 3 đến 7 cạnh hoặc nhân vòng đôi có 5 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, trong đó Cy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^x;

mỗi R^x độc lập là H, -CN, oxo, $-NH_2$, C_{1-6} alkyl, halogen, -OR', $-N(R')_2$, $-NHC(O)(C_{1-6}$ alkyl), $-C(O)N(R')_2$, $-C(O)O(C_{1-6}$ alkyl), $-NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl), hoặc $–SO_2N(R')_2$;

hoặc R^3 không có mặt nếu không được cho phép bởi hóa trị;

R^4 là hydro hoặc nhóm được thế tùy ý được chọn từ vòng béo có 1 đến 6 cacbon, phenyl, nhân vòng cacbon có 3 đến 8 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần mà tùy ý được tạo cầu, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân aryl bão hòa hoặc không bão hòa một phần vòng đôi có từ 7 đến 10 cạnh, mà tuỳ ý được tạo cầu;

mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là –R, halogen, –OR, –SR, –CN, $–NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, hoặc $–N(R)_2$;

R^a là hyđro hoặc nhóm béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý;

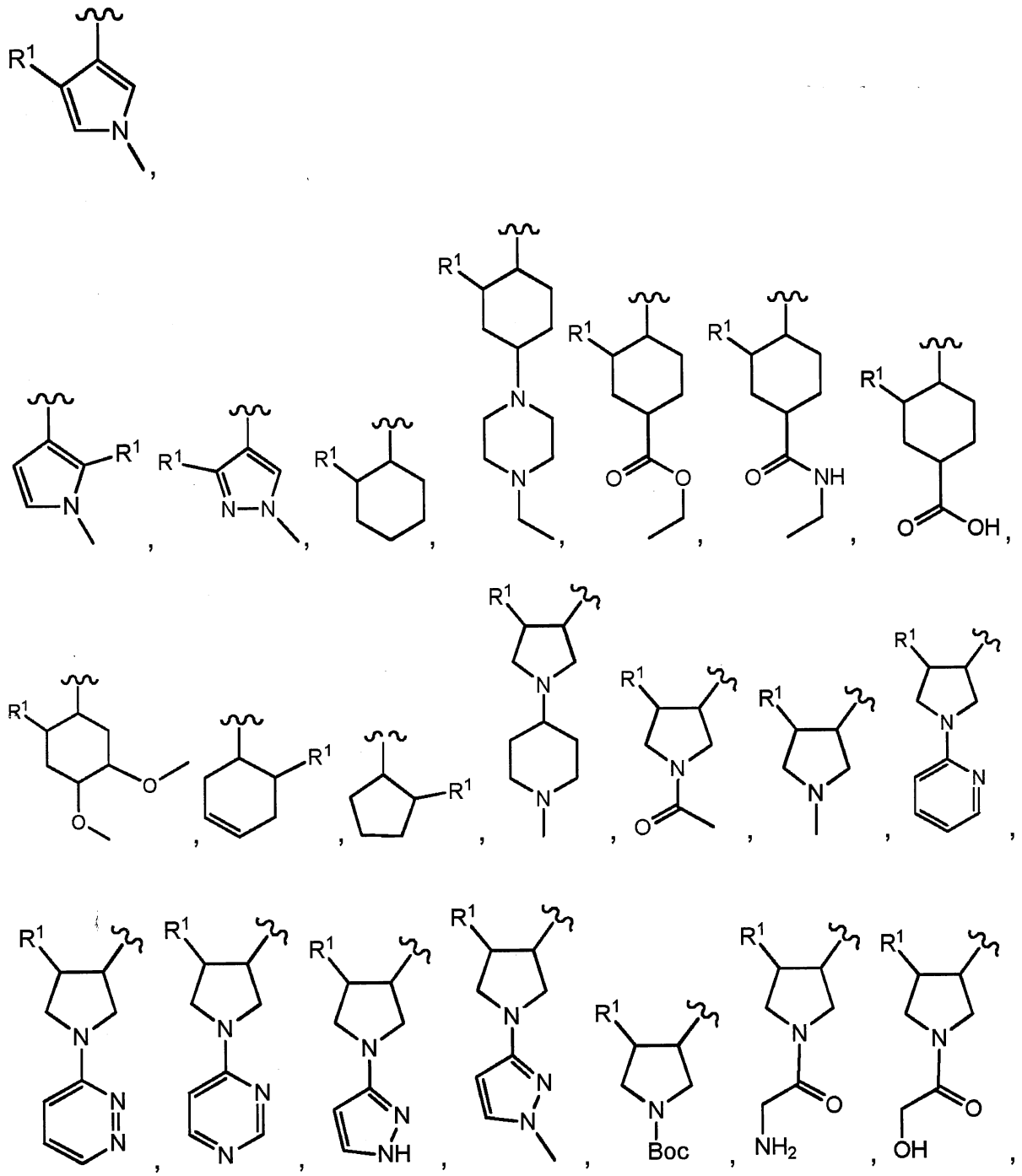
T là liên kết cộng hoá trị hoặc mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-N(R)SO_2$-, hoặc $-N(R)SO_2N(R)$-; và

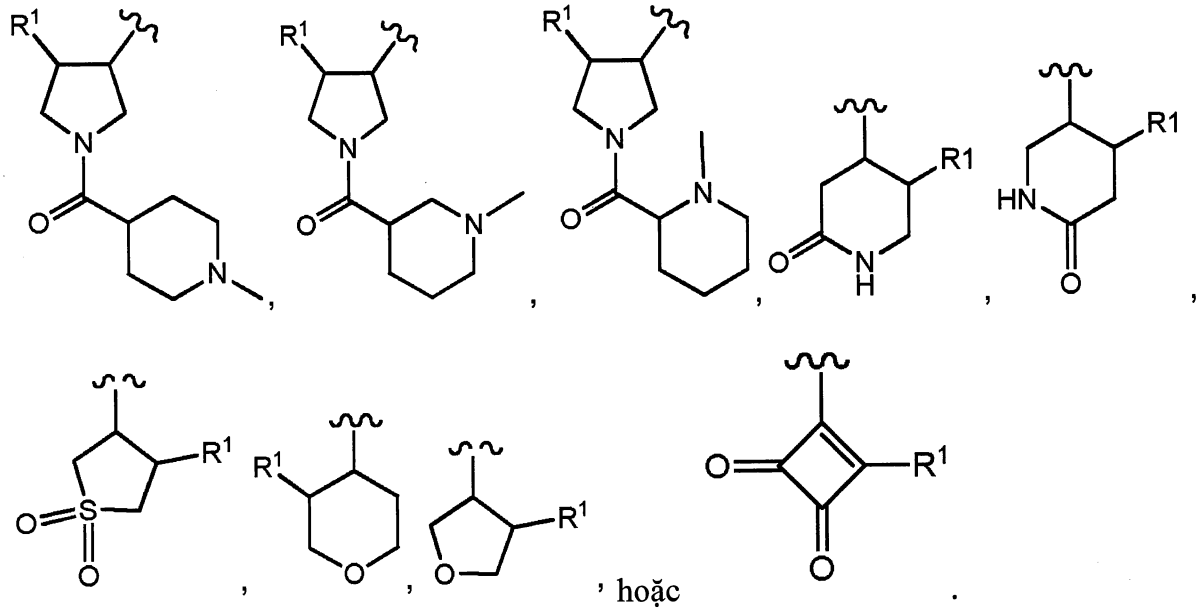
q bằng từ 0 đến 6.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

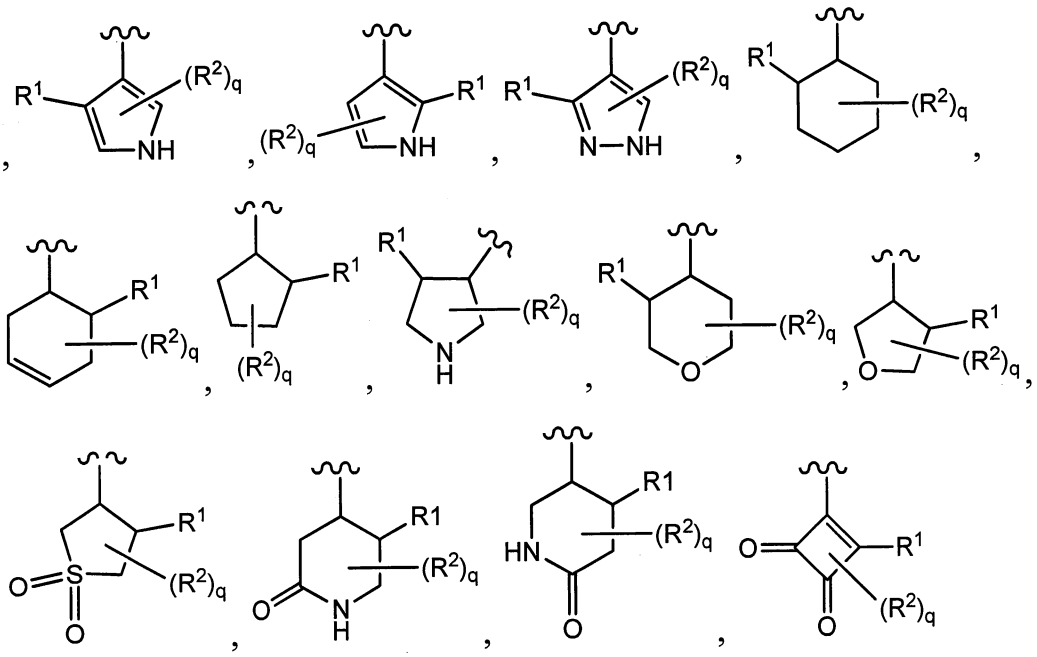
(i) vòng A là xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, pyriđin, pyrmiđin, pyrazin, pyriđazin, pyrol, pyrazol, piperiđin, piperiđin-on, pyroliđin, tetrahyđropyran, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen đioxit, hoặc xyclobuten đion, hoặc:

trong đó (ii) vòng A được chọn từ:





3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A là:



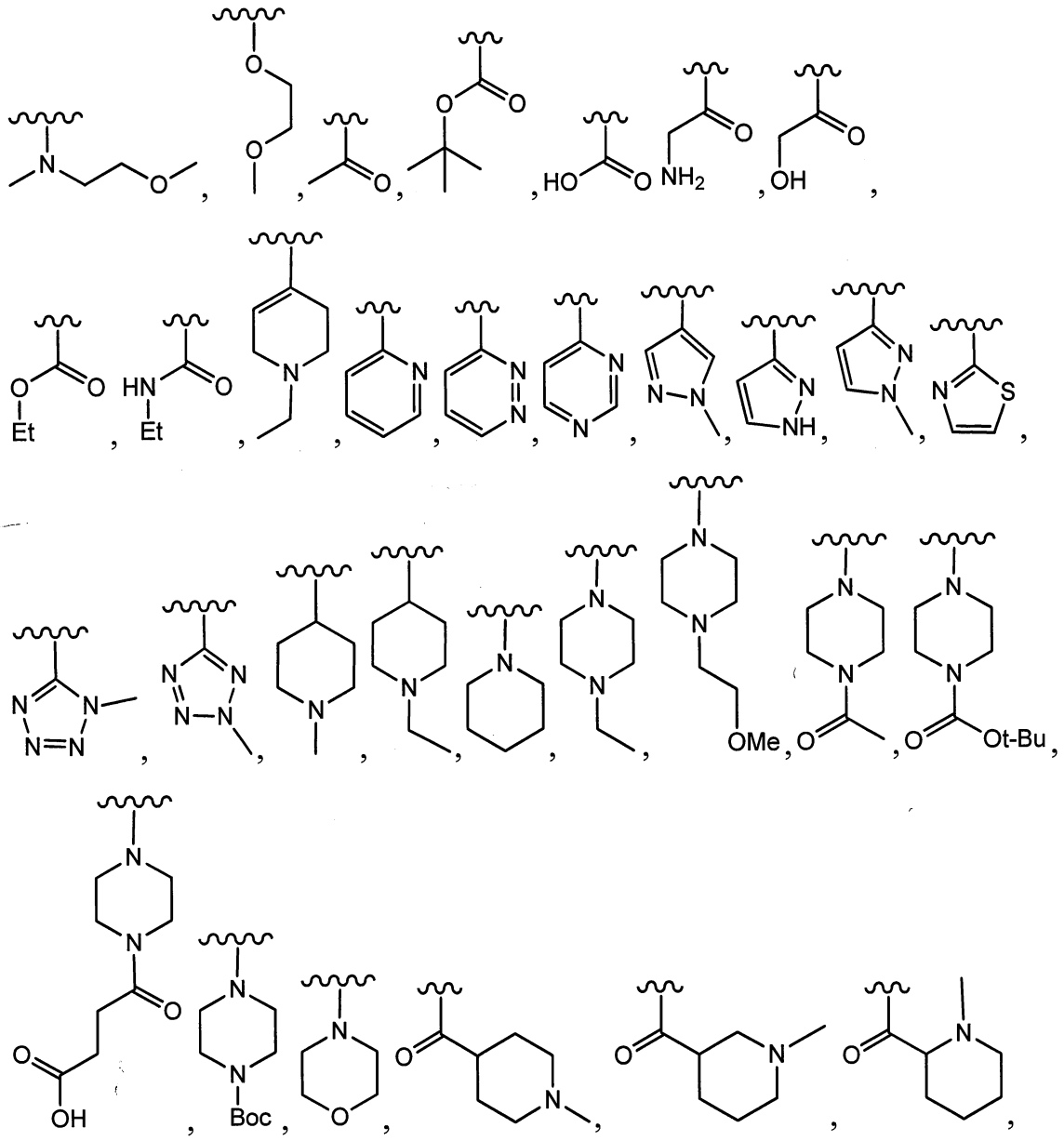
tốt hơn là:

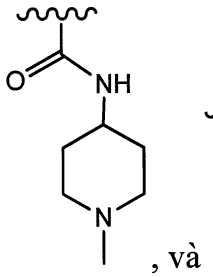
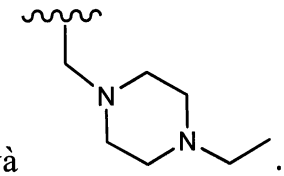
trong đó mỗi R^2 là hydro, hoặc:

trong đó mỗi R^2 độc lập là –R, hoặc:

trong đó mỗi R^2 độc lập là halogen, -haloalkyl, –OR, –SR, –CN, $–NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, hoặc $–N(R)_2$, hoặc:

trong đó mỗi R^2 độc lập là $-CH_3$, -Cl, -F, $-CF_3$, hoặc -OMe; hoặc được chọn từ:

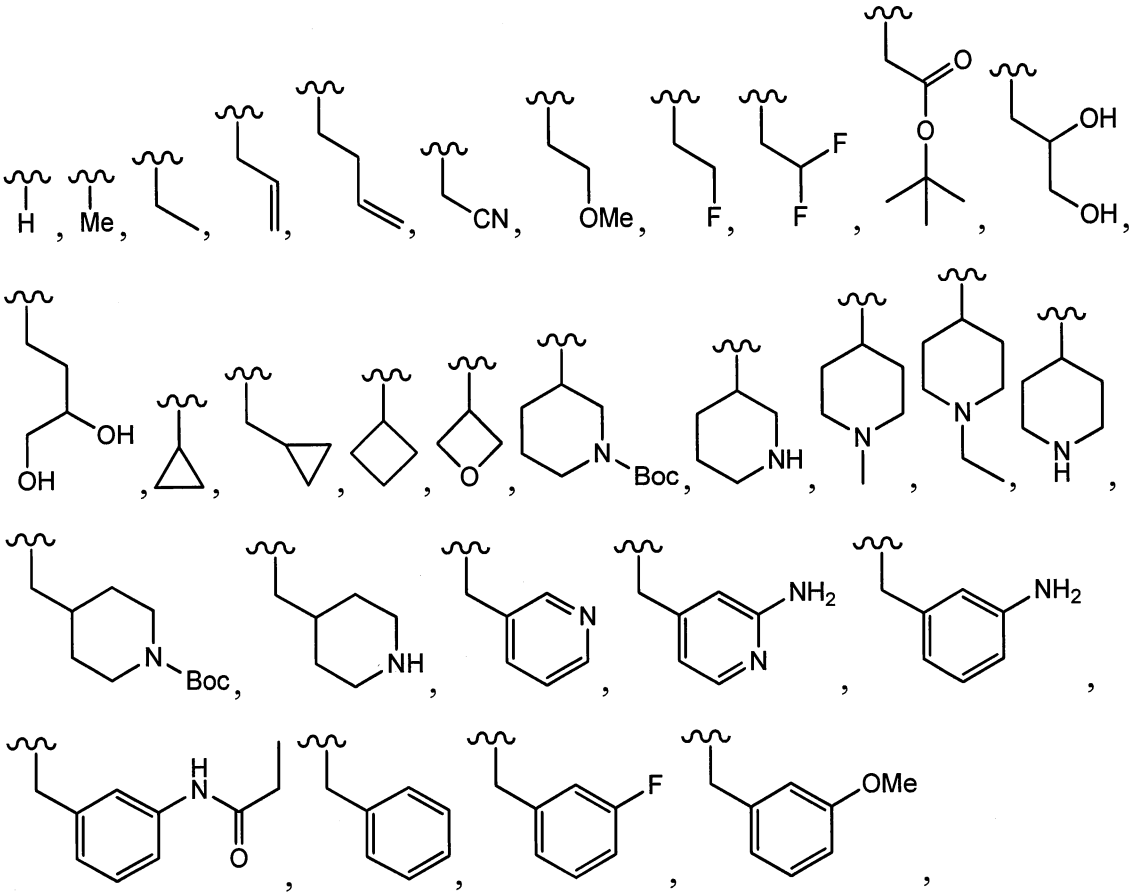


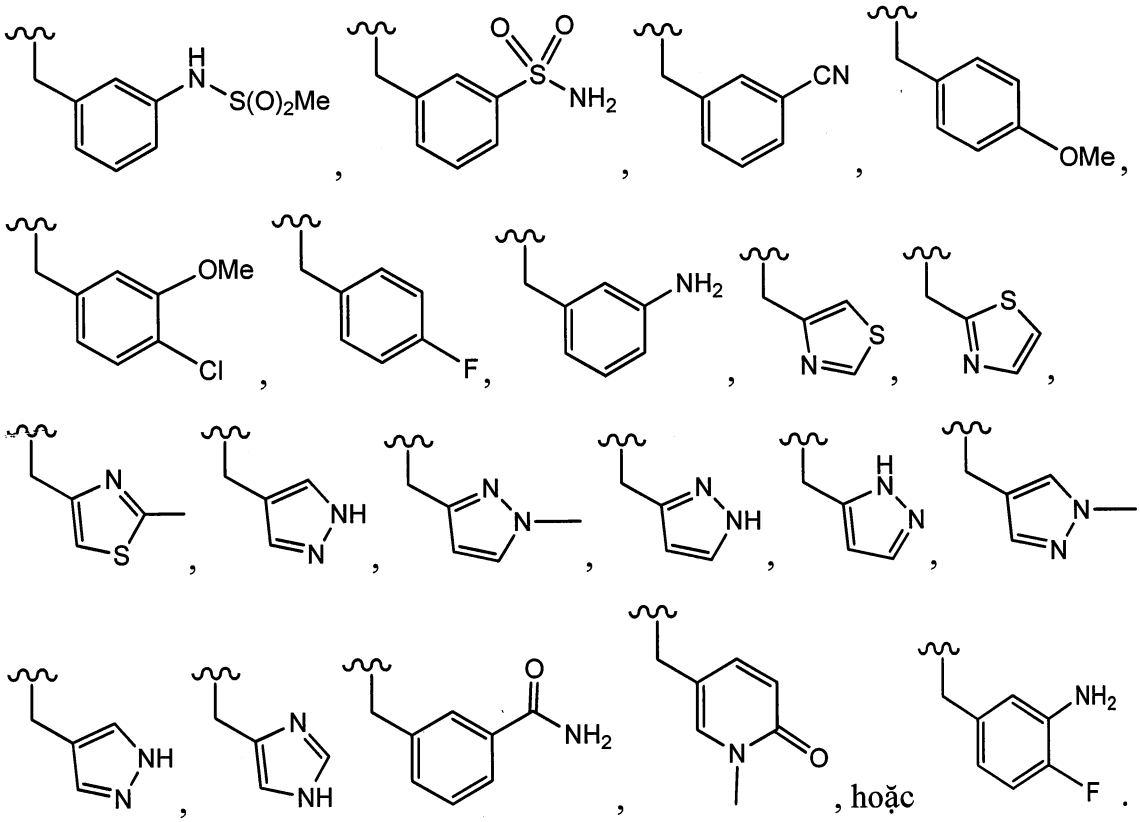



4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (i) R^3 là hydro, hoặc

trong đó (ii) R^3 là C_{2-6} alkenyl, -W-Cy, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ halogen, –CN, oxo, –OR', hoặc -C(O)O-(C_{1-6} alkyl), hoặc

trong đó (iii) R^3 là:

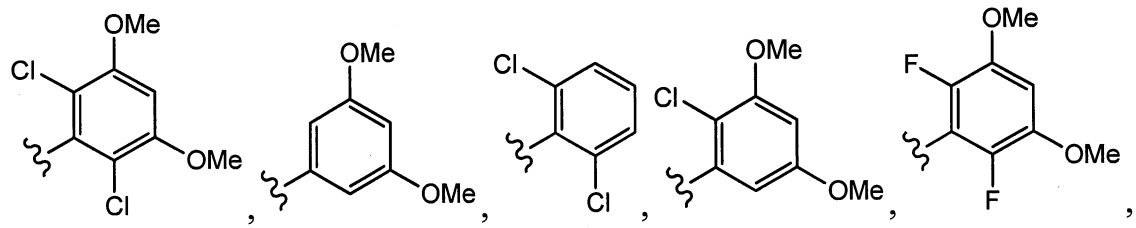


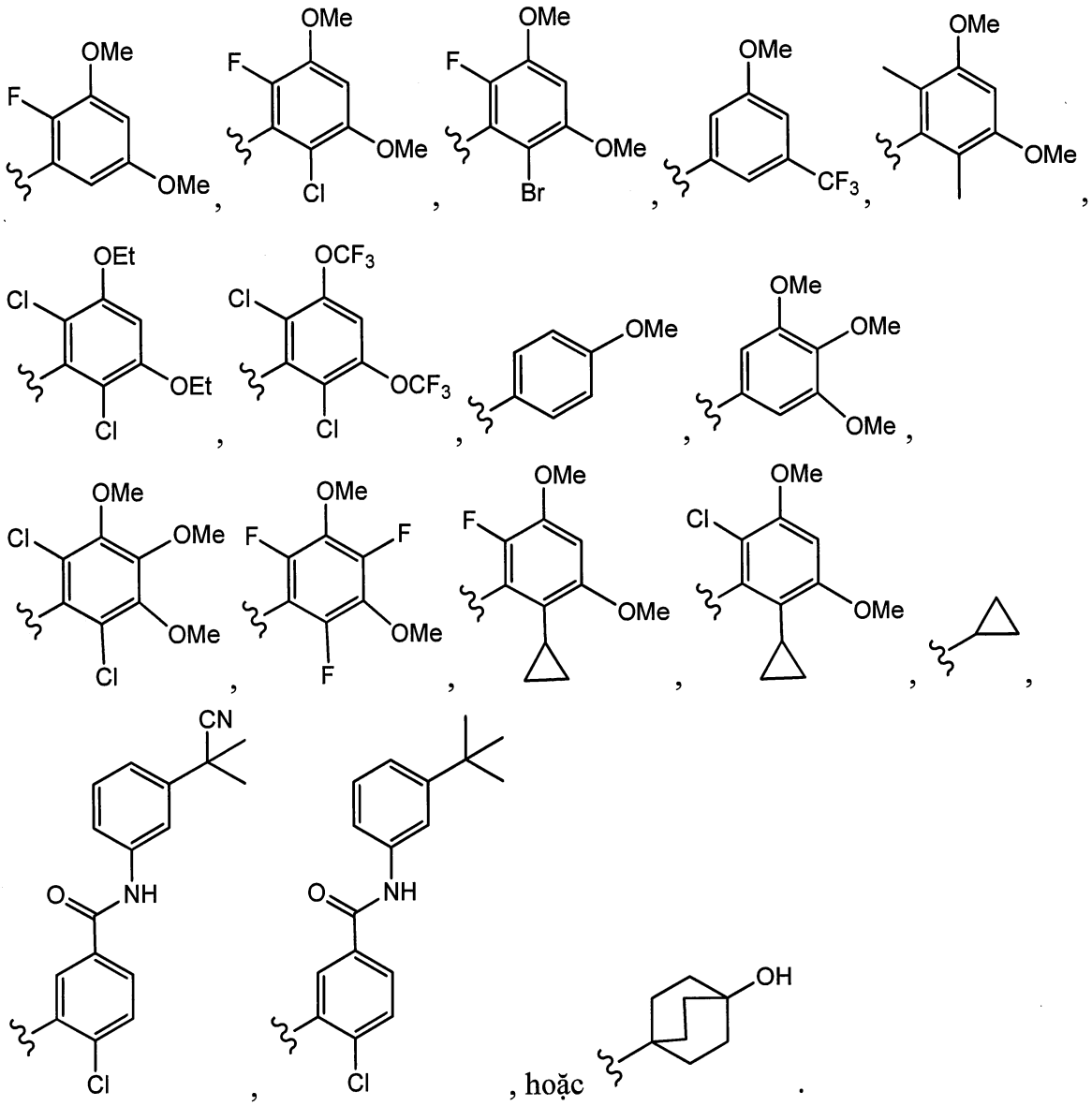


5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (i) R^4 là phenyl được thế tuỳ ý, hoặc:

trong đó (ii) R^4 là vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý hoặc vòng được thế tuỳ ý được chọn từ nhân vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 8 cạnh, nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc nhân heteroaryl vòng đơn có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc:

trong đó (iii) R^4 là etyl, phenyl, xyclohexyl,



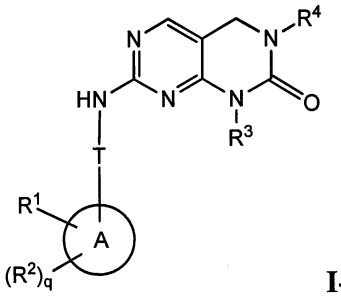


6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (i) mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là –R, hoặc trong đó (ii) mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là hydro, hoặc trong đó (iii) mỗi trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, hoặc –Me.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó T là liên kết cộng hoá trị, hoặc

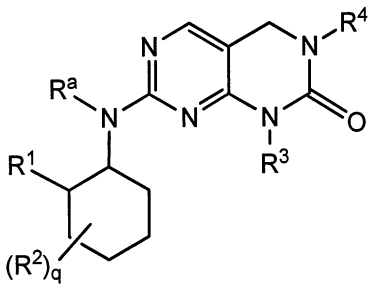
trong đó T là mạch hydrocacbon có từ 1 đến 6 cacbon bão hòa hoặc không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoá trị hai trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tuỳ ý được thay thế bằng -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-N(R)SO_2N(R)-$.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I-b:



I-b

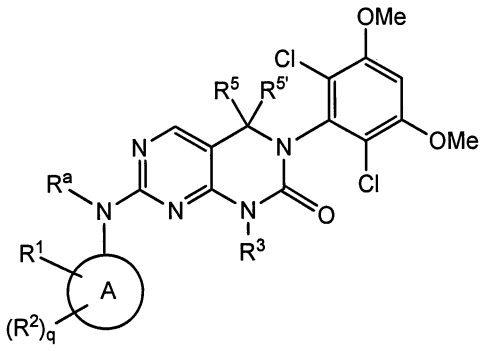
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc:
trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I-d:



I-d

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

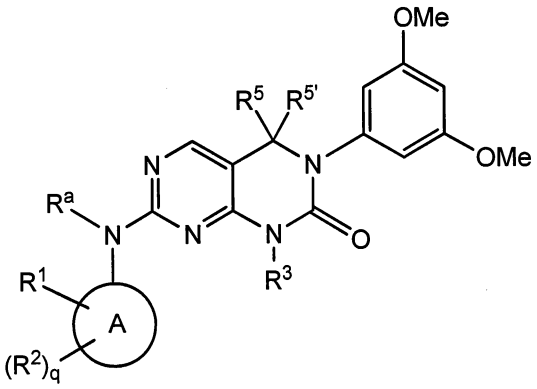
trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I-e:



I-e

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

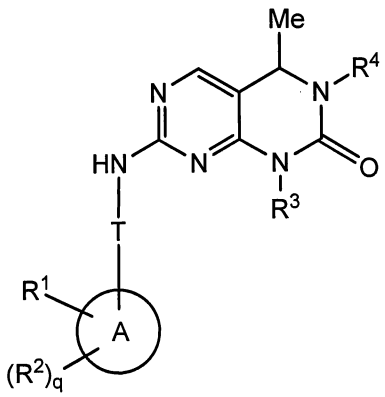
trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I-f:



I-f

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc

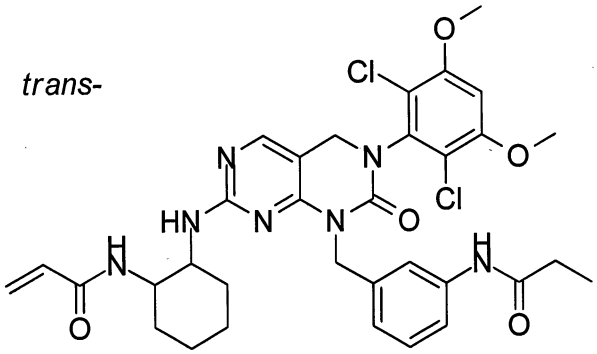
trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I-q:



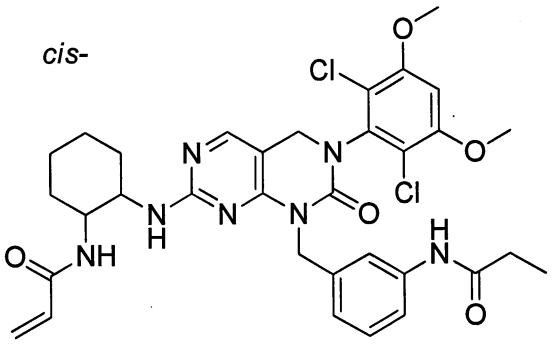
I-q

hoặc muối dược dụng của nó.

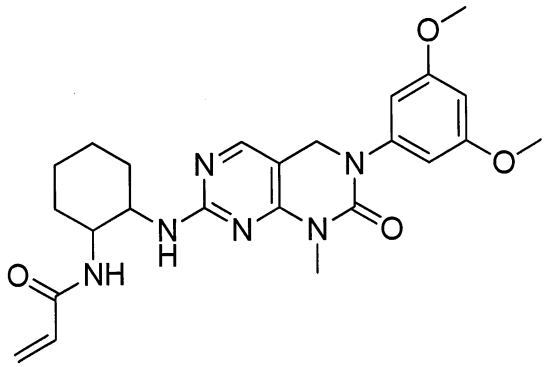
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:



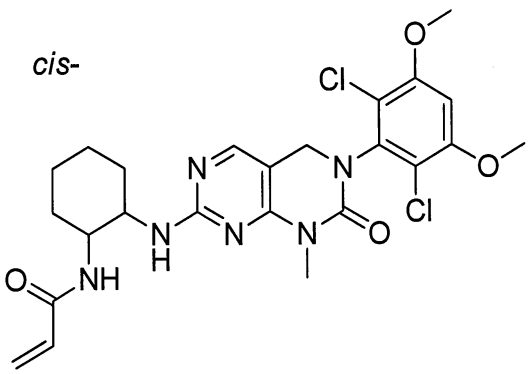
I-7



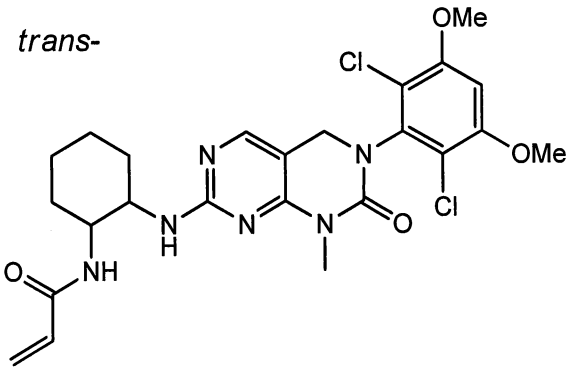
I-8



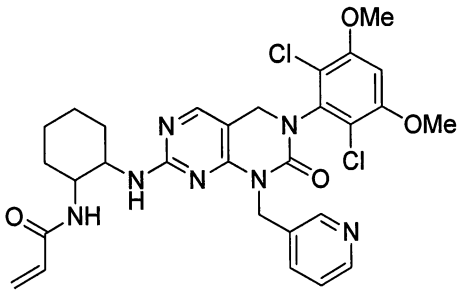
I-18



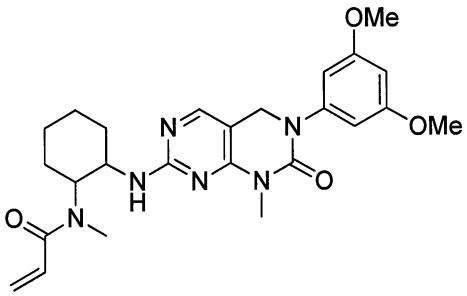
I-19



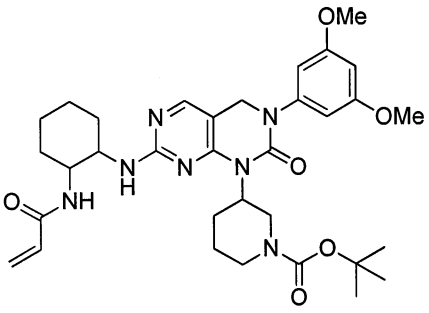
I-22



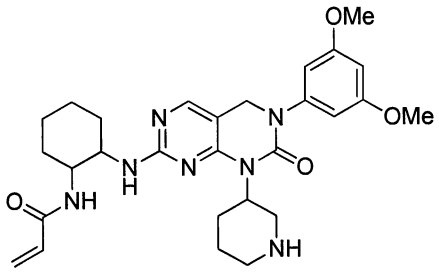
I-35



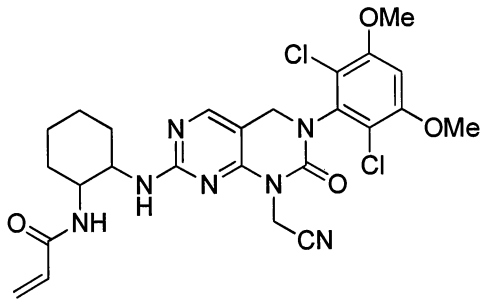
I-39



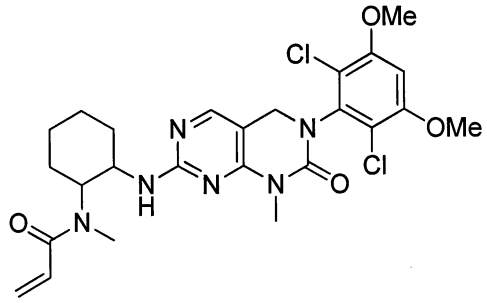
I-45



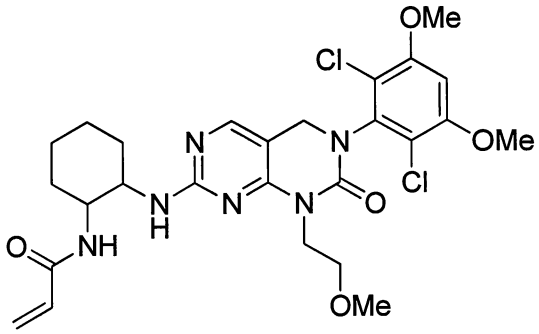
I-46



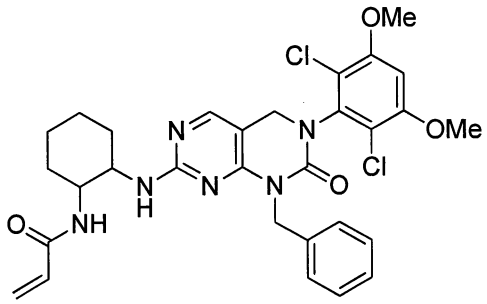
I-47



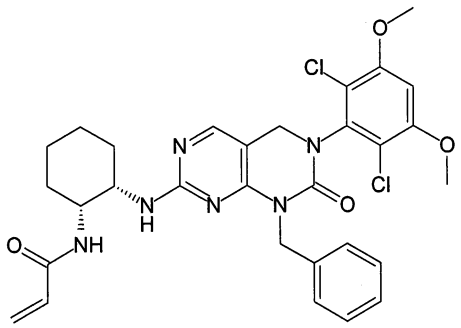
I-53



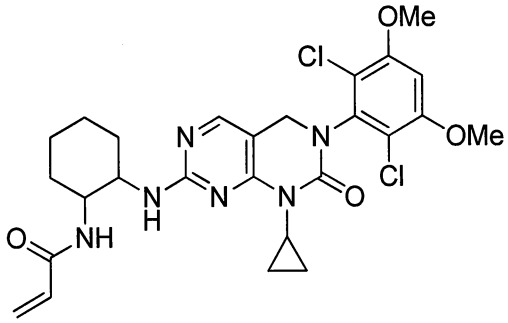
I-61



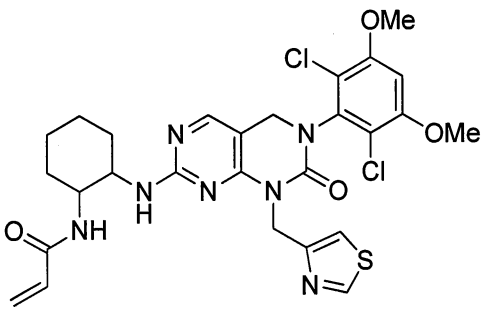
I-63



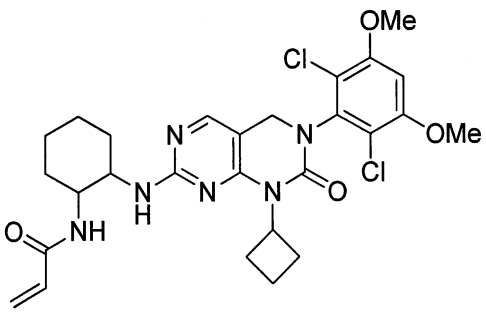
I-66



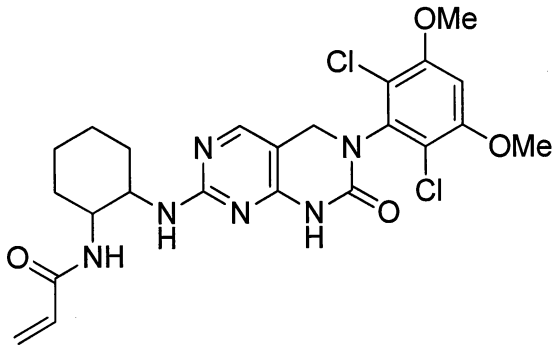
I-68



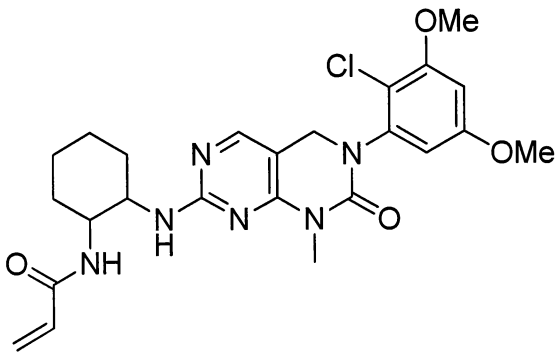
I-69



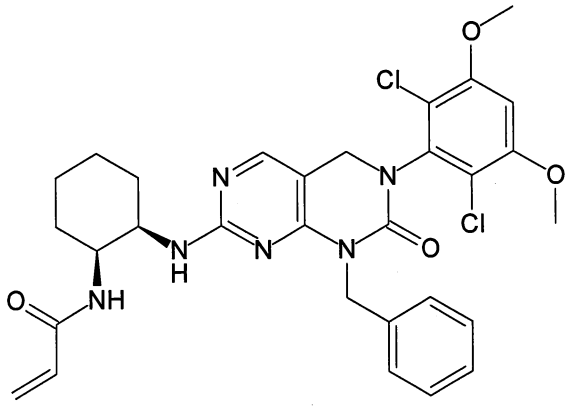
I-70



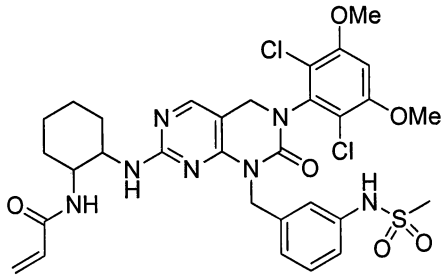
I-73


OMe
Cl
OMe
N
N
N
N
H
O
O
NH

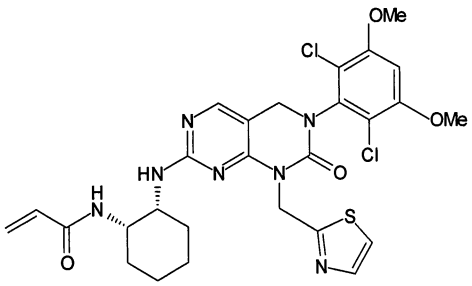
I-76


O
Cl
N
N
O
Cl
N
N
N
H
O
NH

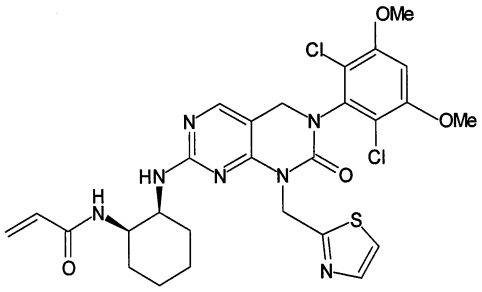
I-82


OMe
Cl
OMe
N
N
Cl
N
N
N
O
H
N
O
NH
H
N
S
O
O

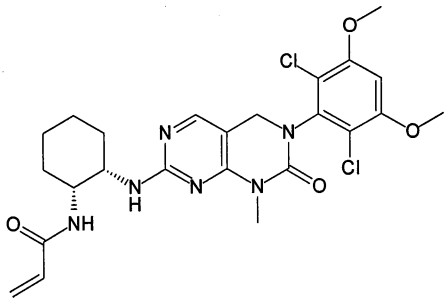
I-89



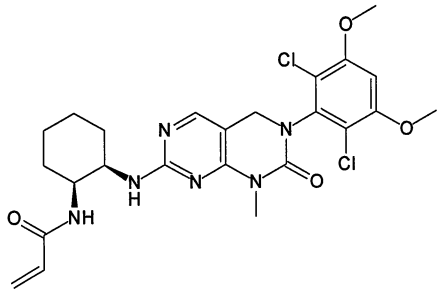
I-92



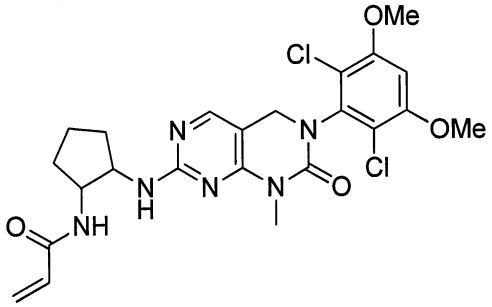
I-93



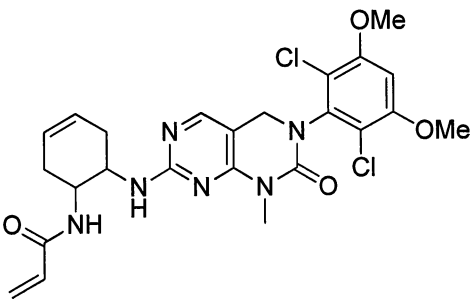
I-94



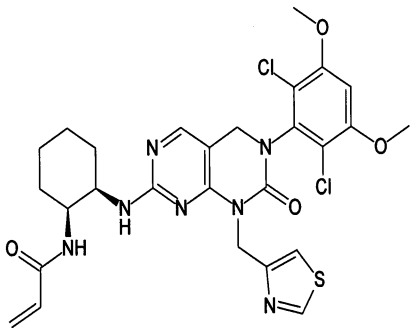
I-95



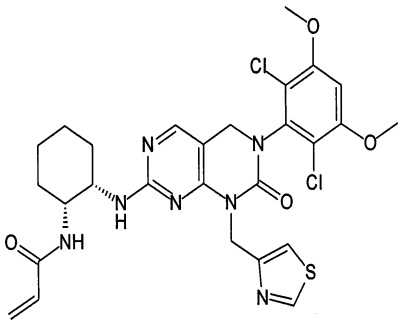
I-112



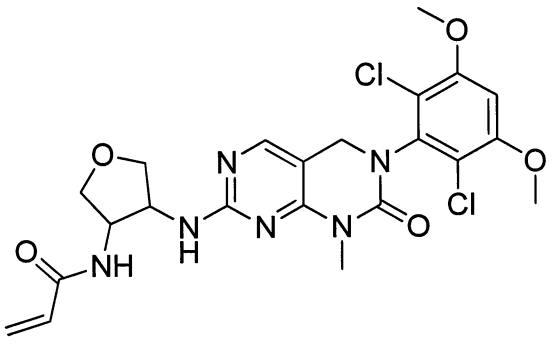
I-113



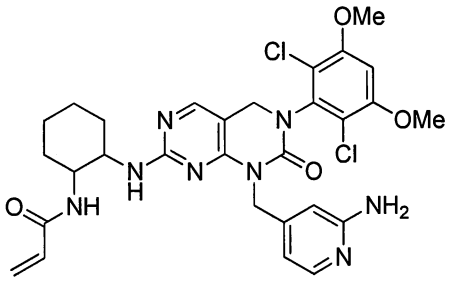
I-114



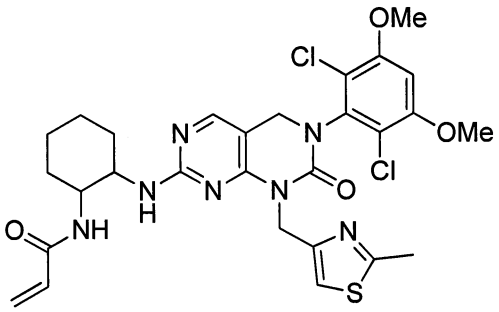
I-119



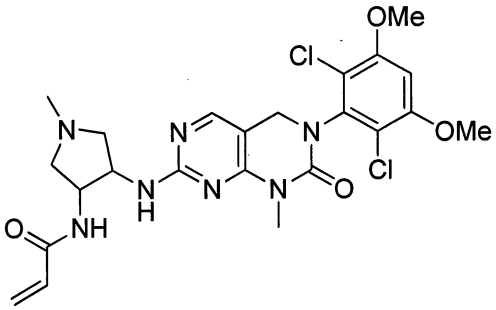
I-126



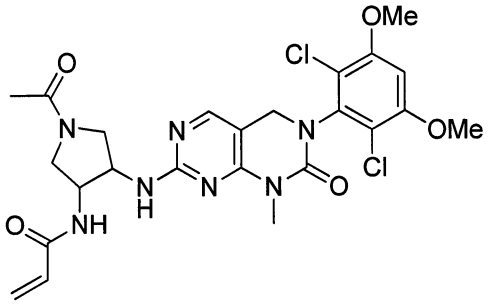
I-133



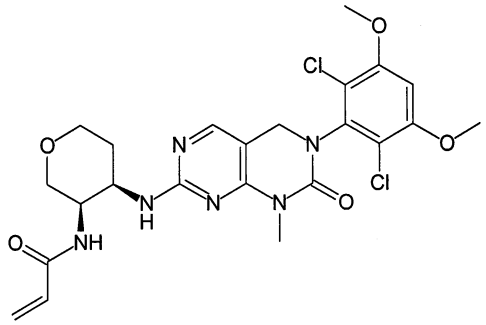
I-137



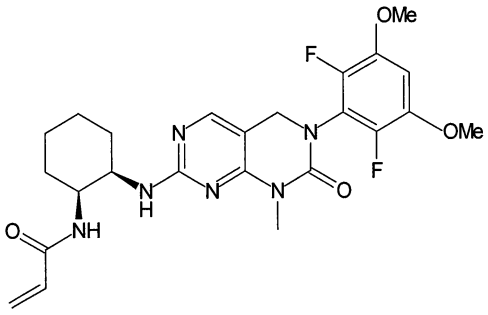
I-138



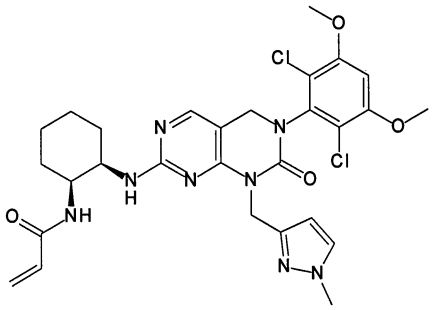
I-139



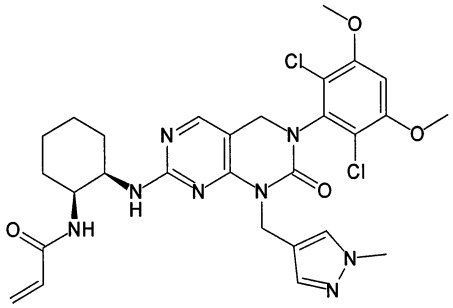
I-140



