



(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)



1-0025910

(51)⁷ C07D 277/82; A61K 31/496; C07D
417/12; A61K 31/428; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2011-01723

(22) 01/12/2009

(86) PCT/JP2009/070447 01/12/2009

(87) WO 2010/064722 A1 10/06/2010

(30) 2008-307581 02/12/2008 JP; 2009-125256 25/05/2009 JP

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/09/2011 282A

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

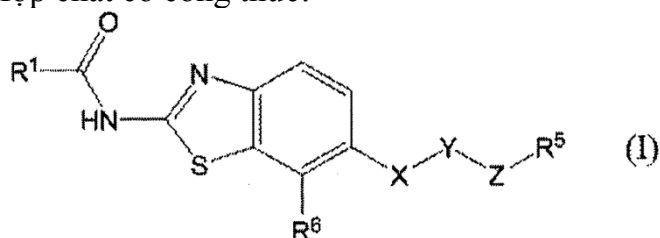
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) OKANIWA, Masanori (JP); TAKAGI, Terufumi (JP); HIROSE, Masaaki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT BENZOTHAZOL DÙNG LÀM THUỐC CHỐNG UNG THƯ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng ngưng tụ thể hiện hoạt tính ức chế Raf mạnh. Hợp chất có công thức:



trong đó mỗi một ký hiệu như được xác định trong bản mô tả này, hoặc muối của hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng, và chi tiết hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có hoạt tính ức chế Raf mạnh và hữu dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị đối với bệnh ung thư, và thuốc chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều hoạt động của các tế bào ung thư như phát triển, di căn, xâm nhập và hoạt động tương tự được gây ra do sự truyền tín hiệu trong tế bào từ RTK: các tyrosin kinaza thụ thể (EGFR, HER2 v.v.), chúng được kích hoạt bởi sự kích thích của các yếu tố phát triển và đột biến, và tín hiệu hoạt hóa của nó được truyền xuống thông qua protein RAS. Đối với con đường truyền tín hiệu trong tế bào thông qua Ras, con đường Ras/Raf/MEK/ERK đã được biết rõ, con đường này có liên quan chặt chẽ với việc kiểm soát nhiều chức năng tế bào khác nhau như sự tăng sinh tế bào, sự di chuyển của tế bào, sự chuyển dạng, chống lại việc chết theo lập trình (tự vong tế bào) và chức năng tương tự.

Để ngăn chặn con đường này, các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển, ví dụ, các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) gefinitib (nhãn hiệu: Iressa), và erlotinib (nhãn hiệu: Tarceva), và kháng thể ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô người typ 2 (HER2) trastuzumab (nhãn hiệu: Herceptin) đã có trên thị trường trong những năm gần đây. Các loại thuốc này đã được báo cáo là hữu hiệu trong điều trị một số loại ung thư trên thực hành điều trị lâm sàng, như ung thư phổi, ung thư vú và ung thư tương tự. Ngoài ra, đã chứng minh được rằng, kháng thể ức chế bevacizumab (nhãn hiệu: Avastin) kháng lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF) ức chế sự hoạt hóa của VEGFR ở các tế bào nội mô tân mạch bên trong khối u và thể hiện hoạt tính chống khối u. Các thuốc này ngăn chặn hệ thống dẫn truyền tín hiệu ở phía sau khi thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển khối u trong ung thư đối với các tế bào đích

và các tế bào nội mô mạch máu, thông qua sự ức chế hoạt tính enzym thụ thể và ức chế sự hoạt hóa thụ thể.

Mặt khác, con đường Ras/Raf/MEK/ERK được biết rất rõ là gây ra các đột biến tần số cao ở ung thư. Gen Ras được báo cáo là trải qua đột biến kiểu hoạt hóa tại codon 12, 13 hoặc 61 của các khối ung thư khác nhau, ví dụ, khoảng 90% trong tổng số ung thư tụy, khoảng 35% trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, khoảng 30% trong ung thư gan và tương tự, và có nhiều báo cáo về mối tương quan giữa đột biến Ras và sự phát triển khối u ác tính.

Liên quan đến gen Raf, đột biến hoạt hóa ở vùng kinaza B-Raf trong ung thư đã được báo cáo. Đã biết rằng, đột biến B-Raf, cụ thể là V600E, xuất hiện ở nhiều khối ung thư khác nhau, ví dụ, khoảng 60% trong tổng số các u hắc sắc tố ác tính, khoảng 30% trong ung thư tuyến giáp, khoảng 15% trong ung thư kết tràng và tương tự. Cụ thể, kinaza B-Raf (V600E) có hoạt tính phosphoryl hóa MEK gấp khoảng 13 lần so với kinaza B-Raf kiểu hoang dại, và hoạt tính của B-Raf có liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của ung thư có đột biến ở B-Raf.

Trong các ung thư này, các ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố phát triển ngược dòng và Ras không thể ngăn chặn được hệ thống dẫn truyền tín hiệu xuôi dòng của kinaza Raf, mà được hoạt hóa một cách liên tục. Trong trường hợp này, vì quá trình ngăn chặn tín hiệu xuôi dòng (hệ thống dẫn truyền tín hiệu Raf/MEK/ERK) không thể xảy ra, nên cũng không thể có được hoạt tính ngăn chặn sự phát triển khối u. Ví dụ, u hắc sắc tố biểu hiện đột biến B-Raf tần số cao có khả năng di căn cao và tỷ lệ sống sót sau 5 năm là vào khoảng 6%, hiện tại chưa có bất kỳ thuốc điều trị hứa hẹn nào đối với loại ung thư này.

Trong con đường Ras/Raf/MEK/ERK, kinaza Raf là phân tử xuôi dòng thường gặp nhất bị hoạt hóa bởi đột biến. Hợp chất ức chế hoạt tính Raf được xem là hữu hiệu để làm thuốc điều trị đối với bất kỳ loại ung thư nào bị gây ra bởi sự đột biến của thụ thể yếu tố phát triển hoặc sự hoạt hóa quá mức bởi sự kích thích phối tử, hoặc ung thư gây ra bởi sự đột biến kiểu hoạt hóa

của Ras.

Raf là một kinaza serin/treonin, và được biết là gồm ba đồng dạng A-Raf, B-Raf và c-Raf. Raf được hoạt hóa bởi Ras và phosphoryl hóa phân tử xuôi dòng MEK. MEK đã hoạt hóa phosphoryl hóa thêm ERK để truyền tiếp tín hiệu xuống. Trong số ba đồng dạng, thì kinaza B-Raf thể hiện hoạt tính phosphoryl hóa MEK cực mạnh ở trạng thái cơ bản, hoạt tính này gấp khoảng từ 15 đến 20 lần so với hoạt tính của kinaza A-Raf, c-Raf. Hơn nữa, để trải qua quá trình hoạt hóa, c-Raf đòi hỏi phải phosphoryl hóa serin thứ 338 trong vòng hoạt hóa để thu được hoạt tính tối đa (tương tự như A-Raf). Tuy nhiên, B-Raf được biết là dễ bị hoạt hóa hơn so với A-Raf và c-Raf, vì trình tự tương ứng luôn luôn được phosphoryl hóa.

Hợp chất mà ức chế hoạt tính kinaza B-Raf và kinaza B-Raf đột biến được xem là ngăn chặn quá trình tăng sinh tế bào, cụ thể là trong ung thư có tiên lượng xấu. Do đó, hợp chất như vậy trở thành thuốc điều trị hiệu quả đối với ung thư mà chất ức chế hoạt tính enzym thụ thể yếu tố phát triển không có hiệu quả đối với loại ung thư này.

Đối với các chất ức chế Raf, các hợp chất có liên quan đến sorafenib (các tài liệu sáng chế từ 1 đến 3, tài liệu phi sáng chế 1), hợp chất benzyliciden (tài liệu sáng chế 4), các hợp chất imidazol (các tài liệu sáng chế từ 5 đến 8), các hợp chất pyridylfuran (các tài liệu sáng chế từ 9 đến 12), các hợp chất benzazol (các tài liệu sáng chế từ 13 đến 15), các hợp chất thiazolopyridin (các tài liệu sáng chế 16 và 17) và hợp chất tương tự là đã biết.

Ngoài ra, đối với các thuốc điều trị ung thư, các hợp chất benzothiazol được mô tả trong các tài liệu sáng chế từ 18 đến 20.

Tài liệu sáng chế 1: WO2000/42012

Tài liệu sáng chế 2: WO2000/41698

Tài liệu sáng chế 3: WO2002/62763

Tài liệu sáng chế 4: WO99/10325

Tài liệu sáng chế 5: WO2002/94808

Tài liệu sáng chế 6: WO2002/24680

Tài liệu sáng chế 7: WO2001/66540

Tài liệu sáng chế 8: WO2001/66539

Tài liệu sáng chế 9: WO2003/22838

Tài liệu sáng chế 10: WO2003/22837

Tài liệu sáng chế 11: WO2003/22836

Tài liệu sáng chế 12: WO2003/22833

Tài liệu sáng chế 13: WO2003/082272

Tài liệu sáng chế 14: WO2005/032548

Tài liệu sáng chế 15: WO2007/030377

Tài liệu sáng chế 16: WO2006/071035

Tài liệu sáng chế 17: WO2007/058482

Tài liệu sáng chế 18: WO2002/044156

Tài liệu sáng chế 19: WO2003/082272

Tài liệu sáng chế 20: WO2005/019192

Tài liệu phi sáng chế 1: Current Pharmaceutical Design, 2000, 8, 2269-2278

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

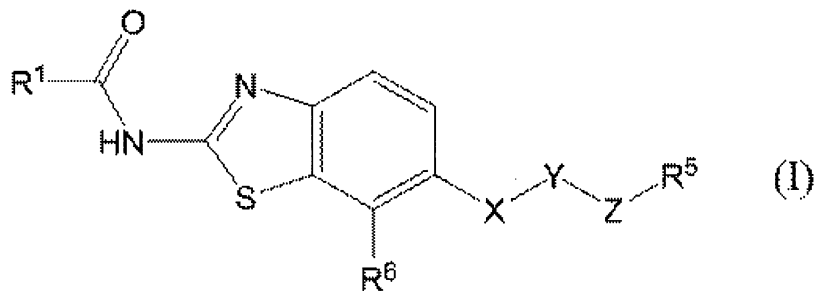
Chất ức chế Raf thể hiện hiệu quả, dược động học, tính hòa tan, khả năng tương tác với các dược phẩm khác, độ an toàn (độc tính thấp) và tính ổn định cao được cho là thể hiện hiệu quả điều trị mạnh. Tuy nhiên, hiện tại, vẫn còn chưa phát hiện ra chất nào thỏa mãn đầy đủ các yêu cầu nêu trên. Do đó, mục đích của sáng chế này là đề xuất hợp chất thỏa mãn các khía cạnh nêu trên và thỏa mãn đầy đủ dưới dạng một dược phẩm.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để nỗ lực giải quyết các vấn đề

nêu trên và phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức dưới đây có hoạt tính ức chế Raf mạnh, do đó đã hoàn thành sáng chế này.