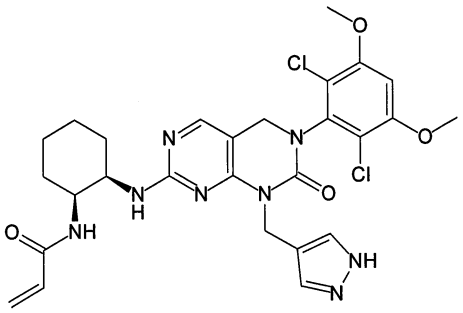
I-143



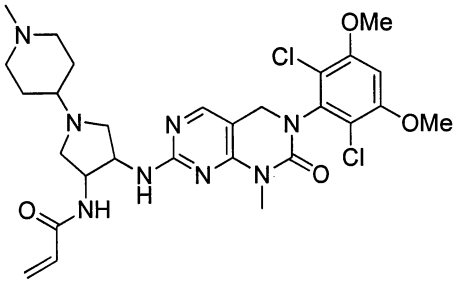
I-147



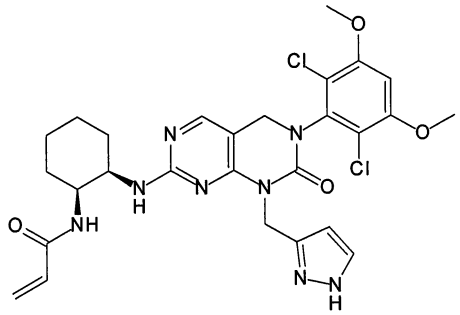
I-148



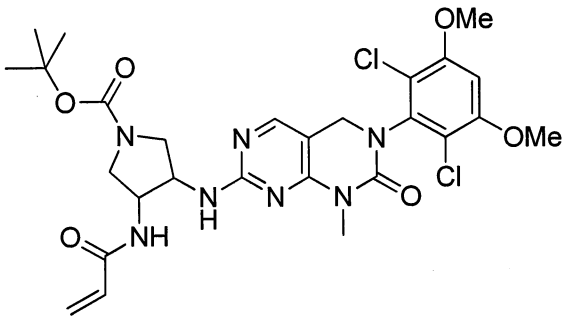
I-152



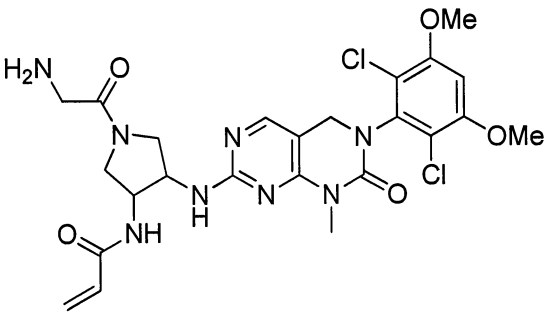
I-154



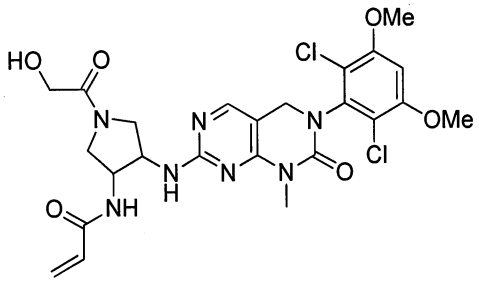
I-156



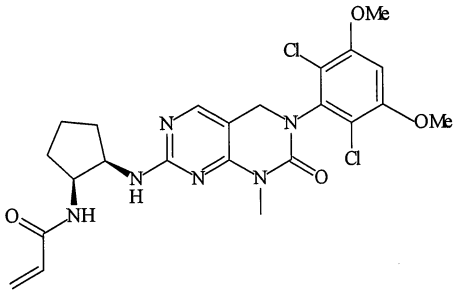
I-159



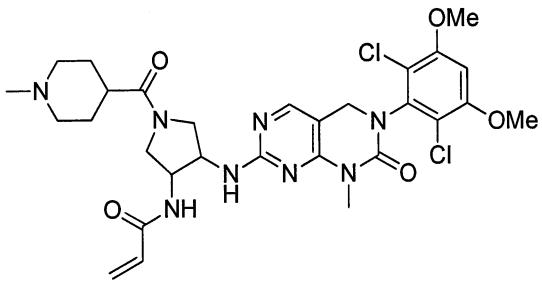
I-160



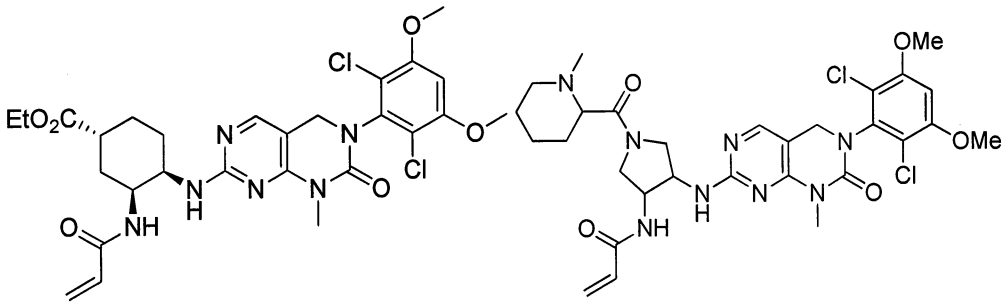
I-161



I-162

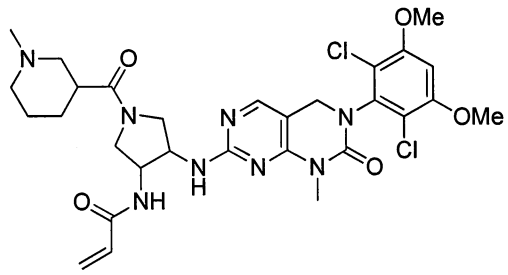


I-164

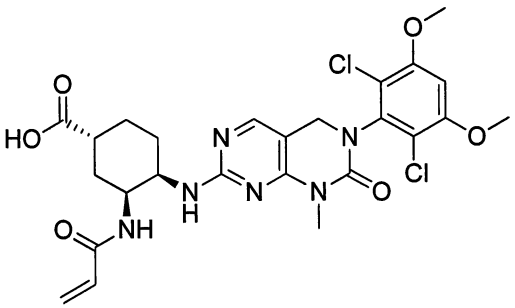


I-165

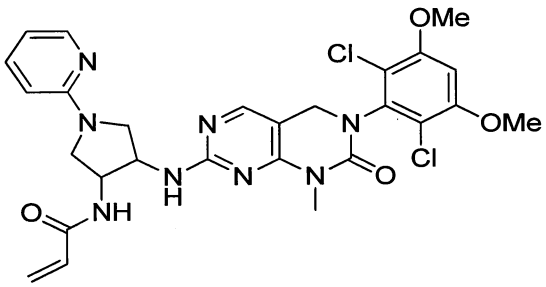
I-166



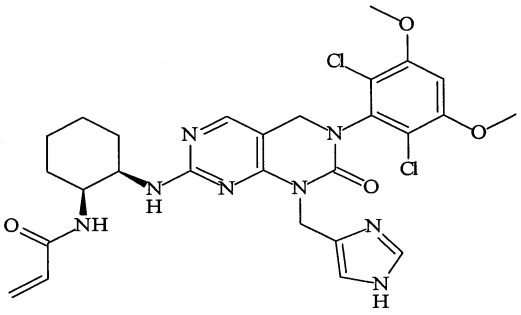
I-167



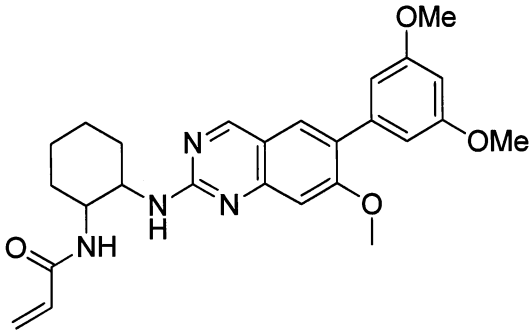
I-168



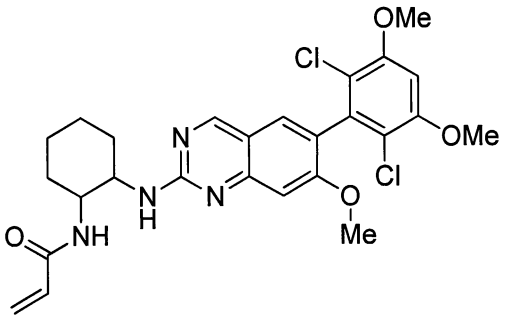
I-170



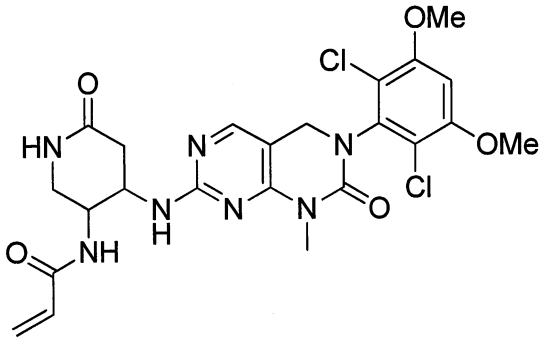
I-171



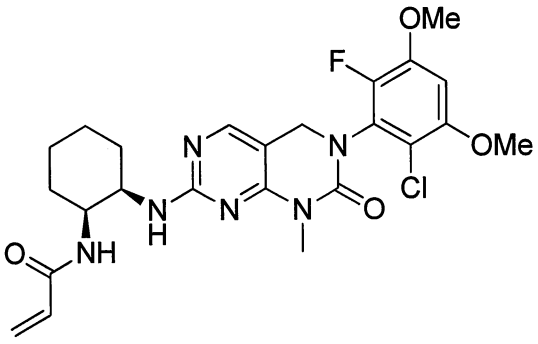
I-172



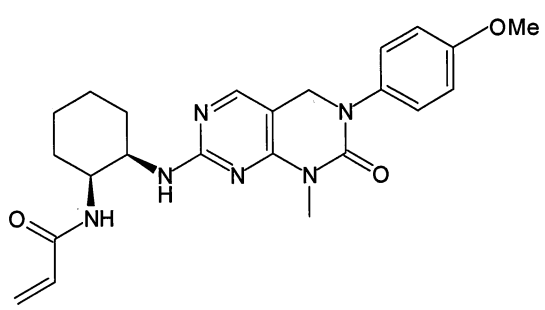
I-173



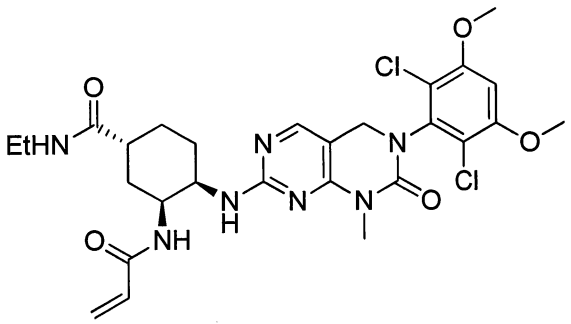
I-174



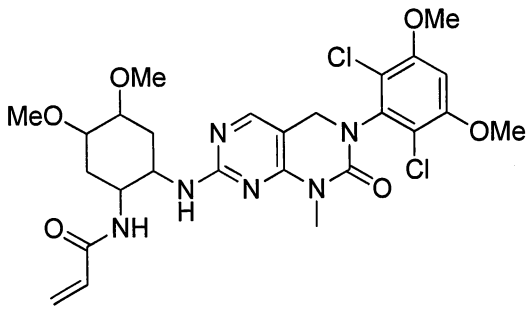
I-175



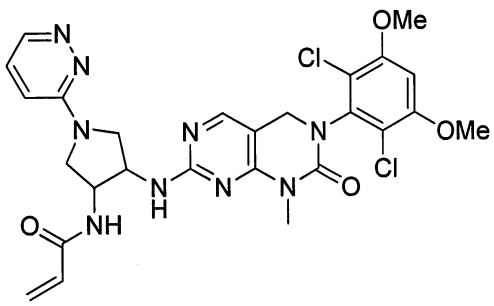
I-176



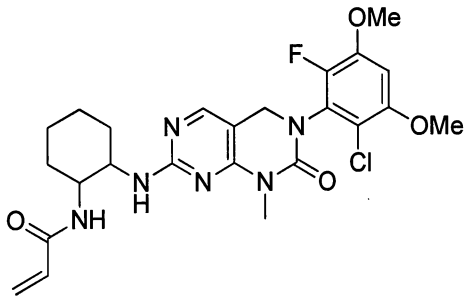
I-177



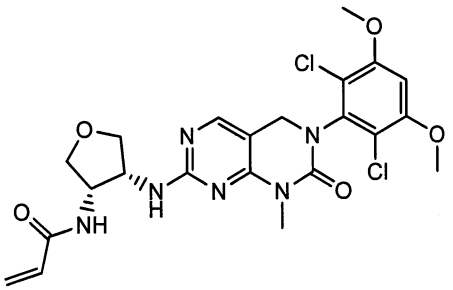
I-182



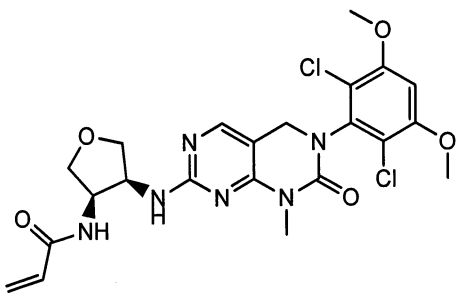
I-183



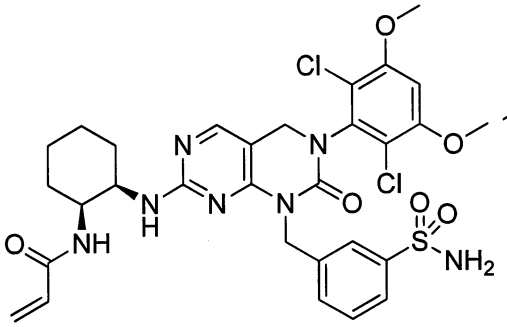
I-184



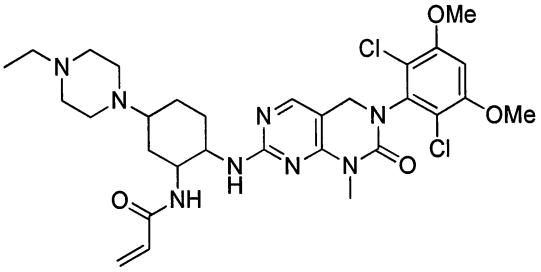
I-185



I-186

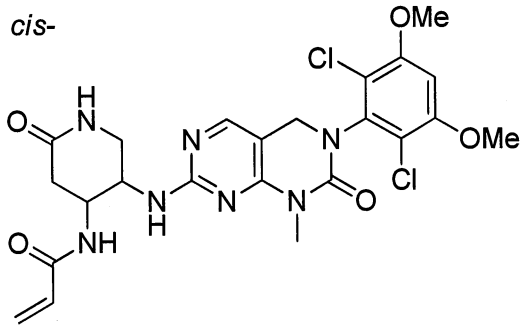


I-190

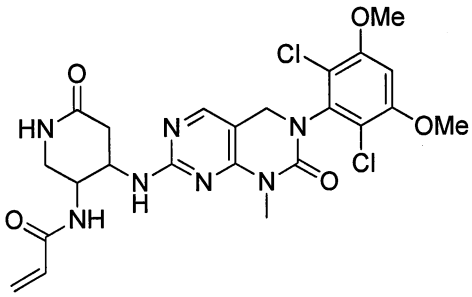


I-191

cis-

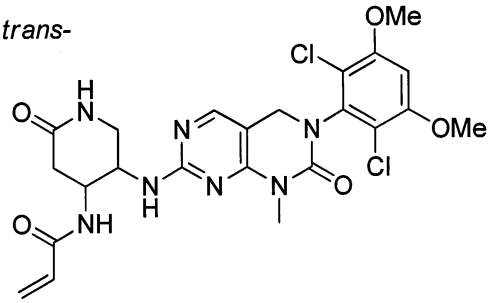


I-193

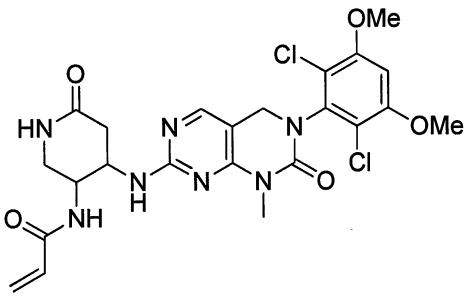


I-194

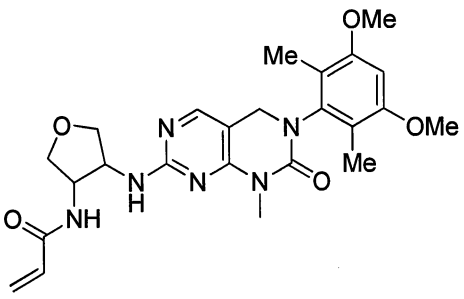
trans-



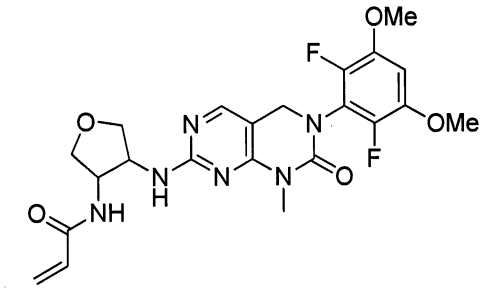
I-195



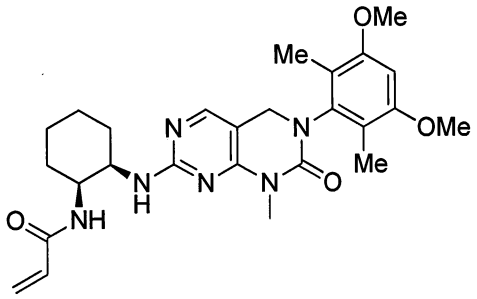
I-196



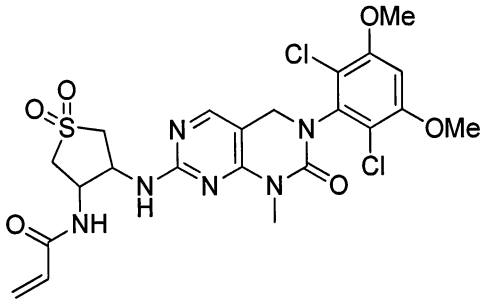
I-197



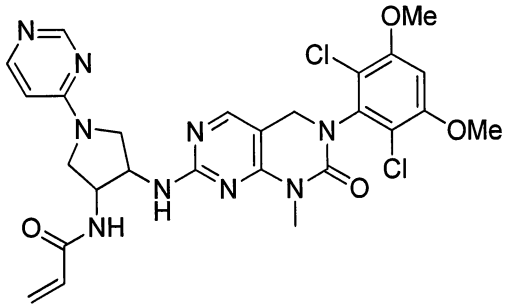
I-198



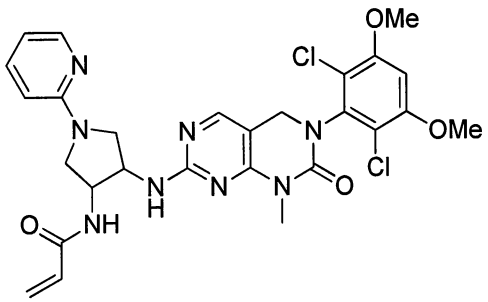
I-199



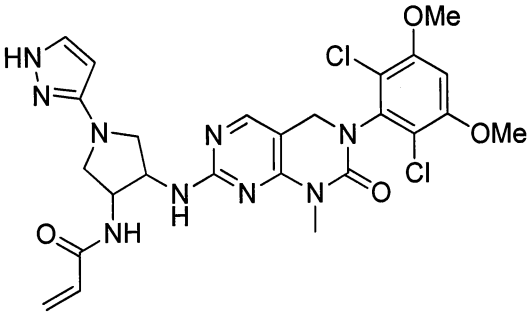
I-200



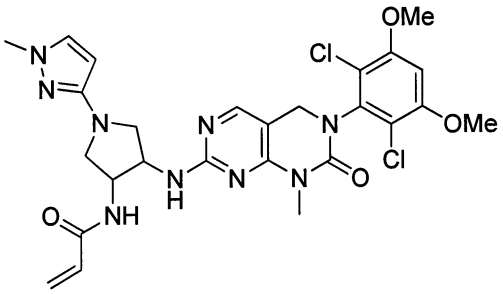
I-201



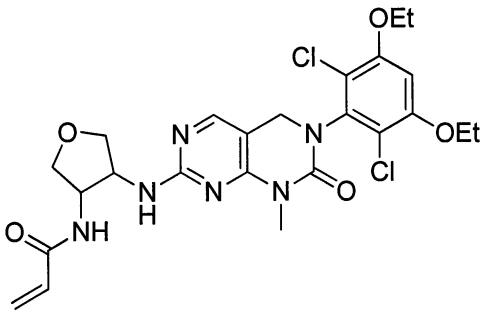
I-202



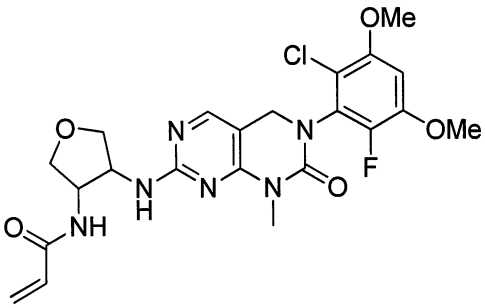
I-203



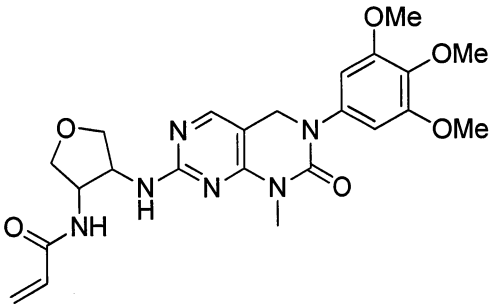
I-204



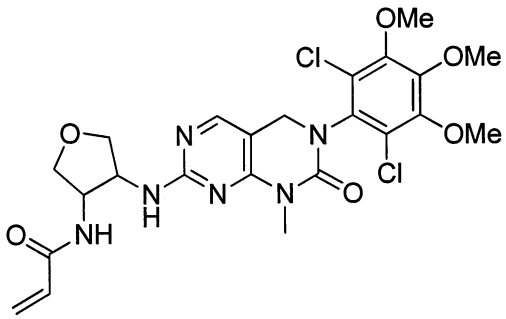
I-205



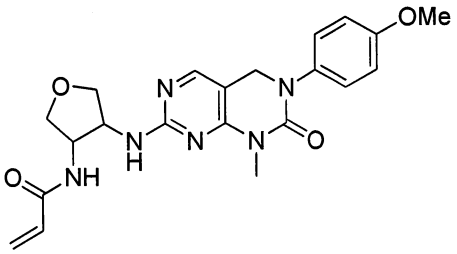
I-206



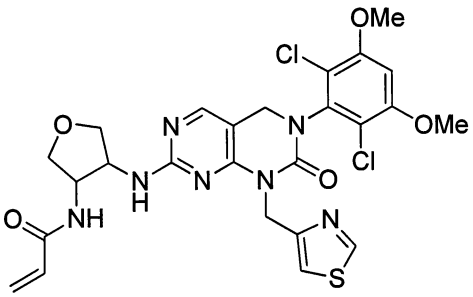
I-207



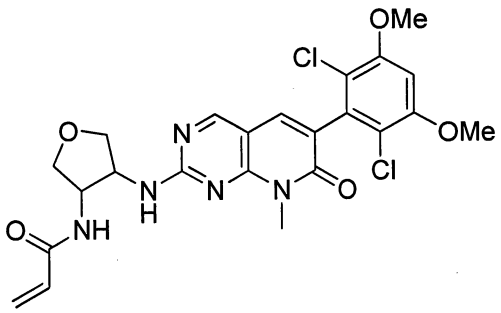
I-208



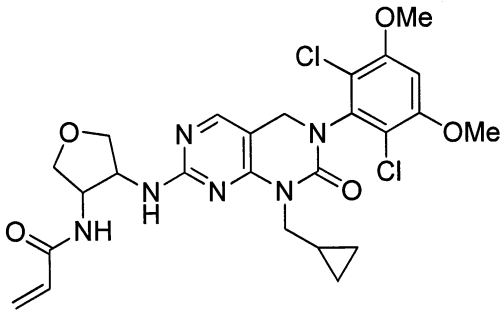
I-209



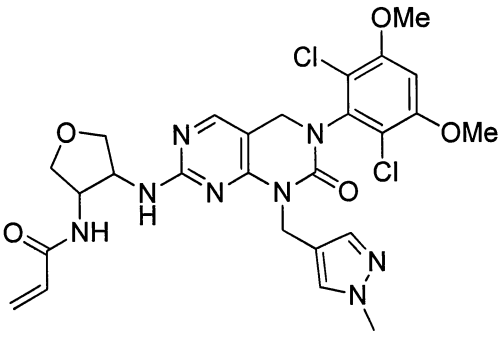
I-210



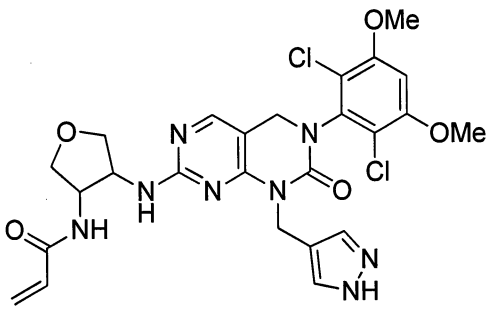
I-211



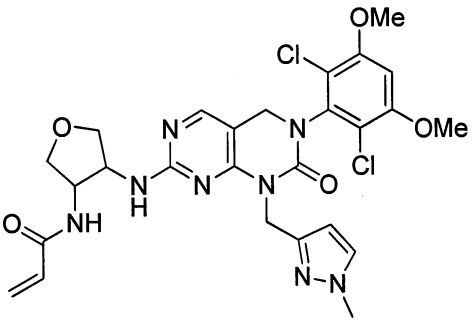
I-212



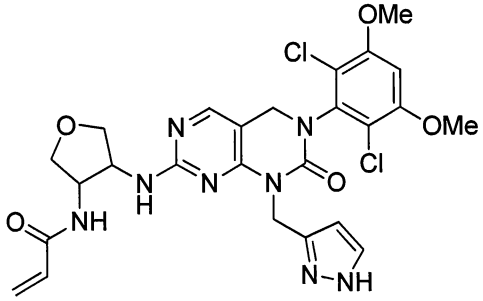
I-213



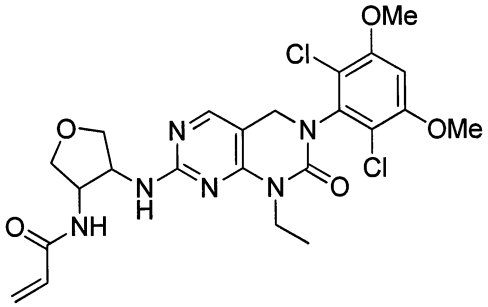
I-214



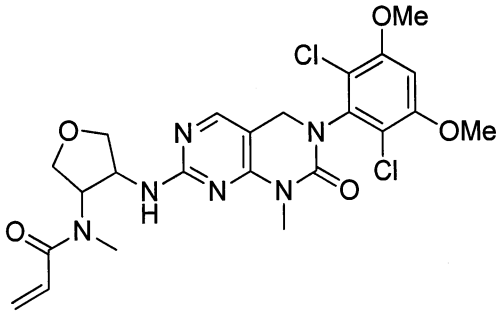
I-215



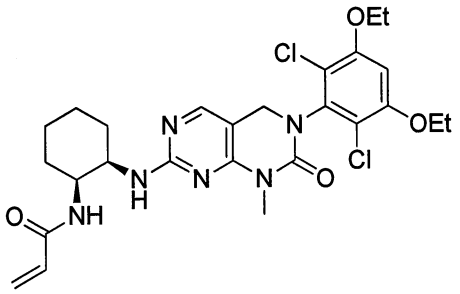
I-216



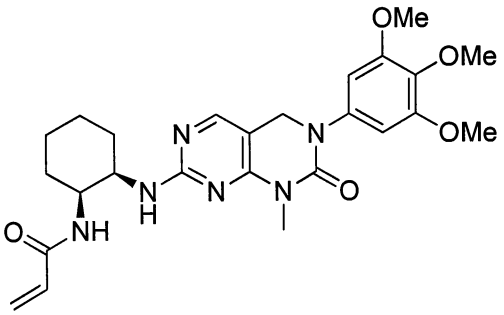
I-217



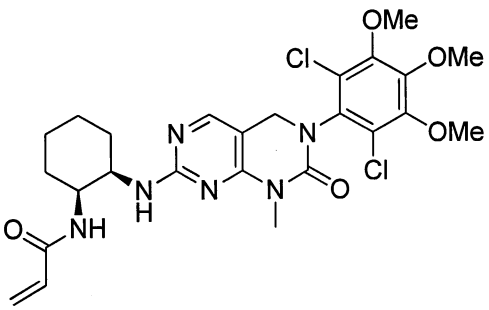
I-218



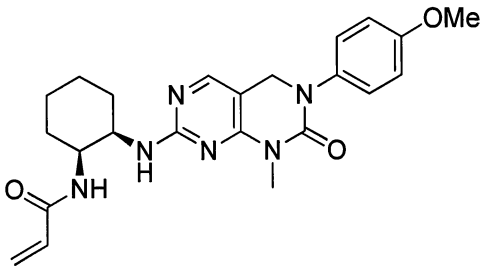
I-219



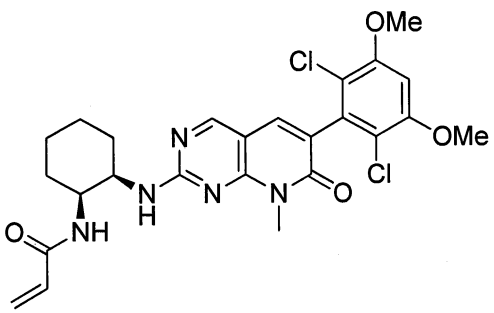
I-220



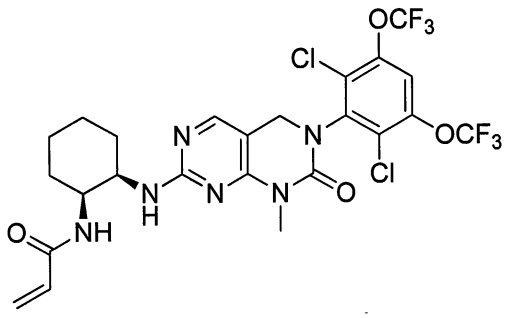
I-221



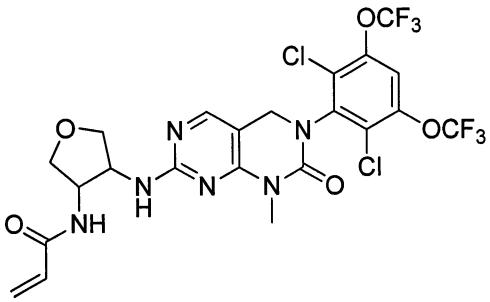
I-222



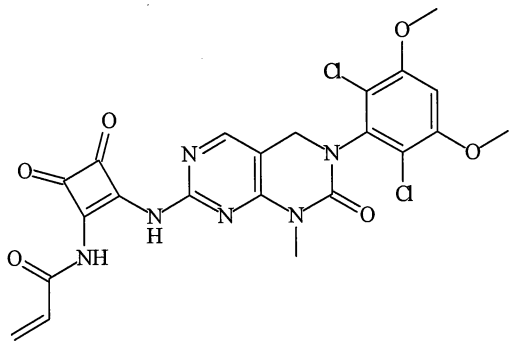
I-223



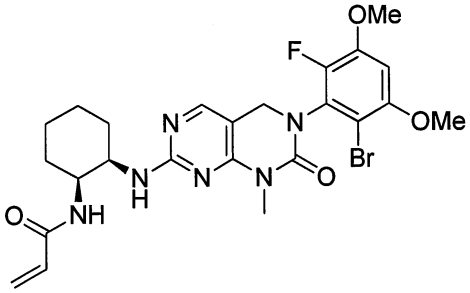
I-224



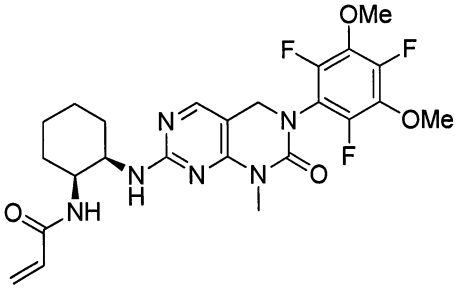
I-225



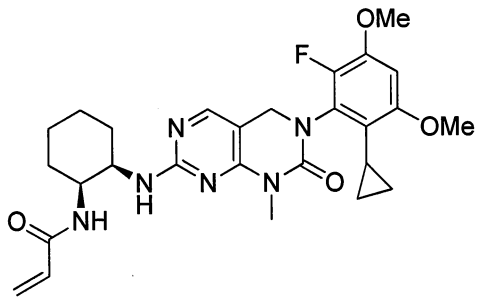
I-226



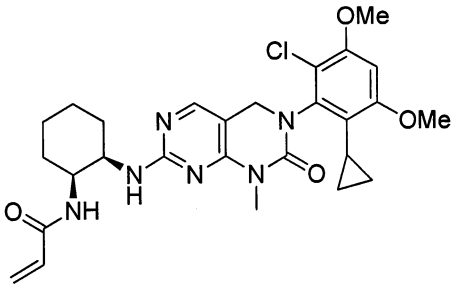
I-228



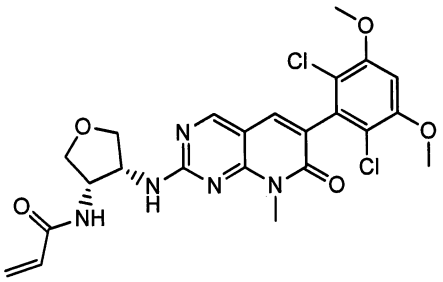
I-229



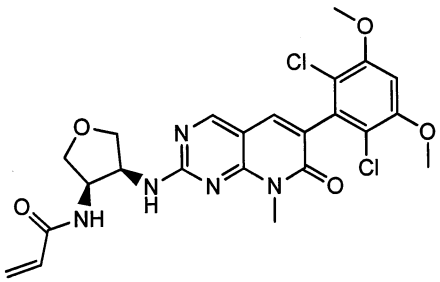
I-230



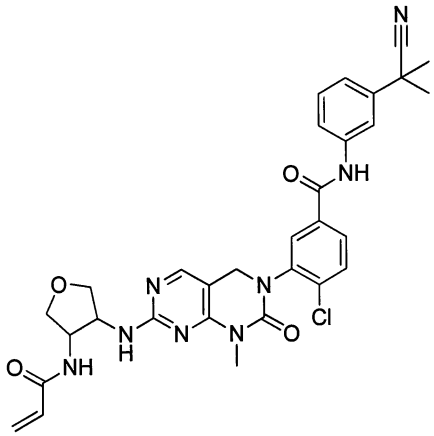
I-231



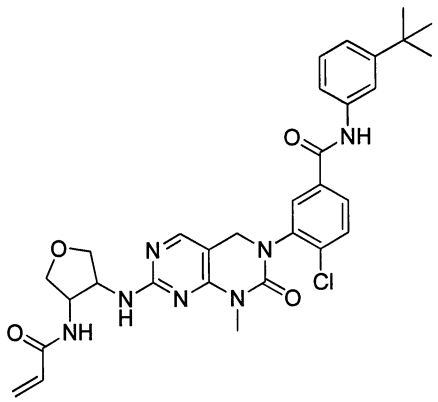
I-240



I-241

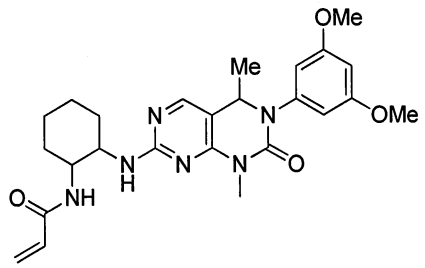


I-246

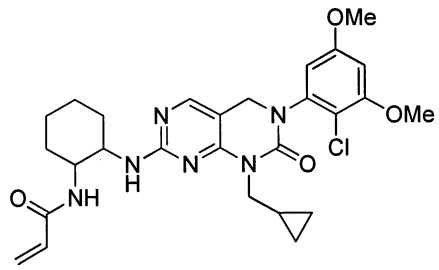


I-247

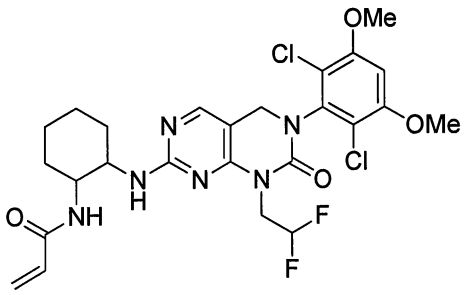
hoặc trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