Do đó, sáng chế đề xuất các điểm sau.

[1] Hợp chất có công thức:

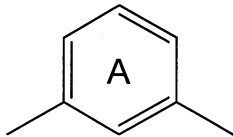


trong đó:

R¹ là metyl hoặc xyclopropyl;

X là -O-;

Y là:



trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;

Z là nhóm có công thức:

(1) -NHCO-;

(2) -NHCO-W^{1b} - trong đó W^{1b} là -CH₂- hoặc -CH(CH₃)₂;

(3) NHCONH-;

hoặc

(4) CONH-

R⁵ là phenyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(a) nguyên tử halogen,

(b) C₁₋₆alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) xyano; và

(c) C₁₋₆ alkoxy tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, và

R⁶ là :

nhóm xyano,

hoặc muối của hợp chất này (đôi khi được gọi tắt là “hợp chất (I)” trong bản mô tả này).

[2] 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid, hoặc muối của hợp chất này.

[3] 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid.

[4] N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của hợp chất này.

[5] N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

[6] N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của hợp chất này.

[7] N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

[8] N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của hợp chất này.

[9] N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

[10] N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-

yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-
 3,4-bis(triflometyl)benzamid,
 N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-
 (triflometoxy)benzamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-
 benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid,
 N-(3-{[2-(axetylaminio)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-xyano-1-
 metyletyl)benzamid,
 N-(3-{[2-(axetylaminio)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-
 metyletyl)benzamid,
 N-(3-{[2-(axetylaminio)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-
 bromophenyl)-2-metylpropanamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-
 benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-(3-{[2-(axetylaminio)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-4-clo-3-(1-xyano-1-
 metyletyl)benzamid,
 N-{6-[3-({[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-
 benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometoxy)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-
 benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-
 benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-
 benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-[6-(3-{[(4-tert-butylphenyl)carbamoyl]amino}phenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-
 yl]axetamid,
 2-clo-N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-
 yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-
 flophenyl]-3-(triflometoxy)benzamid,
 N-{6-[2-clo-4-flo-5-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-
 benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid,
 N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-
 benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid,
 2-clo-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-

flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropancarboxamid,
 N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropancarboxamid,
 hoặc muối của nó.
 [11] N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy)phenyl]-3,4-bis(triflometyl)benzamid,
 N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy)phenyl]-3-(triflometoxy)benzamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropancarboxamid,
 N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-4-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
 N-{6-[3-({[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamid,
 N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometoxy)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamid,

- N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamit,
- N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamit,
- N-[6-(3-{{[4-tert-butylphenyl]carbamoyl}amino})phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit,
- 2-clo-N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
- N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(triflometoxy)benzamid,
- N-{6-[2-clo-4-flo-5-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid,
- N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid,
- 2-clo-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
- N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyethyl)benzamid,
- N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid,
- N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamid,
- N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc
- N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.
- [12] N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanamid, hoặc muối của nó.
- [13] N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanamid.
- [14] N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamid, hoặc muối của nó.
- [15] N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamid.
- [16] N-[6-(3-{{[4-tert-butylphenyl]carbamoyl}amino})phenoxy]-7-xyano-1,3-

benzothiazol-2-yl]axetamit, hoặc muối của nó.

[17] N-[6-(3-{{(4-tert-butylphenyl)carbamoyl}amino}phenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit.

[18] Thuốc bao gồm hợp chất theo mục [1] nêu trên.

[19] Thuốc theo mục [18] nêu trên, là chất ức chế Raf.

[20] Thuốc theo mục [18] nêu trên, là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

[21] Hợp chất theo mục [1] nêu trên để ức chế Raf.

[22] Hợp chất theo mục [1] nêu trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

[23] Hợp chất theo mục [1] nêu trên dùng để sản xuất chất ức chế Raf.

[24] Hợp chất theo mục [1] nêu trên dùng để sản xuất thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Raf mạnh (cụ thể là hoạt tính ức chế B-Raf) và có thể tạo ra thuốc hữu dụng trong lâm sàng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, chất ức chế sự phát triển của ung thư và thuốc ngăn chặn sự di căn của ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, “nguyên tử halogen” là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₁₋₆ alkyl” bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₂₋₆ alkenyl” bao gồm, ví dụ, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 5-hexenyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{2-6} alkynyl” bao gồm, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1,1-dimethylprop-2-yn-1-yl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{1-6} alkoxy” bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl” bao gồm, ví dụ, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm mono C_{1-6} alkylamino” bao gồm, ví dụ, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, tert-butylamino và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm di C_{1-6} alkylamino” bao gồm, ví dụ, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, di-tert-butylamino và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{3-8} xycloalkyl” bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{3-8} xycloalkenyl” bao gồm, ví dụ, xyclopropenyl (ví dụ, 2-xyclopropen-1-yl), xyclobutenyl (ví dụ, 2-xyclobuten-1-yl), xyclopentenyl (ví dụ, 2-xyclopenten-1-yl, 3-xyclopenten-1-yl), xyclohexenyl (ví dụ, 2-xyclohexen-1-yl, 3-xyclohexen-1-yl) và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_{6-10} aryl” bao gồm, ví dụ, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng” bao gồm nhóm dị vòng thơm và nhóm dị vòng

không thơm.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng thơm” bao gồm nhóm dị vòng thơm một vòng và nhóm dị vòng thơm ngưng tụ.

Ví dụ về “nhóm dị vòng thơm một vòng” bao gồm nhóm dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (tùy ý được oxy hóa) và nguyên tử nitơ (tùy ý được oxy hóa), như furyl (ví dụ, 2-furyl, 3-furyl), thienyl (ví dụ, 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (ví dụ, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (ví dụ, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (ví dụ, 2-pyrazinyl), pyrrolyl (ví dụ, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (ví dụ, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (ví dụ, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (ví dụ, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), oxazolyl (ví dụ, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (ví dụ, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (ví dụ, 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (ví dụ, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (ví dụ, tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (ví dụ, 1,2,4-triazin-1-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) và nhóm tương tự.

Ví dụ về “nhóm dị vòng thơm ngưng tụ” bao gồm nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh, cụ thể là nhóm trong đó nhóm dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh nêu trên và C₆₋₁₀ aryl được ngưng tụ; và nhóm trong đó các nhóm dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh được ngưng tụ, như quinolyl (ví dụ, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 6-quinolyl), isoquinolyl (ví dụ, 3-isoquinolyl), quinazolyl (ví dụ, 2-quinazolyl, 4-quinazolyl), quinoxalyl (ví dụ, 2-quinoxalyl, 6-quinoxalyl), benzofuranyl (ví dụ, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl),

benzothienyl (ví dụ, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl), benzoxazolyl (ví dụ, 2-benzoxazolyl), benzisoxazolyl (ví dụ, 7-benzisoxazolyl), benzothiazolyl (ví dụ, 2-benzothiazolyl), benzimidazolyl (ví dụ, benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-5-yl), benzotriazolyl (ví dụ, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl), indolyl (ví dụ, indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl), indazolyl (ví dụ, 1H-indazol-3-yl), pyrolopyrazinyl (ví dụ, 1H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrol[2,3-b]pyrazin-6-yl), imidazopyridinyl (ví dụ, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 2H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl), thienopyridinyl (ví dụ, thieno[2,3-b]pyridin-3-yl), imidazopyrazinyl (ví dụ, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl), pyrazolopyridinyl (ví dụ, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl), pyrazolothienyl (ví dụ, 2H-pyrazolo[3,4-b]thiophen-2-yl), pyrazolotriazinyl (ví dụ, pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-yl) và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm nhóm dị vòng không thơm một vòng và nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ.

Ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm một vòng” bao gồm nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (tùy ý được oxy hóa) và nguyên tử nitơ, như azetidiny (ví dụ, 1-azetidiny, 2-azetidiny), pyrrolidiny (ví dụ, 1-pyrrolidiny, 2-pyrrolidiny), piperidiny (ví dụ, piperidino, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-piperidiny), morpholiny (ví dụ, morpholino), thiomorpholiny (ví dụ, thiomorpholino), piperaziny (ví dụ, 1-piperaziny, 2-piperaziny, 3-piperaziny), oxazolidiny (ví dụ, oxazolidin-2-yl), thiazolidiny (ví dụ, thiazolidin-2-yl), dihydrothiopyrany (ví dụ, dihydrothiopyran-3-yl, dihydrothiopyran-4-yl), imidazolidiny (ví dụ, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl), oxazoliny (ví dụ, oxazolin-2-yl), thiazoliny (ví dụ, thiazolin-2-yl), imidazoliny (ví dụ, imidazolin-2-yl, imidazolin-3-yl), dioxolyl (ví dụ, 1,3-dioxol-4-yl), dioxolany (ví dụ, 1,3-dioxolan-4-yl), dihydrooxadiazolyl (ví dụ, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-

yl), pyranyl (ví dụ, 2-pyranyl, 4-pyranyl), tetrahydropyranyl (ví dụ, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl), thiopyranyl (ví dụ, 4-thiopyranyl), tetrahydrothiopyranyl (ví dụ, 2-tetrahydrothiopyranyl, 3-tetrahydrothiopyranyl, 4-tetrahydrothiopyranyl), 1-oxidotetrahydrothiopyranyl (ví dụ, 1-oxidotetrahydrothiopyran-4-yl), 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl (ví dụ, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyran-4-yl), tetrahydrofuryl (ví dụ, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl), pyrazolidinyl (ví dụ, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-3-yl), pyrazolinyl (ví dụ, pyrazolin-1-yl), tetrahydropyrimidinyl (ví dụ, tetrahydropyrimidin-1-yl), dihydrotriazolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl), tetrahydrotriazolyl (ví dụ, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl), azepanyl (ví dụ, 1-azepanyl, 2-azepanyl, 3-azepanyl, 4-azepanyl), dihydropyridyl (ví dụ, dihydropyridin-1-yl, dihydropyridin-2-yl, dihydropyridin-3-yl, dihydropyridin-4-yl), tetrahydropyridyl (ví dụ, tetrahydropyridin-1-yl, tetrahydropyridin-2-yl, tetrahydropyridin-3-yl, tetrahydropyridin-4-yl) và nhóm tương tự.

Ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ” bao gồm nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh, cụ thể là nhóm trong đó nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh nêu trên và C₆₋₁₀ aryl được ngưng tụ; nhóm trong đó các nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh nêu trên được ngưng tụ; nhóm trong đó nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh nêu trên và nhóm dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh nêu trên được ngưng tụ; nhóm thu được bằng cách bão hòa một phần các nhóm này, như dihydroindolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl), dihydroisoindolyl (ví dụ, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl), dihydrobenzofuranyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl), tetrahydrobenzofuranyl (ví dụ, 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-3-yl), dihydrobenzodioxinyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl), dihydrobenzodioxepinyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepinyl), chromenyl (ví dụ, 4H-chromen-2-yl, 2H-chromen-3-yl), dihydrochromenyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl), dihydroquinolinyl (ví dụ, 1,2-dihydroquinolin-4-yl),

tetrahydroquinoliny (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl), dihydroisoquinoliny (ví dụ, 1,2-dihydroisoquinolin-4-yl), tetrahydroisoquinoliny (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl), dihydrophthalaziny (ví dụ, 1,4-dihydrophthalazin-4-yl) và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₁₋₆ alkylen” bao gồm, ví dụ, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(C₃H₇)-, -CH(CH(CH₃)₂)-, -(CH(CH₃))₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂- và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₂₋₆ alkenylen” bao gồm, ví dụ, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH=CH-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH- và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₂₋₆ alkynylen” bao gồm, ví dụ, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C(CH₃)₂-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C≡C- và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₃₋₆ xycloalkylen” bao gồm, ví dụ, xyclopropylen, xyclobutylen (ví dụ, 1,2-xyclobutylen, 1,3-xyclobutylen), xyclopentylen (ví dụ, 1,2-xyclopentylen, 1,3-xyclopentylen), xyclohexylen (ví dụ, 1,2-xyclohexylen, 1,3-xyclohexylen, 1,4-xyclohexylen) và nhóm tương tự.

Mỗi một phần tử thế của công thức (I) được giải thích trong phần dưới đây.

Trong công thức (I), R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế.

“Nhóm C₁₋₆ alkyl” của “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế” của R¹ tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ nhóm phần tử thế A sau. Khi nhiều phần tử thế có mặt,

các phần tử thể riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Nhóm phần tử thể A:

(1) nguyên tử halogen;

(2) xyano;

(3) nitro;

(4) hydroxy;

(5) C_{3-8} xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen, và

(b) xyano;

(6) C_{6-10} aryl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen, và

(b) xyano;

(7) C_{1-6} alkoxy tùy ý có từ 1 đến 4 phần tử thể được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen,

(b) xyano,

(c) C_{3-8} xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(d) C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và

(e) C_{6-10} aryl tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen;

(8) C_{2-6} alkenyloxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, etenyloxy, propenyloxy, butenyloxy, pentenyloxy, hexenyloxy);

(9) C_{2-6} alkynyloxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, etynyloxy, propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, hexynyloxy);

(10) C_{3-8} xycloalkyloxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy);

- (11) C₃₋₈ xycloalkenyloxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, xyclopropenyloxy, xyclobutenyloxy, xyclopentenyloxy, xyclohexenyloxy);
- (12) C₆₋₁₀ aryloxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, phenyloxy, 1-naphtyloxy, 2-naphtyloxy);
- (13) C₁₋₆ alkylaminosulfonyl (ví dụ, metylaminosulfonyl, etylaminosulfonyl, propylaminosulfonyl);
- (14) di C₁₋₆ alkylaminosulfonyl (ví dụ, dimetylaminosulfonyl, dietylaminosulfonyl, dipropylaminosulfonyl);
- (15) carbamoyl;
- (16) C₁₋₆ alkylamino-carbonyl (ví dụ, metylaminocarbonyl, etylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl);
- (17) di C₁₋₆ alkylamino-carbonyl (ví dụ, dimetylaminocarbonyl, dietylaminocarbonyl, dipropylaminocarbonyl);
- (18) formyl;
- (19) C₁₋₆ alkyl-carbonyl (ví dụ, axetyl, etylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl);
- (20) C₂₋₆ alkenyl-carbonyl (ví dụ, etenylcarbonyl, propenylcarbonyl, butenylcarbonyl, pentenylcarbonyl, hexenylcarbonyl);
- (21) C₂₋₆ alkynyl-carbonyl (ví dụ, etynylcarbonyl, propynylcarbonyl, butynylcarbonyl, pentynylcarbonyl, hexynylcarbonyl);
- (22) C₃₋₈ xycloalkyl-carbonyl (ví dụ, xyclopropylcarbonyl, xyclobutylcarbonyl, xyclopentylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl);
- (23) C₃₋₈ xycloalkenyl-carbonyl (ví dụ, xyclopropenylcarbonyl, xyclobutenylcarbonyl, xyclopentenylcarbonyl, xyclohexenylcarbonyl);
- (24) C₆₋₁₀ aryl-carbonyl (ví dụ, benzoyl, 1-naphtylcarbonyl, 2-naphtylcarbonyl);

- (25) C₃₋₈ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-carbonyl (ví dụ, xyclopropylmethylcarbonyl, xyclopropylethylcarbonyl, xyclobutylmethylcarbonyl, xyclopentylmethylcarbonyl, xyclohexylmethylcarbonyl, xyclohexylethylcarbonyl);
- (26) C₃₋₈ xycloalkenyl-C₁₋₆ alkyl-carbonyl (ví dụ, xyclopentenylmethylcarbonyl, xyclohexenylmethylcarbonyl, xyclohexenylethylcarbonyl, xyclohexenylpropylcarbonyl);
- (27) C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl, phenylethylcarbonyl);
- (28) heteroxycylcarbonyl thom một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, furylcarbonyl, thienylcarbonyl, pyrolylcarbonyl, oxazolylcarbonyl, isooxazolylcarbonyl, thiazolylcarbonyl, isothiazolylcarbonyl, imidazolylcarbonyl, pyridylcarbonyl, pyrazolylcarbonyl);
- (29) heteroxycylcarbonyl thom ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh (ví dụ, benzofurylcarbonyl, isobenzofurylcarbonyl, benzothienylcarbonyl, isobenzothienylcarbonyl, indolylcarbonyl, isoindolylcarbonyl, indazolylcarbonyl, benzimidazolylcarbonyl, benzoxazolylcarbonyl);
- (30) heteroxycylcarbonyl không thom một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxiranylcarbonyl, azetidiny carbonyl, oxetanylcarbonyl, thietanylcarbonyl, pyrrolidiny carbonyl, tetrahydrofurylcarbonyl, thioranylcarbonyl, piperidiny carbonyl);
- (31) C₁₋₆ alkylsulfonyl (ví dụ, metylsulfonyl, etylsulfonyl);
- (32) C₂₋₆ alkenylsulfonyl (ví dụ, etenylsulfonyl, propenylsulfonyl);
- (33) C₂₋₆ alkynylsulfonyl (ví dụ, etynylsulfonyl, propynylsulfonyl);
- (34) C₃₋₈ xycloalkylsulfonyl (ví dụ, xyclopropylsulfonyl, xyclobutylsulfonyl);
- (35) C₃₋₈ xycloalkenylsulfonyl (ví dụ, xyclopropenylsulfonyl, xyclobutenylsulfonyl);
- (36) C₆₋₁₀ arylsulfonyl (ví dụ, phenylsulfonyl);
- (37) C₃₋₈ xycloalkyl-C₁₋₆ alkylsulfonyl (ví dụ, xyclopropylmethylsulfonyl);
- (38) C₃₋₈ xycloalkenyl-C₁₋₆ alkylsulfonyl (ví dụ, xyclopentenylmethylsulfonyl);
- (39) C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkylsulfonyl (ví dụ, benzy lsulfonyl);

- (40) heterocyclylsulfonyl thom một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, furylsulfonyl, thienylsulfonyl, pyridylsulfonyl);
- (41) heterocyclylsulfonyl thom ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh (ví dụ, benzofurylsulfonyl, isobenzofurylsulfonyl);
- (42) heterocyclylsulfonyl không thom một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxiranylsulfonyl, azetidinylsulfonyl);
- (43) amino;
- (44) mono C₁₋₆ alkylamino;
- (45) di C₁₋₆ alkylamino;
- (46) mono(C₁₋₆ alkyl-carbonyl)amino tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, axetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino);
- (47) mono(C₃₋₈ xycloalkyl-carbonyl)amino (ví dụ, xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopentylcarbonylamino, xyclohexylcarbonylamino);
- (48) mono(C₆₋₁₀ aryl-carbonyl)amino tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, benzoylamino);
- (49) mono(heterocyclylcarbonyl thom một vòng có 5 hoặc 6 cạnh)amino (ví dụ, furylcarbonylamino, thienylcarbonylamino, pyrolylcarbonylamino, oxazolylcarbonylamino, isooxazolylcarbonylamino, thiazolylcarbonylamino, isothiazolylcarbonylamino, imidazolylcarbonylamino, pyridylcarbonylamino, pyrazolylcarbonylamino);
- (50) mono(heterocyclylcarbonyl thom ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh)amino (ví dụ, benzofurylcarbonylamino, isobenzofurylcarbonylamino, benzothienylcarbonylamino, isobenzothienylcarbonylamino);
- (51) mono(heterocyclyl-carbonyl không thom một vòng có từ 3 đến 8 cạnh)amino (ví dụ, oxiranylcarbonylamino, azetidinylcarbonylamino, oxetanylcarbonylamino);