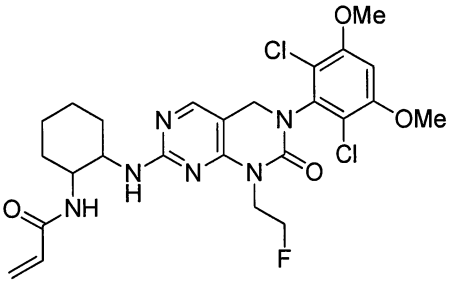
I-71



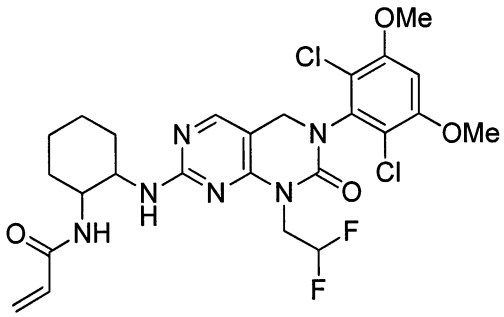
I-101



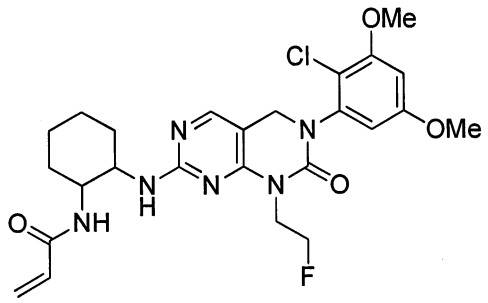
I-105



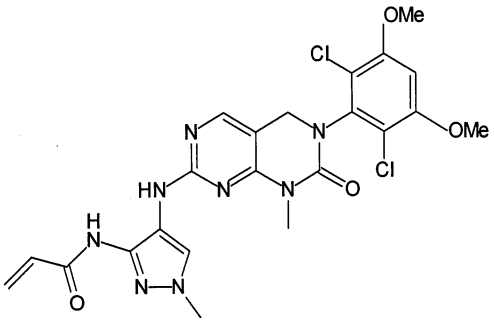
I-106



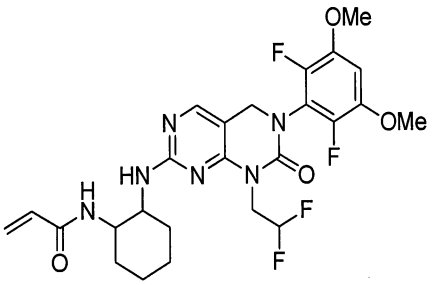
I-107



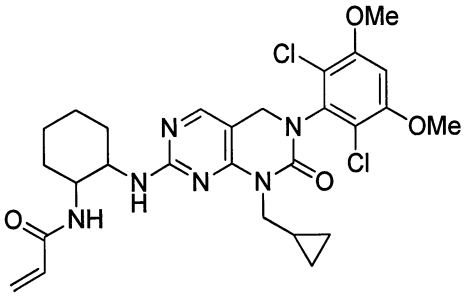
I-111



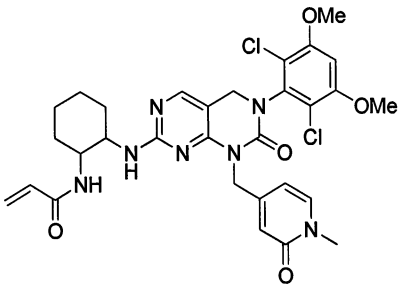
I-117



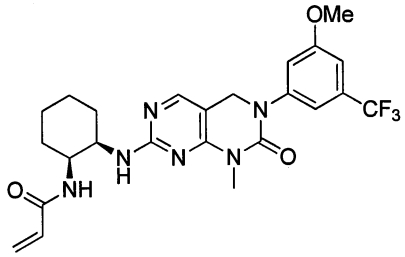
I-115



I-129

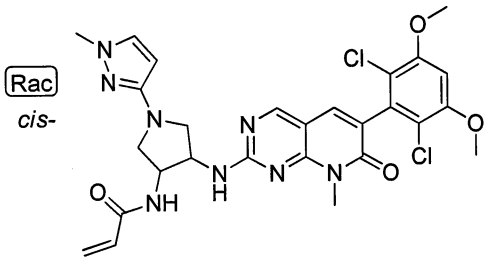


I-132 và

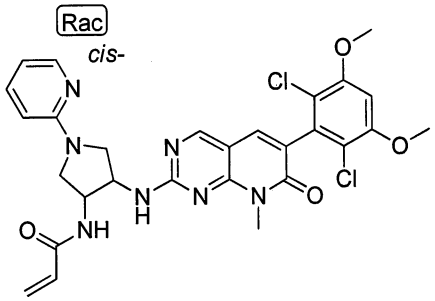


I-169

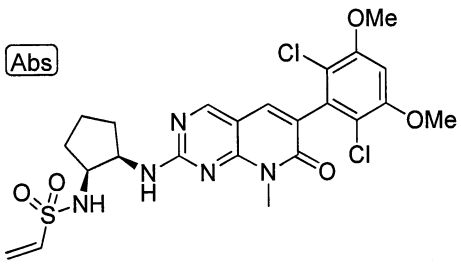
hoặc trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



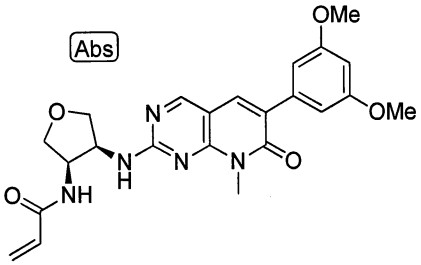
I-248



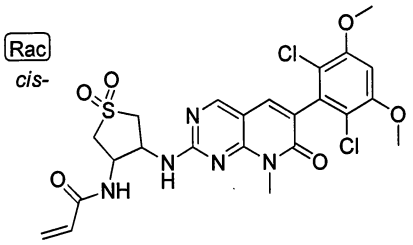
I-252



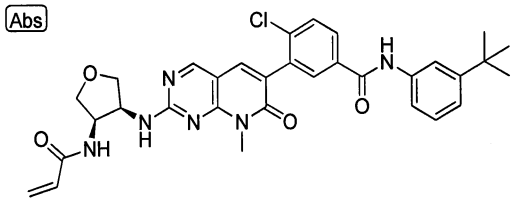
I-253



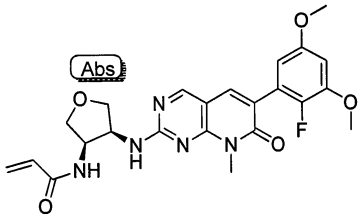
I-255



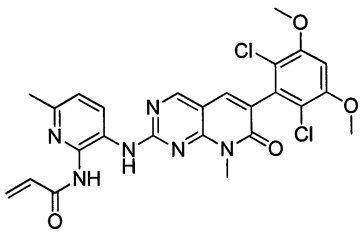
I-256



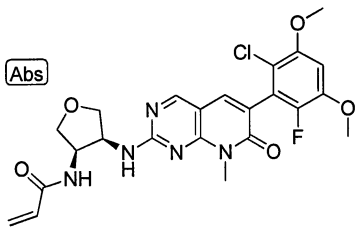
I-265



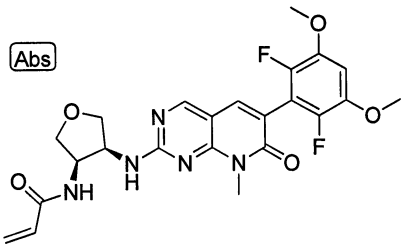
I-274



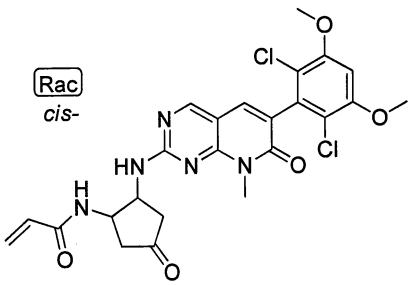
I-278



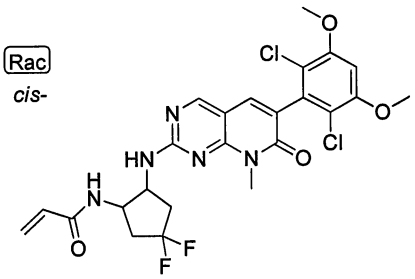
I-279



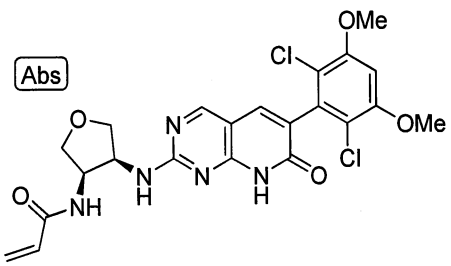
I-281



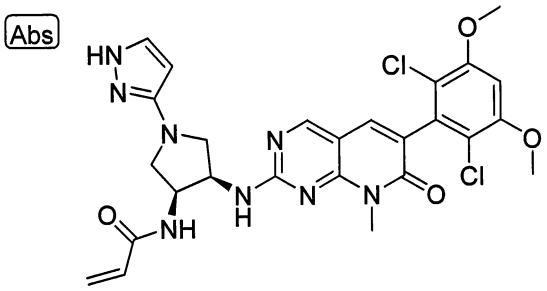
I-286



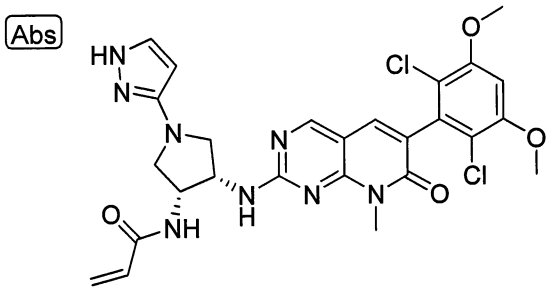
I-288



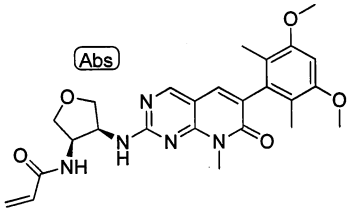
I-290



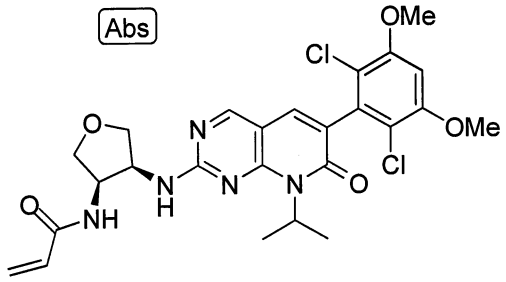
I-292



I-293

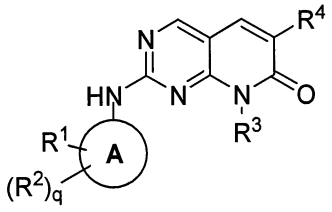


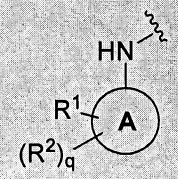
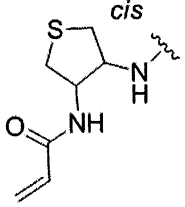
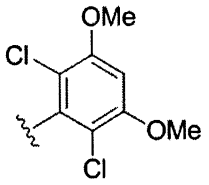
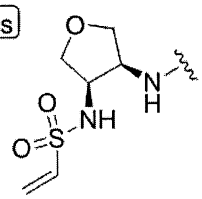
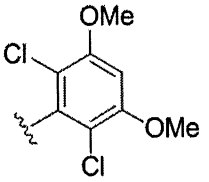
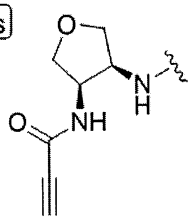
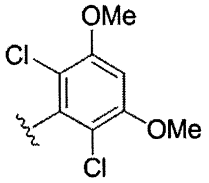
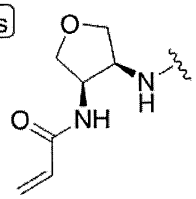
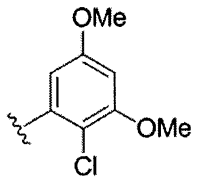
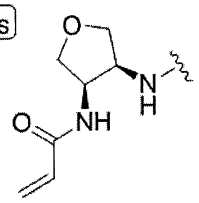
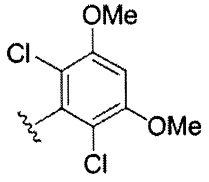
I-294

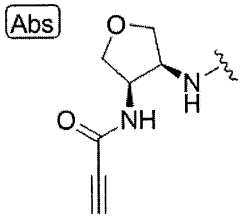
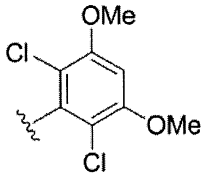
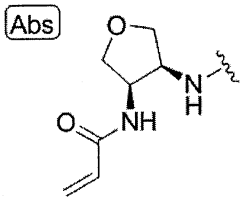
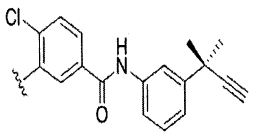
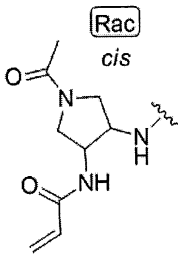
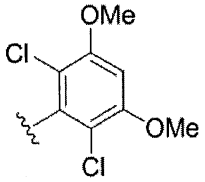
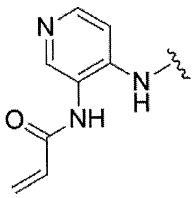
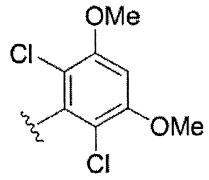
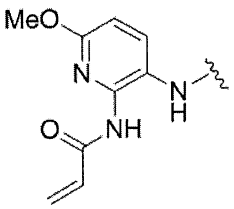
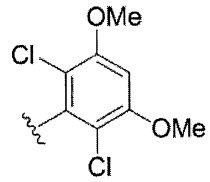
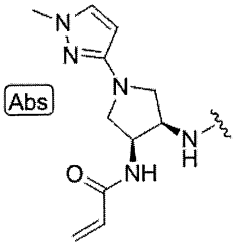
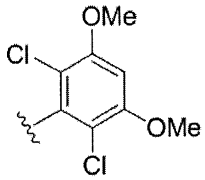


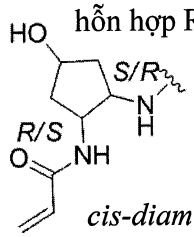
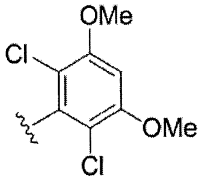
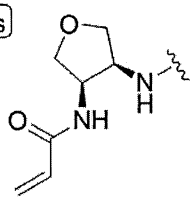
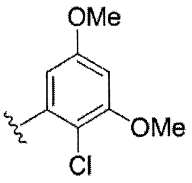
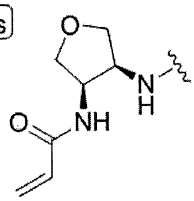
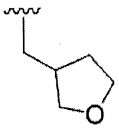
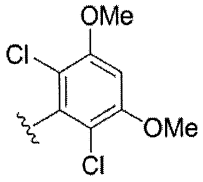
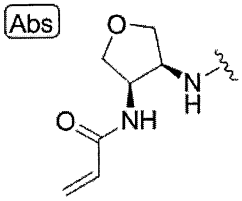
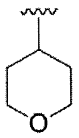
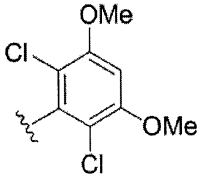
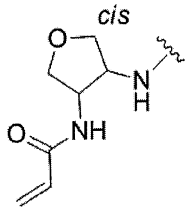
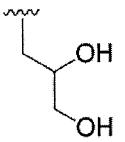
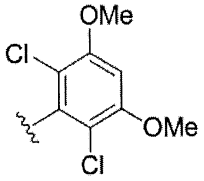
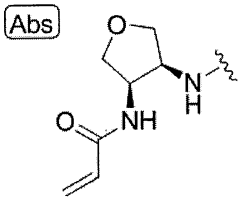
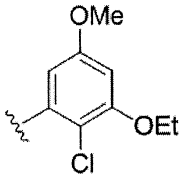
I-296