- (52) thiol;
- (53) C_{1-6} alkylsulfanyl (ví dụ, metylsulfanyl, etylsulfanyl);
- (54) C_{2-6} alkenylsulfanyl (ví dụ, etenylsulfanyl, propenylsulfanyl);
- (55) C_{2-6} alkynylsulfanyl (ví dụ, etynylsulfanyl, propynylsulfanyl);
- (56) C_{3-8} xycloalkylsulfanyl (ví dụ, xyclopropylsulfanyl, xyclobutylsulfanyl);
- (57) C_{3-8} xycloalkenylsulfanyl (ví dụ, xyclopropenylsulfanyl, xyclobutenylsulfanyl);
- (58) C_{6-10} arylsulfanyl (ví dụ, phenylsulfanyl);
- (59) C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkylsulfanyl (ví dụ, xyclopropylmetyl sulfanyl);
- (60) C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkylsulfanyl (ví dụ, xyclopentenylmetyl sulfanyl);
- (61) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl);
- (62) nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh (ví dụ, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl);
- (63) nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thioranyl, piperidinyl, piperazinyl) tùy ý có từ 1 đến 3 C_{1-6} alkyl;
- (64) heterocycloxy thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, furyloxy, thienyloxy, pyrolyloxy, oxazolyloxy, isooxazolyloxy, thiazolyloxy, isothiazolyloxy, imidazolyloxy, pyridyloxy, pyrazolyloxy);
- (65) heterocycloxy thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh (ví dụ, benzofuryloxy, isobenzofuryloxy, benzothienyloxy, isobenzothienyloxy, indolyloxy, isoindolyloxy, indazolyloxy, benzimidazolyloxy, benzoxazolyloxy);
- (66) heterocycloxy không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxiranyloxy, azetidinyloxy, oxetanyloxy, thietanyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuryloxy, thioranyloxy,

piperidinyloxy);

(67) C₁₋₆ alkylsulfinyl (ví dụ, metylsulfinyl, etylsulfinyl);

(68) C₂₋₆ alkenylsulfinyl (ví dụ, etenylsulfinyl, propenylsulfinyl);

(69) C₂₋₆ alkynylsulfinyl (ví dụ, etynylsulfinyl, propynylsulfinyl);

(70) C₃₋₈ xycloalkylsulfinyl (ví dụ, xyclopropylsulfinyl, xyclobutylsulfinyl);

(71) C₃₋₈ xycloalkenylsulfinyl (ví dụ, xyclopropenylsulfinyl, xyclobutenylsulfinyl);

(72) C₆₋₁₀ arylsulfinyl (ví dụ, phenylsulfinyl);

(73) C₃₋₈ xycloalkyl-C₁₋₆ alkylsulfinyl (ví dụ, xyclopropylmethylsulfinyl);

(74) C₃₋₈ xycloalkenyl-C₁₋₆ alkylsulfinyl (ví dụ, xyclopentenylmethylsulfinyl);

(75) C₁₋₆ alkylamino-thiocarbonyl (ví dụ, metylaminothiocarbonyl, etylaminothiocarbonyl, propylaminothiocarbonyl);

(76) di C₁₋₆ alkylaminothiocarbonyl (ví dụ, dimethylaminothiocarbonyl, diethylaminothiocarbonyl, dipropylaminothiocarbonyl);

(77) carboxy;

(78) C₁₋₆ alkoxy-carbonyl;

(79) C₂₋₆ alkenyloxy-carbonyl (ví dụ, etenylloxycarbonyl, propenylloxycarbonyl, butenylloxycarbonyl, pentenylloxycarbonyl, hexenylloxycarbonyl);

(80) C₂₋₆ alkynyloxy-carbonyl (ví dụ, etynylloxycarbonyl, propynylloxycarbonyl, butynylloxycarbonyl, pentynylloxycarbonyl, hexynylloxycarbonyl);

(81) C₃₋₈ xycloalkyloxy-carbonyl (ví dụ, xyclopropylloxycarbonyl, xyclobutylloxycarbonyl, xyclopentylloxycarbonyl, xyclohexylloxycarbonyl);

(82) C₃₋₈ xycloalkenyloxy-carbonyl (ví dụ, xyclopropenylloxycarbonyl, xyclobutenylloxycarbonyl, xyclopentenylloxycarbonyl, xyclohexenylloxycarbonyl);

(83) C₆₋₁₀ aryloxy-carbonyl (ví dụ, phenylloxycarbonyl, 1-naphtylloxycarbonyl, 2-

naphtyloxycarbonyl);

(84) C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkoxy-carbonyl (ví dụ, xyclopropylmetyloxycarbonyl, xyclopropyletyloxycarbonyl, xyclobutylmetyloxycarbonyl, xyclopentylmetyloxycarbonyl, xyclohexylmetyloxycarbonyl, xyclohexyletyloxycarbonyl);

(85) C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkoxy-carbonyl (ví dụ, xyclopentenylmetyloxycarbonyl, xyclohexenylmetyloxycarbonyl, xyclohexenyletyloxycarbonyl, xyclohexenylpropyloxycarbonyl); và

(86) C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkoxy-carbonyl (ví dụ, phenylmetyloxycarbonyl, phenyletyloxycarbonyl).

“Nhóm C_{3-8} xycloalkyl” của “nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế” của R^1 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano;

(2) oxo; và

(3) nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ về “nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế” của R^1 bao gồm nhóm dị vòng thơm (ví dụ, nhóm dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh), nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh), và nhóm dị vòng không thơm (ví dụ, nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh), nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh).

“Nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế” của R^1 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được.

Khi “nhóm dị vòng” là nhóm dị vòng thơm, ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano; và
- (2) nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Khi “nhóm dị vòng” là nhóm dị vòng không thơm, ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano;
- (2) oxo; và
- (3) nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

R^1 tốt hơn là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có (các) phần tử thế,
- (2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc
- (3) nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (cụ thể là piperaziny) tùy ý có (các) phần tử thế,

tốt hơn nữa là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc
- (2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có (các) phần tử thế,

tốt hơn nữa là:

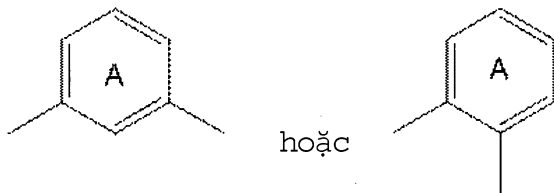
- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có một nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh) (cụ thể là piperaziny) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl); hoặc
- (2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl).

Trong công thức (I), X là -O- hoặc -NR²- trong đó R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

Khi X là $-NR^2$, R^2 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc metyl.

X tốt hơn là $-O-$, $-NH-$ hoặc $-N(CH_3)-$, tốt hơn nữa là $-O-$.

Trong công thức (I), Y là:



trong đó vòng A là vòng benzen mà vòng này tùy ý được thế thêm.

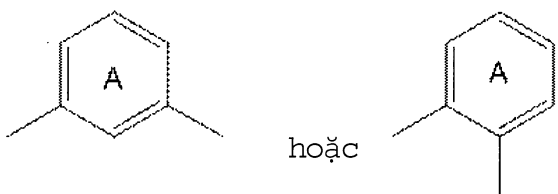
Vòng benzen của “vòng benzen tùy ý được thế thêm” đối với vòng A tùy ý có thêm, ngoài nhóm $-X-$ và nhóm $-Z-$, từ 1 đến 4 (tốt hơn từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ

- (1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano; và
- (2) nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Vòng A tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thế được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl), và
 - (2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- tốt hơn nữa là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Y tốt hơn là :



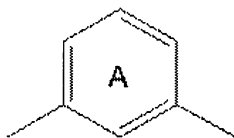
trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thế được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl), và

(2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo)

tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

tốt hơn nữa là:



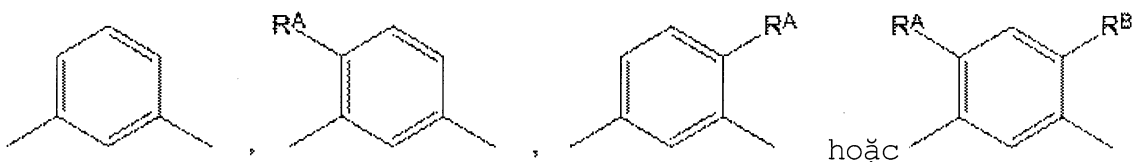
trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thể được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl), và

(2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

tốt hơn nữa là:



trong đó R^A và R^B mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Trong công thức (I), Z là nhóm được biểu thị bằng:

(1) $-NR^3CO-$,

(2) $-NR^3CO-W^1-$,

(3) $-NR^3CO-W^1-O-$,

(4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$,

(5) $-NR^3CO-W^1-S-$,

(6) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4-$,

(7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$,

(8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$,

(9) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$,

(10) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$,

(11) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$, hoặc

(12) $-\text{CONR}^3-$

trong đó R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, W^1 và W^2 mỗi nhóm độc lập là nhóm C_{1-6} alkylen tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkenylen tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkynylen tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkylen tùy ý có (các) phần tử thế.

“Nhóm C_{1-6} alkylen” của “nhóm C_{1-6} alkylen tùy ý có (các) phần tử thế” của W^1 hoặc W^2 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

“Nhóm C_{2-6} alkylen” của “nhóm C_{2-6} alkylen tùy ý có (các) phần tử thế” của W^1 hoặc W^2 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

“Nhóm C_{2-6} alkynylen” của “nhóm C_{2-6} alkynylen tùy ý có (các) phần tử thế” của W^1 hoặc W^2 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được. Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

“Nhóm C_{3-6} xycloalkylen” của “nhóm C_{3-6} xycloalkylen tùy ý có (các) phần tử thế” của

W^1 hoặc W^2 tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được.

Ví dụ về phần tử thế này bao gồm các phần tử thế được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano;

(2) oxo; và

(3) nhóm phần tử thế A nêu trên. Khi nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong một phương án ưu tiên, Z là:

(1) $-NR^3CO-$;

(2) $-NR^3CO-W^1-$;

(3) $-NR^3CONR^4-$; hoặc

(4) $-CONR^3-$

trong đó mỗi một ký hiệu là như được xác định ở trên.

Trong một phương án ưu tiên hơn nữa, Z là:

(1) $-NHCO-$;

(2) $-NHCO-W^{1b}-$

trong đó W^{1b} là nhóm C_{1-6} alkylen (cụ thể là $-CH_2-$, $-CH(CH_3)_2-$);

(3) $-NHCONH-$; hoặc

(4) $-CONH-$.

Trong một phương án ưu tiên hơn nữa, Z là:

(1) $-NHCO-$;

(2) $-NHCO-CH_2-$;

(3) $-NHCONH-$; hoặc

(4) $-CONH-$.

Trong một phương án ưu tiên hơn nữa, Z là:

- (1) -NHCO-;
- (2) -NHCO-CH(CH₃)₂-;
- (3) -NHCONH-; hoặc
- (4) -CONH-.

Trong công thức (I), R⁵ là nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế.

Ví dụ về “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế” của R⁵ bao gồm:

- (1) xyclopentyl,
- (2) xyclohexyl,
- (3) xyclopentenyl (ví dụ, 2-xyclopenten-1-yl, 3-xyclopenten-1-yl),
- (4) xyclohexenyl (ví dụ, 2-xyclohexen-1-yl, 3-xyclohexen-1-yl),
- (5) phenyl,
- (6) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyreryl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl),
- (7) nhóm dị vòng không thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, dihydrothiopyranyl, imidazolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, dioxolyl, dioxolanyl, dihydrooxadiazolyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, thiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxidotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuryl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, tetrahydropyrimidinyl, dihydrotriazolyl, tetrahydrotriazolyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl) và nhóm tương tự.

“Nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế” của R⁵ tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn có từ 1 đến 3) phần tử thế tại các vị trí có thể thế được.

Khi “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” là xyclopentenyl, xyclohexenyl, phenyl, hoặc nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, ví dụ về phần tử thể này bao gồm các phần tử thể được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano;
- (2) C_{2-6} alkynyl; và
- (3) nhóm phần tử thể A nêu trên. Khi nhiều phần tử thể có mặt, các phần tử thể riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Khi “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” là xyclopentyl, xyclohexyl hoặc nhóm dị vòng không thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, ví dụ về phần tử thể này bao gồm các phần tử thể được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nguyên tử halogen và xyano;
- (2) oxo; và
- (3) nhóm phần tử thể A nêu trên. Khi nhiều phần tử thể có mặt, các phần tử thể riêng biệt có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

R^5 tốt hơn là:

- (1) phenyl tùy ý có (các) phần tử thể, hoặc
- (2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl) tùy ý có (các) phần tử thể,

tốt hơn nữa là:

- (1) phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:
 - (a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo, nguyên tử brom),
 - (b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl, isopropyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:
 - (i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(c) C_{1-6} alkoxy (cụ thể là metoxy, isopropoxy, tert-butoxy) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(d) C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có từ 1 đến 3 xyano, và

(e) C_{2-6} alkynyl (cụ thể là 1,1-dimethylprop-2-yn-1-yl); hoặc

(2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử brom),

(b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo),

(c) C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl), và

(d) phenyl.

Trong công thức (I), R^6 là:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm nitro,

(4) nhóm hydroxy,

(5) nhóm carboxy,

(6) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl,

(7) nhóm amino,

(8) nhóm mono C_{1-6} alkylamino,

(9) nhóm di C_{1-6} alkylamino, hoặc

(10) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen,
- (ii) nhóm xyano,
- (iii) nhóm nitro,
- (iv) nhóm hydroxy,
- (v) nhóm carboxy,
- (vi) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl,
- (vii) nhóm amino,
- (viii) nhóm mono C_{1-6} alkylamino, và
- (ix) nhóm di C_{1-6} alkylamino.

R^6 tốt hơn là:

- (1) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm nitro,
- (4) nhóm carboxy,
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl (cụ thể là metoxycarbonyl),
- (6) nhóm amino,
- (7) nhóm di C_{1-6} alkylamino (cụ thể là dimethylamino), hoặc
- (8) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm hydroxy.

R^6 tốt hơn nữa là nhóm xyano.

Hợp chất trong đó R^6 là nhóm xyano có hoạt tính ức chế Raf cao. Hợp chất trong đó R^6 là nhóm xyano có hoạt tính ức chế quá trình phosphoryl hóa tín hiệu xuôi dòng Raf (MEK, ERK và tương tự) trong hệ thống tế bào.

Theo một phương án khác, trong công thức (I), R^6 là nhóm C_{1-6} alkoxy.

Các ví dụ đặc biệt được ưu tiên về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất sau đây:

Hợp chất (A):

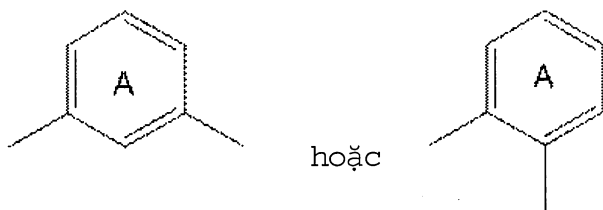
Hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl) tùy ý có (các) phần tử thế,
- (2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc
- (3) nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh) (cụ thể là piperaziny) tùy ý có (các) phần tử thế;

X là -O-, -NH- hoặc -N(CH₃)-;

Y là:



trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thế được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl), và
 - (2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo)
- tốt hơn vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Z là:

- (1) -NR³CO-;
- (2) -NR³CO-W¹-;
- (3) -NR³CONR⁴-; hoặc
- (4) -CONR³-

trong đó mỗi một ký hiệu là như được xác định ở trên;

R^5 là:

(1) phenyl tùy ý có (các) phân tử thế, hoặc

(2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl) tùy ý có (các) phân tử thế;

R^6 là:

(1) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm nitro,

(4) nhóm carboxy,

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl (cụ thể là metoxycarbonyl),

(6) nhóm amino,

(7) nhóm di C_{1-6} alkylamino (cụ thể là dimethylamino), hoặc

(8) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất (B):

Hợp chất có công thức (I), trong đó:

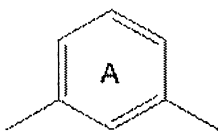
R^1 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl) tùy ý có một nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh) (cụ thể là piperazinyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl); hoặc

(2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl);

X là -O-;

Y là:



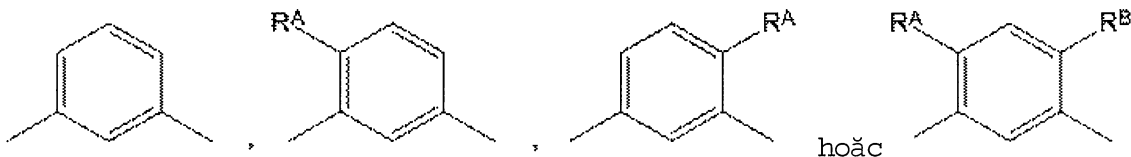
trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thế được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl), và

(2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

Y tốt hơn là:



trong đó R^A và R^B mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Z là:

(1) $-NHCO-$;

(2) $-NHCO-W^{lb}-$

trong đó W^{lb} là nhóm C_{1-6} alkylen (cụ thể là $-CH_2-$, $-CH(CH_3)_2-$);

(3) $-NHCONH-$; hoặc

(4) $-CONH-$;

R^5 là:

(1) phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl, isopropyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được

lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(c) C_{1-6} alkoxy (cụ thể là metoxy, isopropoxy, tert-butoxy) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(d) C_{3-8} xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 xyano (cụ thể là xyclopropyl), và

(e) C_{2-6} alkynyl (cụ thể là 1,1-dimethylprop-2-yn-1-yl); hoặc

(2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử brom),

(b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo),

(c) C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl), và

(d) phenyl;

R^6 là:

(1) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm nitro,

(4) nhóm carboxy,

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl (cụ thể là metoxycarbonyl),

(6) nhóm amino,

(7) nhóm di C_{1-6} alkylamino (cụ thể là dimethylamino), hoặc

(8) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm hydroxy,

hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất (C):

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

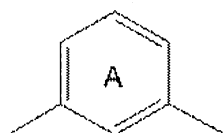
R^1 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl) tùy ý có một nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh) (cụ thể là piperazinyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl); hoặc

(2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl);

X là -O-;

Y là:



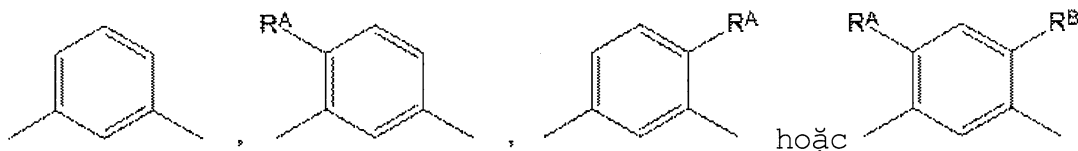
trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phân tử thế được lựa chọn từ:

(1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl), và

(2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

Y tốt hơn là:



trong đó R^A và R^B mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Z là:

(1) $-\text{NHCO}-$;

(2) $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-$;

(3) $-\text{NHCONH}-$; hoặc

(4) $-\text{CONH}-$;

R^5 là:

(1) phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl, isopropyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được

lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(c) C_{1-6} alkoxy (cụ thể là metoxy, isopropoxy, tert-butoxy) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế

được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(d) C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có từ 1 đến 3 xyano, và

(e) C_{2-6} alkynyl (cụ thể là 1,1-dimethylprop-2-yn-1-yl); hoặc

(2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl; tốt hơn là pyrazolyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử brom),

(b) C_{1-6} alkyl (cụ thể là methyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo),

(c) C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl), và

(d) phenyl;

R^6 là:

- (1) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm nitro,
- (4) nhóm carboxy,
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl (cụ thể là metoxycarbonyl),
- (6) nhóm amino,
- (7) nhóm di C_{1-6} alkylamino (cụ thể là dimethylamino), hoặc
- (8) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất (D):

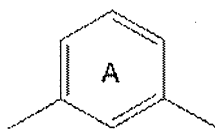
Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl) tùy ý có một nhóm dị vòng không thơm một vòng có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn có 5 hoặc 6 cạnh) (cụ thể là piperaziny) tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl); hoặc
- (2) nhóm C_{3-8} xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl);

X là -O-;

Y là:



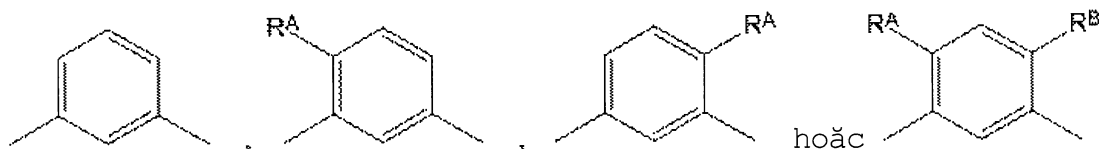
trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thế được lựa chọn từ:

- (1) C_{1-6} alkyl (cụ thể là metyl), và

(2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo)

tốt hơn là vòng benzen tùy ý có từ 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo),

Y tốt hơn là



trong đó R^A và R^B mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Z là:

(1) -NHCO-;

(2) -NHCO-CH₂-;

(3) -NHCONH-; hoặc

(4) -CONH-;

R⁵ là:

(1) phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(b) C₁₋₆ alkyl (cụ thể là metyl, isopropyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được

lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(c) C₁₋₆ alkoxy (cụ thể là metoxy, isopropoxy, tert-butoxy) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế

được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo), và

(ii) xyano,

(d) C₃₋₈ xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl) tùy ý có từ 1 đến 3 xyano, và

(e) C₂₋₆ alkynyl (cụ thể là 1,1-dimethylprop-2-yn-1-yl); hoặc

(2) nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh (cụ thể là pyrazolyl, pyridyl; tốt hơn là pyrazolyl) tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử brom),

(b) C₁₋₆ alkyl (cụ thể là methyl, tert-butyl) tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo),

(c) C₃₋₈ xycloalkyl (cụ thể là xyclopropyl), và

(d) phenyl;

R⁶ là nhóm xyano,

hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất (E):

2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (Ví dụ 3),

N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 32),

N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 50),

N-{7-xyano-6-[3-({[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 51),

N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 53),

hoặc muối của hợp chất này.