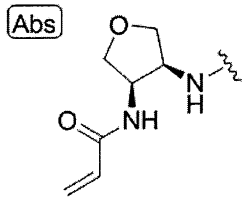
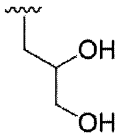
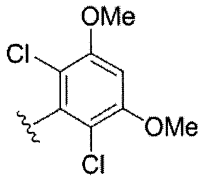
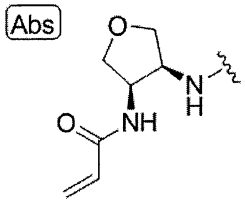
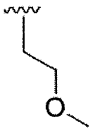
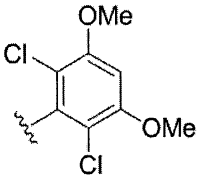
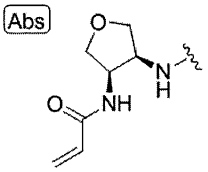
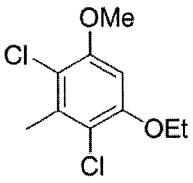
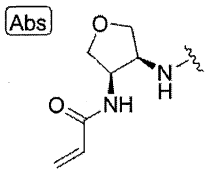
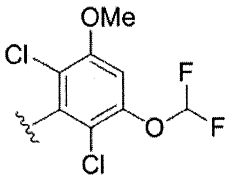
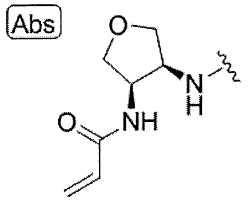
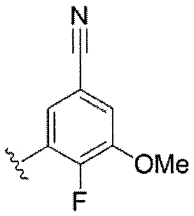
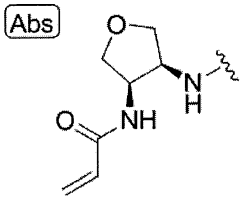
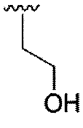
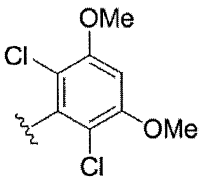
hoặc trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

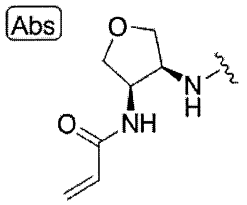
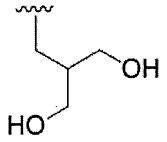
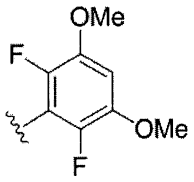
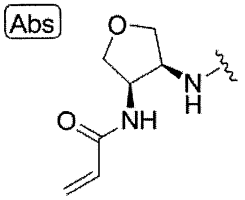
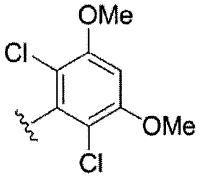
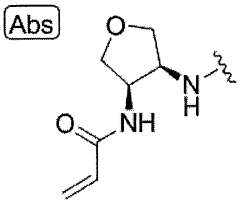
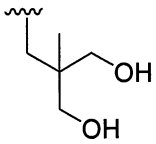
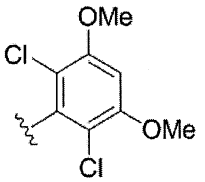
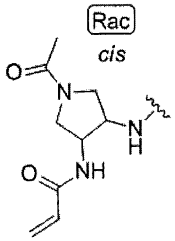
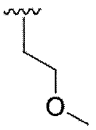
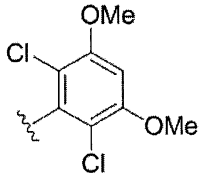
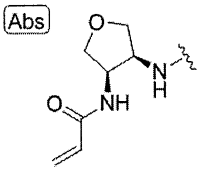
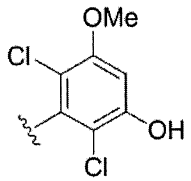


ID		R^3	R^4
I-249	Rac *cis* 		
I-250	Abs 		
I-251	Abs 		
I-254	Abs 		
I-262	Abs 		

I-263			
I-266			
I-273			
I-275			
I-277			
I-280			

I-284	hỗn hợp R+S  *cis-diamin*		
I-297	Abs 		
I-298	Abs 		
I-300	Abs 		
I-302	Rac *cis* 		
I-306	Abs 		

I-309			
I-295			
I-291			
I-287			
I-283			
I-303			

I-305			
I-304			
I-310			
I-311			
I-312			

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là –L-Y, trong đó:

L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và

độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, -C(O)O-, xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-;

Y là hyđro, vòng béo có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 3 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^e; và
mỗi R^e độc lập được chọn từ -Q-Z, oxo, NO_2, halogen, CN, nhóm dời chuyển thích hợp, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, trong đó:

Q là liên kết cộng hóa trị hoặc mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, có từ 1 đến 6 cacbon, hóa trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của Q tùy ý và độc lập được thế bằng —N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, hoặc -SO_2-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO_2-, hoặc -SO_2N(R)-; và

Z là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó (i):

L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, –S-, -S(O)-, -SO_2-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-; và

Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN, tốt hơn là:

trong đó (a) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, –O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-, hoặc:

trong đó (b) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -OC(O)-, hoặc:

trong đó (c) L là -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-, -NRC(O)-CH=CHCH$_2$O-, -CH$_2$NRC(O)CH=CH-, -NRSO$_2$CH=CH-, -NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-, hoặc -NRC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-; trong đó R là H hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon được thế tuỳ ý; và Y là hyđro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO$_2$, hoặc CN, tốt hơn nữa là trong đó L là -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-, -NHC(O)CH=CHCH$_2$O-, -CH$_2$NHC(O)CH=CH-, -NHSO$_2$CH=CH-, -NH-SO$_2$CH=CHCH$_2$-, hoặc -NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-, hoặc

trong đó (ii) L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết đôi alkylidenyl và ít nhất một đơn vị metylen của L được thay thế bằng -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO$_2$-, -SO$_2$N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO$_2$-, -OC(O)-, hoặc –C(O)O-, và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng xyclopropylen, -O-, -N(R)-, hoặc -C(O)-.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là -L-Y, trong đó:

L là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 8 cacbon hoá trị hai trong đó L có ít nhất một liên kết ba và một hoặc hai đơn vị metylen bổ sung của L tuỳ ý và độc lập được thay thế bằng -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO$_2$-, -SO$_2$N(R)-, –S-, -S(O), -SO$_2$-, -OC(O)-, hoặc -C(O)O-,

Y là hyđro, vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tuỳ ý được thế bằng oxo, halogen, NO$_2$, hoặc CN, hoặc nhân vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 3 đến 10 cạnh, bão hòa, chưa bão hòa một phần, hoặc nhân aryl có 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhân này được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^e; và

mỗi R^e độc lập được chọn từ —Q-Z, oxo, NO$_2$, halogen, CN, nhóm dời chuyển thích hợp, hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO$_2$, hoặc CN, trong đó

Q là liên kết cộng hóa trị hoặc mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa hoặc chưa bão hòa, có từ 1 đến 6 cacbon, hóa trị hai, trong đó một hoặc hai đơn vị metylen của

Q tùy ý và độc lập được thế bằng -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, hoặc $-SO_2-$, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, $-N(R)SO_2-$, hoặc $-SO_2N(R)-$; và

Z là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN,

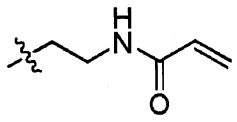
tốt hơn là:

trong đó Y là hydro hoặc vòng béo có từ 1 đến 6 cacbon tùy ý được thế bằng oxo, halogen, NO_2, hoặc CN,

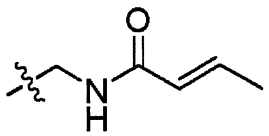
tốt hơn nữa là:

trong đó L là $-C\equiv C-$, $-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, hoặc $-CH_2OC(=O)C\equiv C-$.

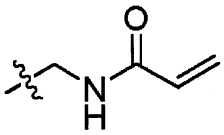
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (i) R^1 được chọn từ:



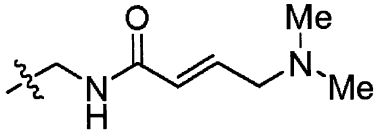
b



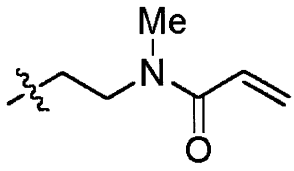
g



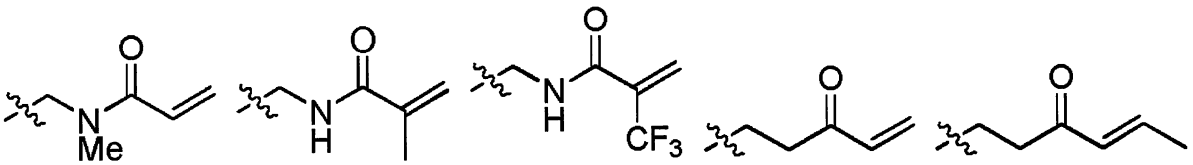
h



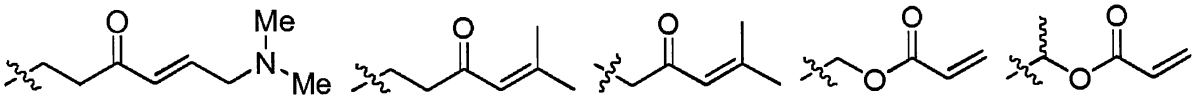
i



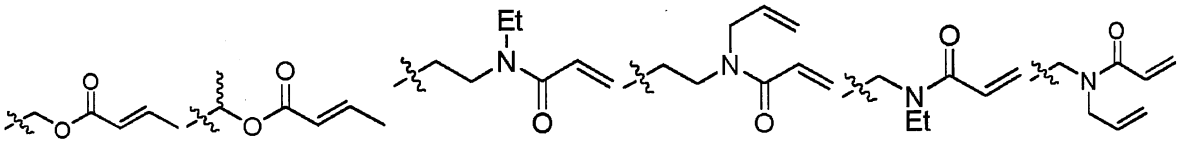
l



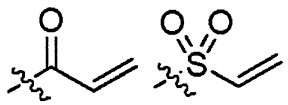
p ***q*** ***r*** ***s*** ***t***



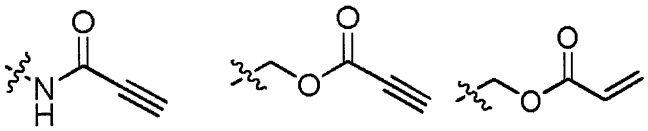
u ***v*** ***w*** ***x*** ***y***



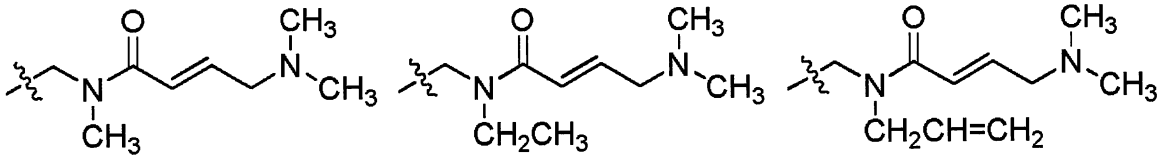
z ***aa*** ***bb*** ***cc*** ***dd*** ***ee***



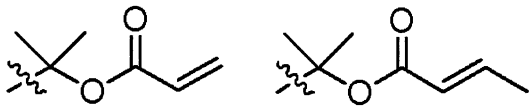
vvvv ***wwww***



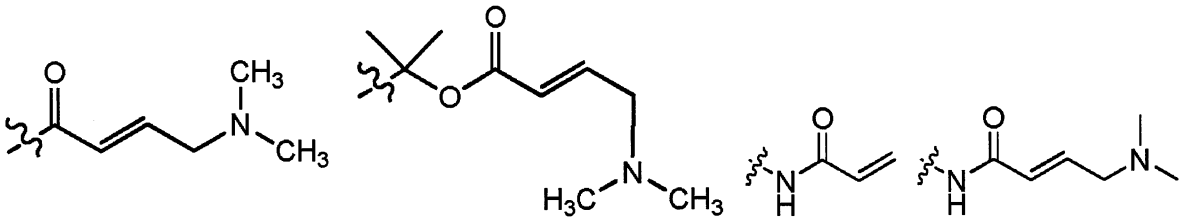
eeeee ***fffff*** ***hhhhh***



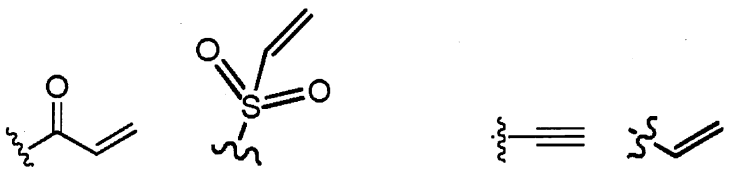
jjjjj ***kkkkk*** ***lllll***



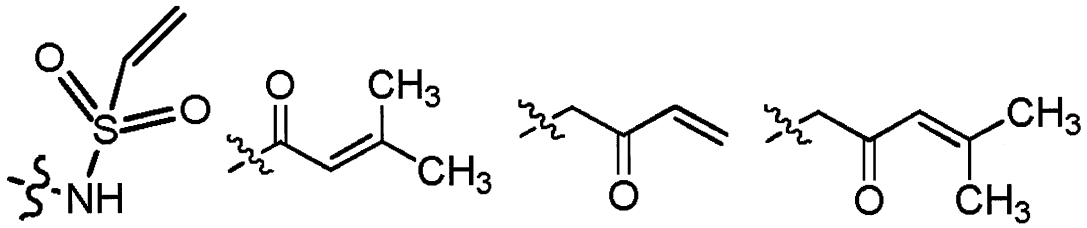
ppppp ***qqqqq***



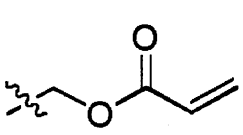
rrrrr ***sssss*** ***ttttt*** ***uuuuu***

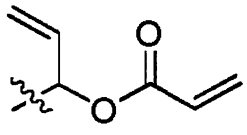


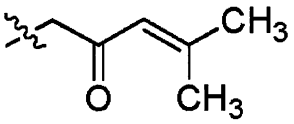
vvvvv ***wwwww*** ***yyyyy*** ***zzzzz***



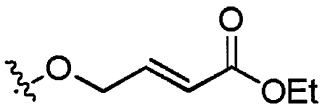
ccccccc ***ddddddd*** ***fffffff*** ***hhhhhhh***



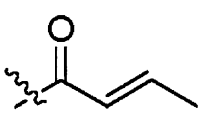


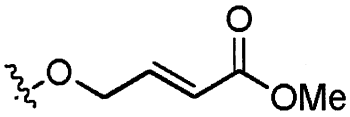


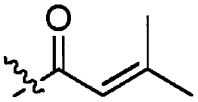
jjjjjj ***kkkkkk*** ***llllll***



oooooo



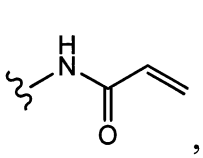
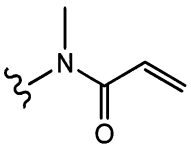
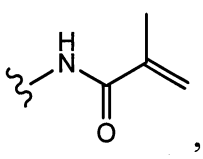
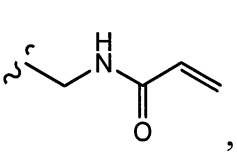
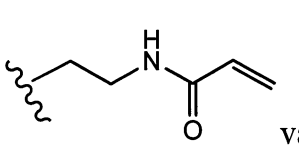


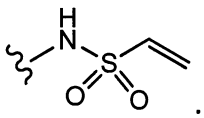


ttttt ***wwwwww*** hoặc ***xxxxxx***

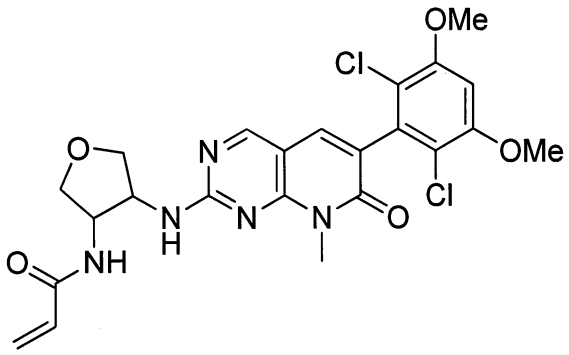
trong đó, mỗi R^e độc lập là nhóm rời chuyển thích hợp, NO_2, CN, hoặc oxo, hoặc

trong đó (ii) R^1 được chọn từ:

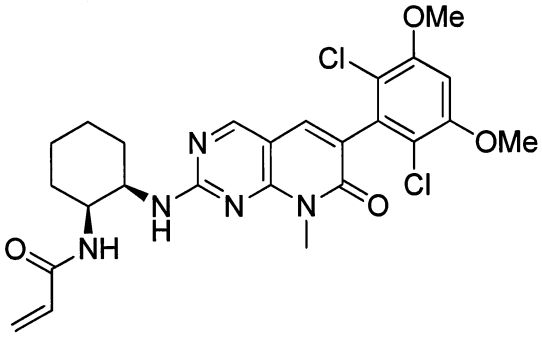
 ,  ,  ,  ,  và

 .