Hợp chất (F):

2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (Ví dụ 3),

N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 32),

N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 50),

N-{7-xyano-6-[3-({[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 51),

N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid (Ví dụ 53).

Khi hợp chất (I) là muối, ví dụ về muối này bao gồm muối kim loại, muối amoni, muối với kiềm hữu cơ, muối với axit vô cơ, muối với axit hữu cơ, muối với axit amin kiềm hoặc axit amin axit và muối tương tự. Ví dụ ưu tiên về muối kim loại bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối tương tự; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, muối bari và muối tương tự; muối nhôm và muối tương tự. Ví dụ ưu tiên về muối với kiềm hữu cơ bao gồm muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và kiềm hữu cơ tương tự. Ví dụ ưu tiên về muối với axit vô cơ bao gồm muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit vô cơ tương tự. Ví dụ ưu tiên về muối với axit hữu cơ bao gồm muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và axit hữu cơ tương tự. Ví dụ ưu tiên về muối với axit amin kiềm bao gồm muối với arginin, lysin, ornithin và axit amin kiềm tương tự, và ví dụ ưu tiên về muối với axit amin axit bao gồm muối với axit aspartic, axit glutamic và

axit amin axit tương tự.

Trong số này, muối được dùng là được ưu tiên. Ví dụ, khi hợp chất có nhóm chức axit, muối vô cơ như muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali v.v.), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magie v.v.) và muối tương tự, muối amoni v.v., và khi hợp chất có nhóm chức kiềm, ví dụ, muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit tương tự, hoặc muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và axit tương tự có thể được kể đến.

Các phương pháp sản xuất hợp chất (I) được mô tả trong phần sau đây.

Trong các phản ứng sau đây, mỗi một trong số các hợp chất và các hợp chất trung gian tổng hợp được sử dụng làm các nguyên liệu khởi đầu có thể là một muối. Ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối được minh họa là các muối của hợp chất (I).

Trong các phản ứng sau đây, sản phẩm tạo thành có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp phản ứng hoặc sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, sản phẩm tạo thành có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng các phương thức tách đã biết (ví dụ, tái kết tinh, chưng cất, sắc ký), và được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

Trong các phản ứng sau đây, trừ khi được xác định theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng amit hóa, phản ứng este hóa, phản ứng ete hóa, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng axyl hóa, phản ứng ure hóa, phản ứng kết hợp aryl và phản ứng tương tự được thực hiện theo các phương pháp đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd edition, ACADEMIC PRESS, INC., 1989; phương pháp được mô tả trong tài liệu Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989) và phương pháp tương tự.

Trong các phản ứng sau đây, nhóm chức nội phân tử của hợp chất thu được cũng có thể

được chuyển đổi thành nhóm chức đối tượng bằng cách kết hợp các phản ứng hóa học đã biết. Ví dụ về phản ứng hóa học như vậy bao gồm phản ứng alkyl hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng amit hóa, phản ứng este hóa, phản ứng ete hóa, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng axyl hóa, phản ứng ure hóa, phản ứng kết hợp aryl, phản ứng loại bảo vệ và phản ứng tương tự.

Trong các phản ứng sau đây, khi hợp chất nguyên liệu khởi đầu hoặc hợp chất trung gian tổng hợp có nhóm amino, nhóm carboxyl, nhóm hydroxy, nhóm carbonyl hoặc nhóm mercapto làm phần tử thế, nhóm bảo vệ thông thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự có thể được đưa vào các nhóm này, và hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết sau phản ứng.

Ví dụ về các nhóm bảo vệ amino bao gồm nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl), nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl, 9-florenylmetoxycarbonyl), nhóm trityl, nhóm phthaloyl, nhóm N,N-dimethylaminometylen, nhóm silyl được thế (ví dụ, trimetylsilyl, trietylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl), nhóm C₂₋₆ alkenyl (ví dụ, 1-allyl) và nhóm tương tự. Các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Ví dụ về các nhóm bảo vệ carboxyl bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (ví dụ, benzyl), nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm silyl được thế (ví dụ, trimetylsilyl, trietylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl), nhóm C₂₋₆ alkenyl (ví dụ, 1-allyl) và nhóm tương tự. Các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (ví dụ, benzyl), nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm benzoyl,

nhóm C_{7-10} aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm 2-tetrahydrofuranyl, nhóm silyl được thế (ví dụ, trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyltrimethylsilyl, tert-butyl-diethylsilyl), nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, 1-allyl) và nhóm tương tự có thể được kể đến. Các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy và nhóm nitro.

Ví dụ về các nhóm bảo vệ carbonyl bao gồm axetal vòng (ví dụ, 1,3-dioxan), axetal không vòng (ví dụ, di- C_{1-6} alkylaxetal) và nhóm tương tự.

Ví dụ về các nhóm bảo vệ mercapto bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl, phenyl, nhóm trityl, nhóm C_{7-10} aralkyl (ví dụ, benzyl), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C_{7-10} aralkyl-carbonyl (ví dụ, benzylcarbonyl), nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl (ví dụ, phenyloxycarbonyl), nhóm C_{7-14} aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmetoxycarbonyl), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm mono C_{1-6} alkylamino-carbonyl (ví dụ, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl) và nhóm tương tự. Các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy và nhóm nitro.

Các nhóm bảo vệ nêu trên có thể được loại bỏ bằng phương pháp loại bảo vệ đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980)).

Các thuật ngữ viết tắt sử dụng trong các phản ứng sau đây được giải thích.

Ví dụ về “các hydrocacbon halogen hóa” làm dung môi bao gồm diclometan, cloroform, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan và nhóm tương tự.

Ví dụ về “các hydrocacbon thơm” làm dung môi bao gồm benzen, toluen, xylen và nhóm tương tự.

Ví dụ về “các rượu” làm dung môi bao gồm metanol, etanol, isopropanol, t-butanol,

phenol và tương tự.

Ví dụ về “các ete” làm dung môi bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự.

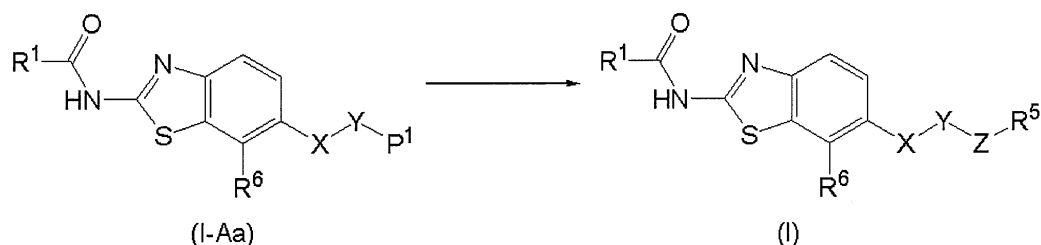
Trong các phản ứng sau đây, kiềm có nghĩa là kiềm vô cơ hoặc kiềm hữu cơ. Ví dụ về kiềm như vậy bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, xesi cacbonat, trietylamin, N-etyldiisopropylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, natri metoxit, natri etoxit, kali t-butoxit, natri hydrua, natri amit, diazabicycloundecen (DBU) và kiềm tương tự.

Trong các phản ứng sau đây, ví dụ về muối amoni bao gồm pyridin hydroclorua, pyridin hydrobromua, pyridin p-toluensulfonat, quinolin hydroclorua, isoquinolin hydroclorua, pyrimidin hydroclorua, pyrazin hydroclorua, triazin hydroclorua, trimetylamin hydroclorua, trietylamin hydroclorua, N-etyldiisopropylamin hydroclorua và muối amoni tương tự.

Trong các phản ứng sau đây, ví dụ về phức paladi bao gồm paladi axetat, paladi clorua, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) và phức tương tự.

Trong các phản ứng sau đây, ví dụ về phối tử phosphin bao gồm triphenylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP), dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (X-phos) và phối tử tương tự.

(Phương pháp sản xuất 1)



trong đó P¹ là nhóm chức có thể chuyển hóa được thành -Z-R⁵ như -NHR³ và nhóm tương tự, và mỗi một ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Trong hợp chất (I), hợp chất trong đó Z là nhóm được lựa chọn từ:

(1) -NR³CO-,

- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$,
- (3) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-$,
- (4) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-\text{W}^2-$,
- (5) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{S}-$,
- (6) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4-$,
- (7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$, và
- (8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$

có thể được tạo ra bằng cách cho, ví dụ, hợp chất (I-Aa) trong đó P^1 là $-\text{NHR}^3$ tiến hành phản ứng chuyển hóa như phản ứng axyl hóa đã biết và phản ứng tương tự.

Phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất (I-Aa) phản ứng với axit carboxylic, este hoặc hợp chất phản ứng (ví dụ, axit halogenua, anhydrit axit, este hoạt tính, imidazolit axit và hợp chất tương tự) tương ứng với gốc $-\text{Z}-\text{R}^5$ của hợp chất (I).

Lượng axit carboxylic, este hoặc hợp chất phản ứng cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm khi cần thiết.

Lượng kiềm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất ngưng tụ khi cần thiết. Ví dụ về chất ngưng tụ này bao gồm chất phản ứng ngưng tụ carbodiimit (ví dụ, dicyclohexylcarbodiimit, diisopropylcarbodiimit, 1-etyl-3-dimetylaminopropylcarbodiimit và hydroclorua của nó), chất phản ứng ngưng tụ axit phosphoric (ví dụ, dietyl xyanophosphat, diphenylphosphorylazit), N,N' -carbonyldiimidazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazoli tetraflorolat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -tetrametyluroni hexaflorophosphat và chất ngưng tụ tương tự.