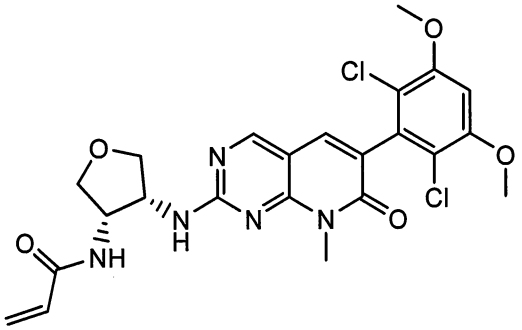
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:



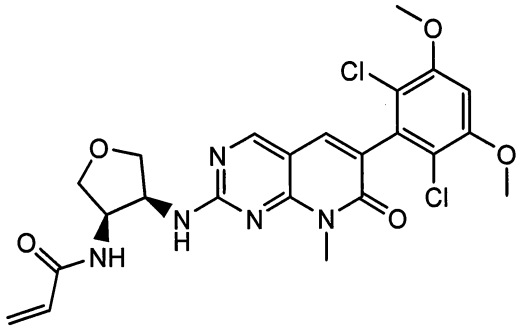
I-211



I-223



I-240



I-241

hoặc muối dược dụng của nó.

15. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 14, và tá dược, chất mang hoặc chất dẫn thuốc dược dụng.

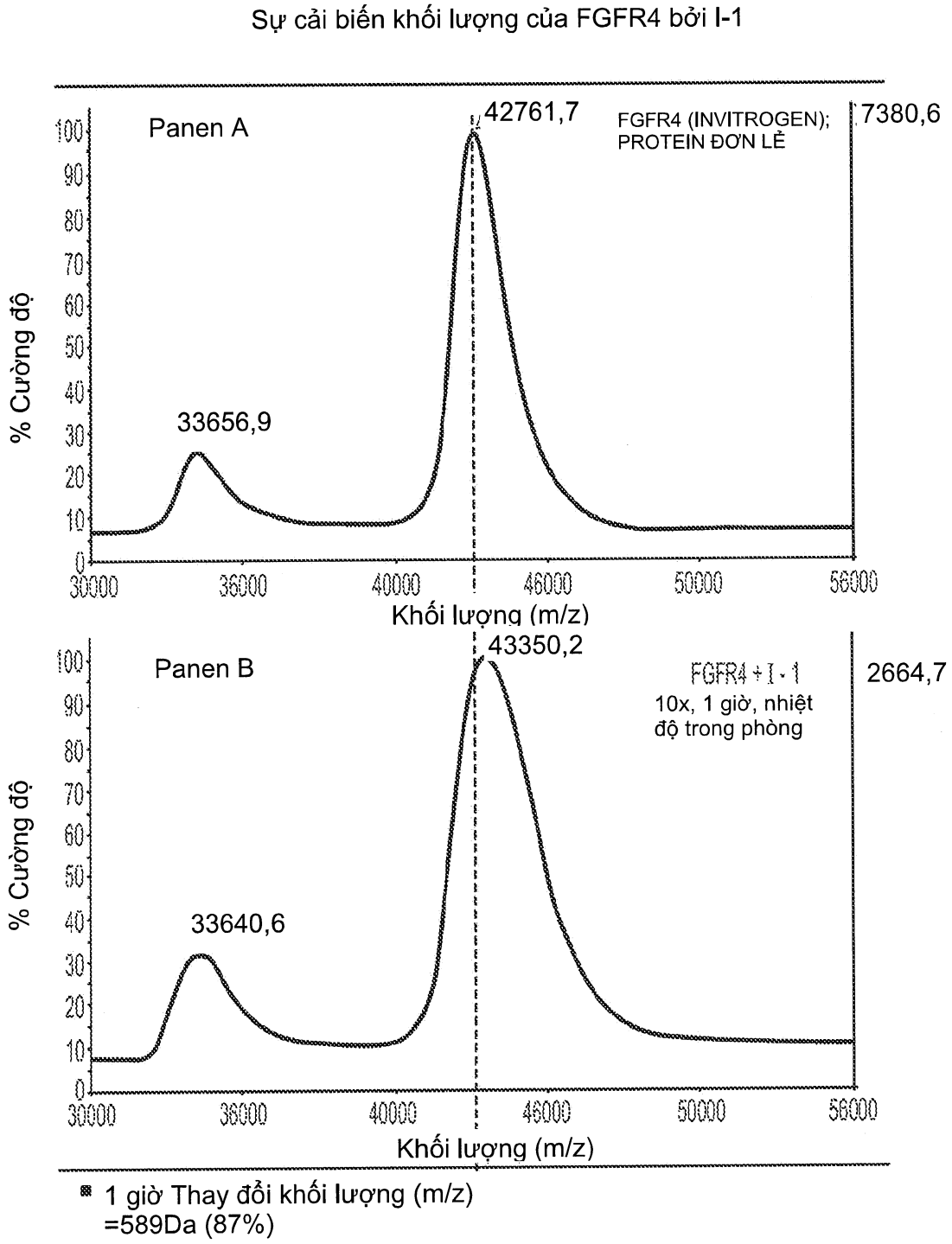
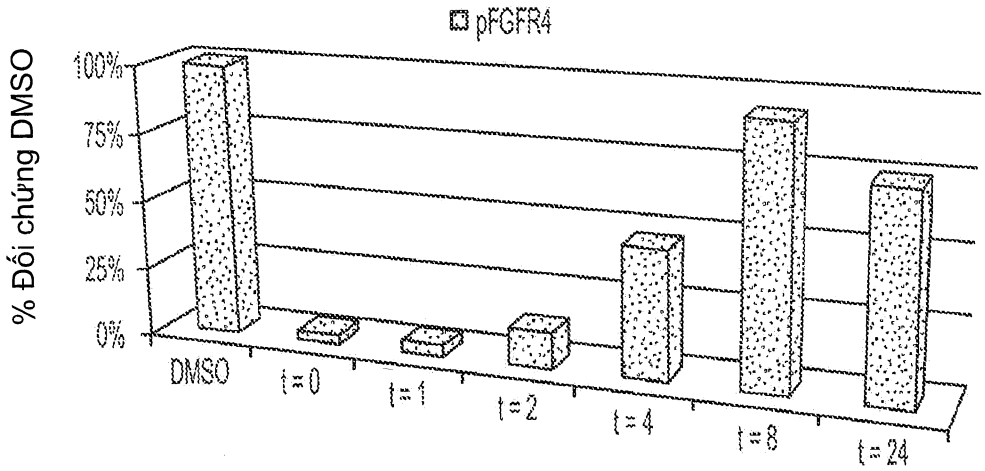

Sự cải biến khối lượng của FGFR4 bởi I-1
Panen A
42761,7
FGFR4 (INVITROGEN); PROTEIN ĐƠN LẺ
7380,6
% Cường độ
33656,9
Khối lượng (m/z)
Panen B
43350,2
FGFR4 + I - 1
10x, 1 giờ, nhiệt độ trong phòng
2664,7
% Cường độ
33640,6
Khối lượng (m/z)
1 giờ Thay đổi khối lượng (m/z) =589Da (87%)

FIG. 1

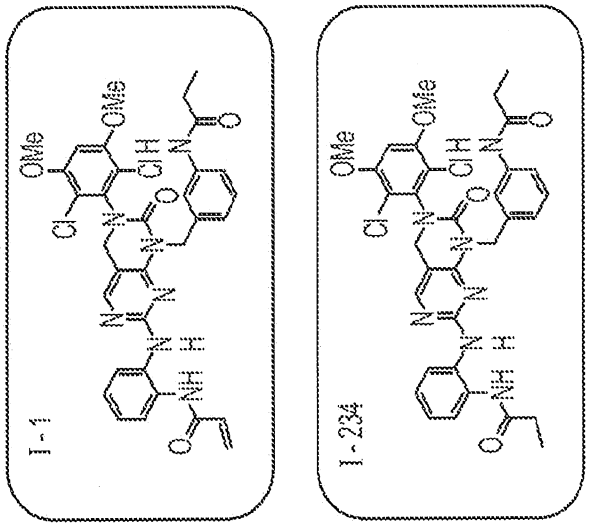
Dữ liệu lọc sạch với I-69 trong MDA (FGFR4)



Tốc độ tổng hợp lại (t1/2): FGFR4: 4 đến 8 giờ
MDA: 2uM

FIG. 2

I-1 thể hiện khoảng thời gian tác dụng kéo dài (PDA) phù hợp với tốc độ điều chỉnh FGFR4 trong khi thể tương tự I-234 nghịch đảo không thể hiện PDA



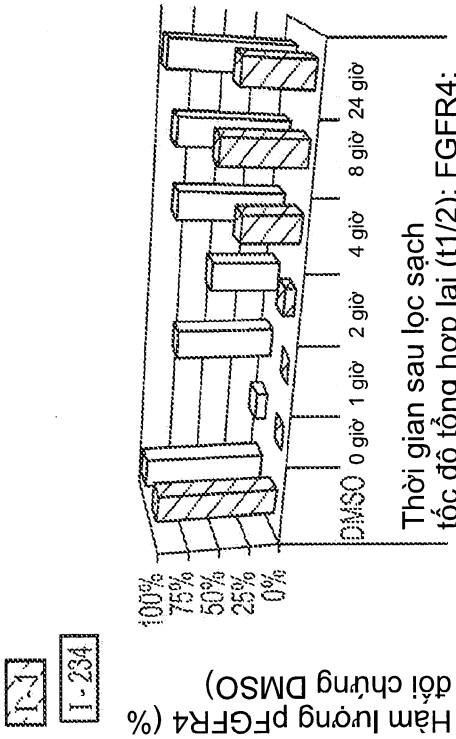


FIG. 3

Trình tự axit amin của FGFR4 (SEQ ID NO:1)

10	20	30	40	50	60
MRLLLALLGV	LLSVPGPPVL	SLEASEEVEL	EPCLAPSLEQ	QEQELTVALG	QPVRLCCGRA
70	80	90	100	110	120
ERGGHWYKEG	SRLAPAGRVR	GWRGRLEIAS	FLPEDAGRYL	CLARGSMIVL	QNLTLLIGDS
130	140	150	160	170	180
LTGSNDDEDP	KSHRDPSNRH	SYPQQAPYWT	HPQRMEKKLH	AVPAGNTVKF	RCPAAGNPTP
190	200	210	220	230	240
TIRWLKDGQA	FHGENRIGGI	RLRHQHWSLV	MESVVPSDRG	TYTCLVENAV	GSIRYNYLLD
250	260	270	280	290	300
VLERSPHRPI	LQAGLPANTT	AVVGSDVELL	CKVYSDAQPH	IQWLKHIVIN	GSSFGADGFP
310	320	330	340	350	360
YVQVLKTADI	NSSEVEVLYL	RNVSAEDAGE	YTCLAGNSIG	LSYQSAWLTV	LPEEDPTWTA
370	380	390	400	410	420
AAPEARYTDI	ILYASGSLAL	AVLLLLAGLY	RGQALMGRHP	RPPATVQKLS	RFPLARQFSL
430	440	450	460	470	480
ESGSSGKSSS	SLVRGVRLSS	SGPALLAGLV	SLDLPLDPLW	EFPRDRLVLG	KPLGEGCFGQ
490	500	510	520	530	540
VVRAEAFGMD	PARPDQASTV	AVKMLKDNAS	DKDLADLVSE	MEVMKLIGRH	KNIINLLGVC
550	560	570	580	590	600
TQEGPLYVIV	EC[illegible]AKGNLRE	FLRARRPPGP	DLSPDGPRSS	EGPLSFPVLV	SCAYQVARGM
610	620	630	640	650	660
QYLESRKCIH	RDLAARNVLV	TEDNVMKIAD	FGLARGVHHI	DYYKKTSNGR	LPVKWMAPEA
670	680	690	700	710	720
LFDRVYTHQS	DVWSFGILLW	EIFTLGGSPY	PGIPVEELFS	LLREGHRMDR	PPHCPPELYG
730	740	750	760	770	780
LMRECWHAAP	SQRPTFKQLV	EALDKVLLAV	SEEYLDLRLT	FGPYSPSGGD	ASSTCSSSDS
790	800				
VFSHDPLPLG	SSSFPFGSGV	QT			

FIG. 4

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Celgene Avilomics Research, Inc.

<120> HỢP CHẤT HETEROARYL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

<130> 2007878-0405

<140> PCT/US2014/029270
<141> 2014-03-14

<150> 61/793113
<151> 2013-03-15

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 802
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Pro Gly
1 5 10 15

Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro
20 25 30

Cys Leu Ala Pro Ser Leu Glu Gln Gln Glu Gln Glu Leu Thr Val Ala
35 40 45

Leu Gly Gln Pro Val Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Glu Arg Gly Gly
50 55 60

His Trp Tyr Lys Glu Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg
65 70 75 80

Gly Trp Arg Gly Arg Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala
85 90 95

Gly Arg Tyr Leu Cys Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn
100 105 110

```
Leu Thr Leu Ile Thr Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu
        115                 120                 125

Asp Pro Lys Ser His Arg Asp Pro Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln
    130                 135                 140

Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His
145                 150                 155                 160

Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly
                165                 170                 175

Asn Pro Thr Pro Thr Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His
            180                 185                 190

Gly Glu Asn Arg Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser
        195                 200                 205

Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys
    210                 215                 220

Leu Val Glu Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp
225                 230                 235                 240

Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro
                245                 250                 255

Ala Asn Thr Thr Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys
            260                 265                 270

Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val
        275                 280                 285

Ile Asn Gly Ser Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val
    290                 295                 300

Leu Lys Thr Ala Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu
305                 310                 315                 320

Arg Asn Val Ser Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly
                325                 330                 335
```

Asn Ser Ile Gly Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro
340 345 350

Glu Glu Asp Pro Thr Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Arg Tyr Thr
355 360 365

Asp Ile Ile Leu Tyr Ala Ser Gly Ser Leu Ala Leu Ala Val Leu Leu
370 375 380

Leu Leu Ala Gly Leu Tyr Arg Gly Gln Ala Leu His Gly Arg His Pro
385 390 395 400

Arg Pro Pro Ala Thr Val Gln Lys Leu Ser Arg Phe Pro Leu Ala Arg
405 410 415

Gln Phe Ser Leu Glu Ser Gly Ser Ser Gly Lys Ser Ser Ser Ser Leu
420 425 430

Val Arg Gly Val Arg Leu Ser Ser Ser Gly Pro Ala Leu Leu Ala Gly
435 440 445

Leu Val Ser Leu Asp Leu Pro Leu Asp Pro Leu Trp Glu Phe Pro Arg
450 455 460

Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln
465 470 475 480

Val Val Arg Ala Glu Ala Phe Gly Met Asp Pro Ala Arg Pro Asp Gln
485 490 495

Ala Ser Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asn Ala Ser Asp Lys
500 505 510

Asp Leu Ala Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Val Met Lys Leu Ile Gly
515 520 525

Arg His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Val Cys Thr Gln Glu Gly
530 535 540

Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Cys Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu
545 550 555 560

Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Pro Asp Leu Ser Pro Asp Gly
565 570 575

Pro Arg Ser Ser Glu Gly Pro Leu Ser Phe Pro Val Leu Val Ser Cys
580 585 590

Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Gln Tyr Leu Glu Ser Arg Lys Cys
595 600 605

Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn
610 615 620

Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val His His Ile
625 630 635 640

Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Ser Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met
645 650 655

Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val
660 665 670

Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser
675 680 685

Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Ser Leu Leu Arg Glu
690 695 700

Gly His Arg Met Asp Arg Pro Pro His Cys Pro Pro Glu Leu Tyr Gly
705 710 715 720

Leu Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe
725 730 735

Lys Gln Leu Val Glu Ala Leu Asp Lys Val Leu Leu Ala Val Ser Glu
740 745 750

Glu Tyr Leu Asp Leu Arg Leu Thr Phe Gly Pro Tyr Ser Pro Ser Gly
755 760 765

```
Gly Asp Ala Ser Ser Thr Cys Ser Ser Ser Asp Ser Val Phe Ser His
    770                 775                 780

Asp Pro Leu Pro Leu Gly Ser Ser Ser Phe Pro Phe Gly Ser Gly Val
785                 790                 795                 800

Gln Thr
```