Lượng chất ngưng tụ cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương

lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Đối với phản ứng này, chất thúc đẩy ngưng tụ (ví dụ, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol, 1-hydroxybenzotriazol, N-hydroxysuccinimit, N-hydroxyphtalimit) có thể được sử dụng khi cần thiết.

Lượng chất thúc đẩy ngưng tụ cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi khi cần thiết. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocarbon halogen hóa, các hydrocarbon thơm, các ete, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, pyridin, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit và dung môi tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ -30 - 120°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C .

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 giờ.

Hợp chất (I-Aa) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể được tạo ra bằng phương pháp nêu dưới đây.

Axit carboxylic, este hoặc hợp chất phản ứng tương ứng với gốc $-Z-R^5$ của hợp chất (I) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Trong hợp chất (I), hợp chất trong đó Z là nhóm được lựa chọn từ:

(1) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$,

(2) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$, và

(3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$

có thể được tạo ra bằng cách cho, ví dụ, hợp chất (I-Aa) trong đó P^1 là $-\text{NHR}^3$ tiến hành phản ứng chuyển hóa như phản ứng ure hóa đã biết và phản ứng tương tự.

Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất (I-Aa) phản ứng với hợp

chất phản ứng tương ứng với gốc $-Z-R^5$ của hợp chất (I), như isoxyanat, carbamoylclorua, tricloetyl carbamat và hợp chất tương tự.

Lượng hợp chất phản ứng cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm khi cần thiết.

Lượng kiềm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi khi cần thiết. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các dung môi được minh họa làm ví dụ trong phản ứng axyl hóa nêu trên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ -30 đến 100°C .

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 giờ.

Hợp chất phản ứng tương ứng với gốc $-Z-R^5$ của hợp chất (I) để sử dụng làm chất khơi mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách chuyển đổi hợp chất (I-Aa) trong đó P^1 là $-NHR^3$ thành hợp chất trung gian phản ứng như carbamoylclorua, carbamoylimidazolit và hợp chất tương tự sử dụng chất carbonyl hóa như triphosgen, carbodiimidazol và hợp chất tương tự, và cho hợp chất trung gian phản ứng tiến hành phản ứng với amin tương ứng với gốc $-Z-R^5$ của hợp chất (I).

Lượng của chất carbonyl hóa cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Lượng của amin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm khi cần thiết.

Lượng kiểm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Aa).

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi khi cần thiết. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các dung môi được minh họa làm ví dụ trong phản ứng axyl hóa nêu trên.

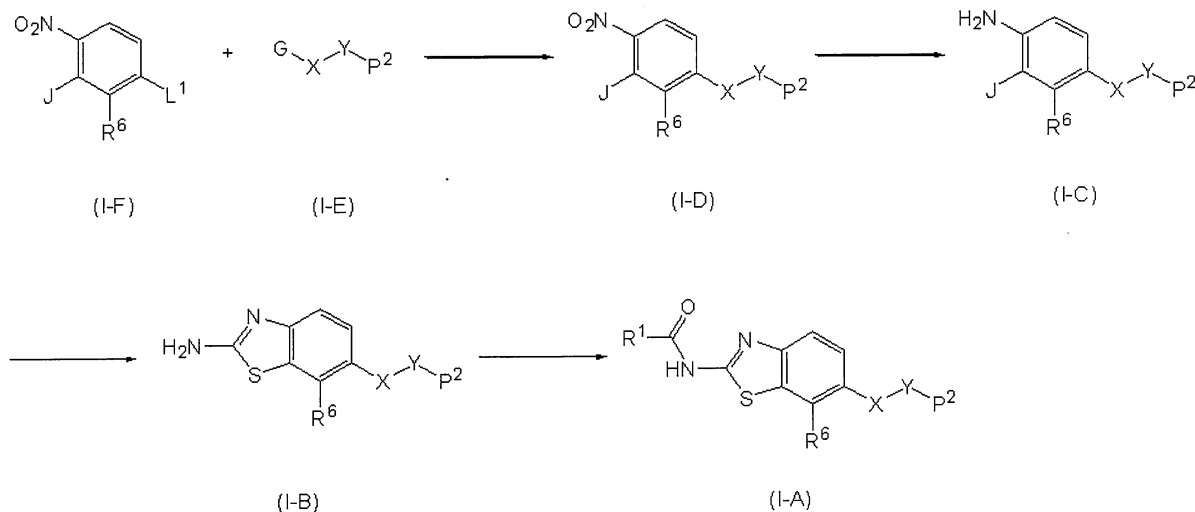
Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ -30 đến 100°C.

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 giờ.

Amin tương ứng với gốc $-Z-R^5$ của hợp chất (I) để sử dụng làm chất khơi mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (I) và hợp chất (I-Aa) có thể được tạo ra theo phương pháp sản xuất A1, A2, B hoặc C được sử dụng để tạo ra hợp chất (I-A) sau đây.

(Phương pháp sản xuất A1)



trong đó L^1 là nhóm rời chuyển; G là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử kim loại (ví dụ, các kim loại kiềm như lithi, natri, kali, xesi và kim loại kiềm tương tự; các kim loại kiềm thổ như magie, canxi và kim loại kiềm thổ tương tự); P^2 là $-Z-R^5$ hoặc $-P^1$; J là nguyên tử hydro, $-SR^7$ hoặc $-SCN$; R^7 là nguyên tử hydro hoặc a nhóm bảo vệ mercapto (ví dụ, metyl, phenyl, benzyl, t-butyl) và mỗi một ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Ví dụ về nhóm rời chuyển của L^1 bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, flo, clo, brom, iôt);
- (2) nhóm có công thức: $-S(O)_kR^8$ trong đó k là số nguyên 0, 1 hoặc 2; R^8 là nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl, tert-butyl), nhóm C_{6-10} aryl (ví dụ, benzyl, phenyl, tolyl) và nhóm tương tự; hoặc
- (3) nhóm có công thức: $-OR^8$ trong đó R^8 là như được xác định ở trên, và nhóm tương tự.

Hợp chất (I-A) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-B) tiến hành phản ứng chuyển đổi nhóm chức đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-B) được cho tiến hành phản ứng axyl hóa đã biết sử dụng axit carboxylic có công thức: R^1-COOH hoặc hợp chất phản ứng của nó (ví dụ, halogenua axit, anhydrit axit, este hoạt tính, imidazolit axit và hợp chất tương tự), và hợp chất tạo thành được cho tiến hành phản ứng chuyển đổi nhóm chức đã biết khi cần thiết, bằng cách đó hợp chất (I-A) có thể được tạo ra.

Phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện theo cách tương tự như trong phương pháp sản xuất 1 nêu trên.

Axit carboxylic có công thức R^1-COOH và hợp chất phản ứng của nó có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (I-B) có thể được tạo ra từ hợp chất (I-C).

Ví dụ, hợp chất (I-C) trong đó J là $-SR^7$ được cho tiến hành phản ứng loại bảo vệ đã biết để chuyển đổi J thành $-SH$, và được phản ứng với xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin, bằng cách đó hợp chất (I-B) có thể được tạo ra.

Lượng xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-C).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, phản ứng này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm.

Lượng kiềm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-C).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-B) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-C) trong đó J là -SCN phản ứng với axit trong dung môi.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng hoặc lượng dung môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-C).

Để làm dung môi, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong

khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-B) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-C) trong đó J là nguyên tử hydro phản ứng với kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat, và brom. Trong trường hợp này, R^6 tốt hơn là phân tử thế hút điện tử, như nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkoxycarbonyl và nhóm tương tự.

Lượng kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat cần sử dụng trong phản ứng này thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-C).

Lượng brom cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-C).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong

khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Theo cách khác, hợp chất (I-B) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-D) tiến hành phản ứng khử đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-B) có thể được tạo ra trực tiếp bằng cách cho hợp chất (I-D) trong đó J là -SCN tiến hành phản ứng khử, không thông qua hợp chất (I-C) trong đó J là -SCN.

Ngoài ra, hợp chất (I-B) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-D) trong đó J là -SCN phản ứng với sắt khử với sự có mặt của axit.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng hoặc lượng dung môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-D).

Lượng sắt khử cần sử dụng trong phản ứng này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-D).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong

khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-D) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-E) phản ứng với hợp chất (I-F).

Trong hợp chất (I-E), G chủ yếu là nguyên tử hydro nhưng có thể là nguyên tử kim loại.

Lượng hợp chất (I-E) cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-F).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, kiềm hoặc muối amoni có thể được sử dụng cho phản ứng này.

Lượng kiềm hoặc muối amoni cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-F).

Ngoài ra, phức paladi hoặc phối tử phosphin có thể được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng này.

Lượng phức paladi cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-F).

Lượng phối tử phosphin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-F).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong

khoảng từ -78 đến 20°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

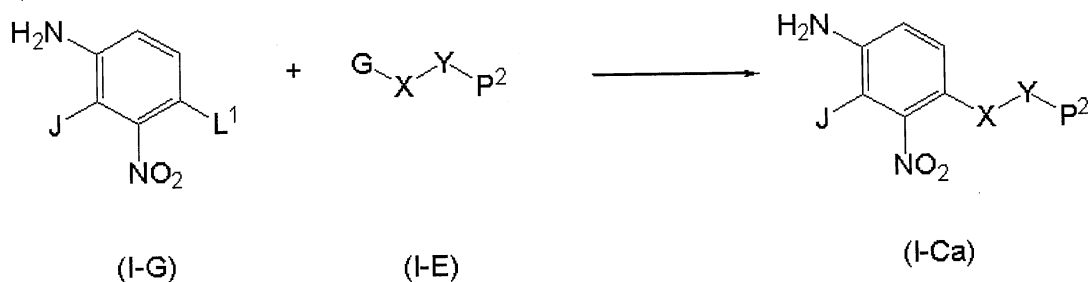
Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Hợp chất (I-E) cần sử dụng làm chất khơi mào cho phản ứng này có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I-F) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

(Phương pháp sản xuất A2)



trong đó mỗi một ký hiệu là như được xác định ở trên.

Hợp chất (I-Ca) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-E) phản ứng với hợp chất (I-G).

Lượng hợp chất (I-E) cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-G).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, kiềm hoặc muối amoni có thể được sử dụng cho phản ứng này.

Lượng kiềm hoặc muối amoni cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-G).

Ngoài ra, phức paladi hoặc phối tử phosphin có thể được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng này.

Lượng phức paladi cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-G).

Lượng phối tử phosphin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-G).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

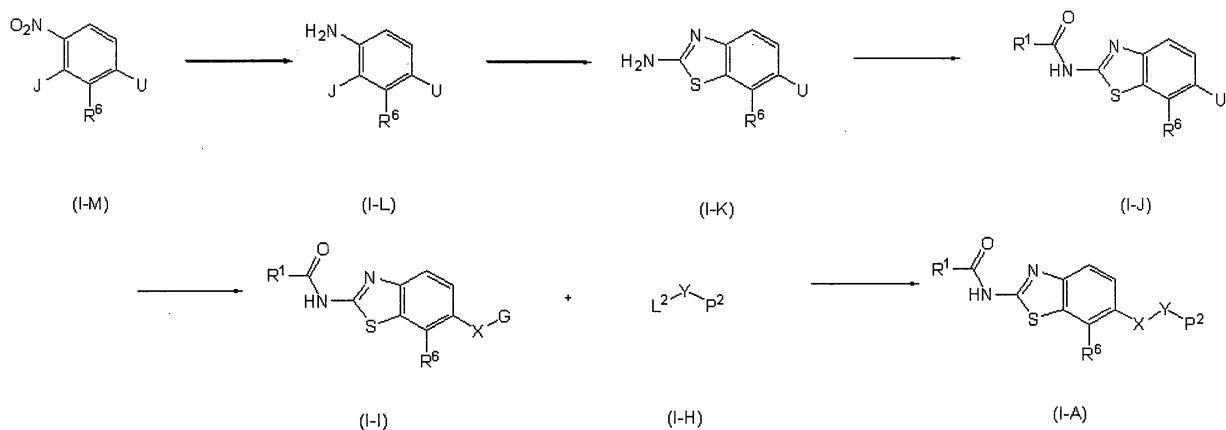
Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Hợp chất (I-E) cần sử dụng làm chất khơi mào cho phản ứng này có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I-G) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

(Phương pháp sản xuất B)



trong đó L^2 là nhóm rời chuyển; U là $-X-G$ hoặc nhóm chức có thể chuyển hóa được thành $-X-G$ (ví dụ, $-NO_2$, $-OR^9$ (R^9 là nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, propyl, tert-butyl), nhóm C_{6-10} aryl (ví dụ, phenyl, tolyl), hoặc nhóm C_{7-10} aralkyl (ví dụ, benzyl))); và mỗi một ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Hợp chất (I-A) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-I) phản ứng với hợp chất (I-H).

Trong hợp chất (I-H), để làm nhóm rời chuyển của L^2 , các nhóm tương tự như nhóm rời chuyển của L^1 nêu trên có thể được sử dụng.

Trong hợp chất (I-I), G chủ yếu là nguyên tử hydro nhưng có thể là nguyên tử kim loại.

Lượng hợp chất (I-I) cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-H).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, kiềm hoặc muối amoni có thể được sử dụng cho phản ứng này.

Lượng kiềm hoặc muối amoni cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của

hợp chất (I-H).

Ngoài ra, phức paladi hoặc phối tử phosphin có thể được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng này.

Lượng phức paladi cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-H).

Lượng phối tử phosphin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-H).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Hợp chất (I-H) cần sử dụng làm chất khơi mào cho phản ứng này có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (I-I) có thể được tạo ra cho U của hợp chất (I-J) tiến hành phản ứng chuyển đổi nhóm chức đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-I) trong đó -X-G là $-\text{NH}_2$ có thể được tạo ra từ hợp chất (I-J) trong đó U là $-\text{NO}_2$ bằng phản ứng khử đã biết. Ngoài ra, bằng cách cho hợp chất này tiến hành phản ứng amin hóa khử đã biết, phản ứng liên hợp đã biết sử dụng chất xúc tác paladi và chất xúc tác tương tự, nhóm methyl hoặc nhóm bảo vệ amino (ví dụ, benzyl, t-butyl) có thể được đưa vào gốc

-NH_2 được biểu thị bằng -X-G .

Theo cách khác, hợp chất (I-J) trong đó U là -OR^9 được cho tiến hành phản ứng loại bảo vệ đã biết để thu được hợp chất (I-I) trong đó -X-G là -OH .

Hợp chất (I-J) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-J) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-K) và axit carboxylic có công thức: $\text{R}^1\text{-COOH}$ hoặc hợp chất phản ứng của nó tiến hành phản ứng axyl hóa đã biết theo cách tương tự như trong phương pháp sản xuất A1 nêu trên.

Hợp chất (I-K) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-K) có thể được tạo ra từ hợp chất (I-L).

Ví dụ, hợp chất (I-L) trong đó J là -SR^7 (R^7 là như được xác định ở trên) được cho tiến hành phản ứng loại bảo vệ đã biết để chuyển đổi J thành -SH , và được phản ứng với xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin để thu được hợp chất (I-K).

Lượng xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-L).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, phản ứng này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm.

Lượng kiềm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-L).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-K) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-L) trong đó J là $-\text{SCN}$ phản ứng với axit trong dung môi.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng hoặc lượng dung môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-L).

Để làm dung môi, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-K) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-L) trong đó J là nguyên tử hydro phản ứng với kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat, và

brom. Trong trường hợp này, R^6 tốt hơn là phần tử thế hút điện tử, như nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl và nhóm tương tự.

Lượng kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat cần sử dụng trong phản ứng này thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-L).

Lượng brom cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-L).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-L) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-L) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-M) tiến hành phản ứng khử đã biết để chuyển đổi nhóm nitro thành nhóm amino.

Theo cách khác, hợp chất (I-K) có thể được tạo ra trực tiếp bằng cách cho hợp chất (I-M) trong đó J là $-\text{SCN}$ tiến hành phản ứng khử, không thông qua hợp chất (I-L) trong đó J là $-\text{SCN}$.

Ngoài ra, hợp chất (I-K) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-M) trong đó J là $-SCN$ phản ứng với sắt khử với sự có mặt của axit.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng, hoặc lượng dung môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-M).

Lượng sắt khử cần sử dụng trong phản ứng này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-M).

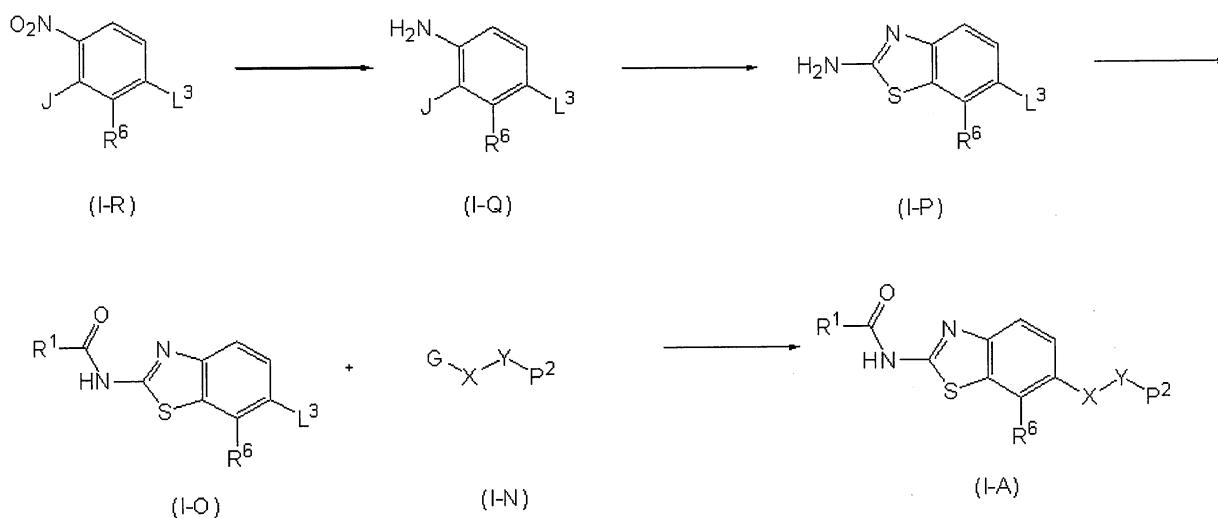
Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-M) cần sử dụng làm chất khai mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

(Phương pháp sản xuất C)



trong đó L^3 là nhóm rời chuyển; và mỗi một ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Hợp chất (I-A) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-N) phản ứng với hợp chất (I-O).

Trong hợp chất (I-N), G chủ yếu là nguyên tử hydro nhưng có thể là nguyên tử kim loại.

Trong hợp chất (I-O), để làm nhóm rời chuyển của L^3 , các nhóm tương tự như nhóm rời chuyển của L^1 nêu trên có thể được sử dụng.

Lượng hợp chất (I-N) cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-O).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocarbon halogen hóa, các hydrocarbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, kiềm hoặc muối amoni có thể được sử dụng cho phản ứng này.

Lượng kiềm hoặc muối amoni cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-O).

Ngoài ra, phức paladi hoặc phối tử phosphin có thể được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng này.

Lượng phức paladi cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-O).

Lượng phối tử phosphin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-O).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Hợp chất (I-N) cần sử dụng làm chất khơi mào cho phản ứng này có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I-O) có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất nguyên liệu khởi đầu (I-O) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-P) và axit carboxylic có công thức: $\text{R}^1\text{-COOH}$ hoặc hợp chất phản ứng của nó tiến hành phản ứng axyl hóa đã biết theo cách tương tự như trong phương pháp sản xuất A1 nêu trên.

Hợp chất (I-P) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-P) có thể được tạo ra từ hợp chất (I-Q).

Ví dụ, hợp chất (I-P) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-Q) trong đó J là $-SR^7$ (R^7 là như được xác định ở trên) tiến hành phản ứng loại bảo vệ đã biết để chuyển đổi J thành $-SH$ và sau đó cho hợp chất phản ứng với xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin.

Lượng xyanogen bromua hoặc 1,1-di-1H-imidazol-1-ylmetanimin cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Q).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Ví dụ về dung môi như vậy bao gồm các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, ethyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự.

Ngoài ra, phản ứng này cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của kiềm.

Lượng kiềm cần sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Q).

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-P) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-Q) trong đó J là $-SCN$ phản ứng với axit trong dung môi.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng hoặc lượng dung

môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Q).

Để làm dung môi, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C, tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (I-P) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-Q) trong đó J là nguyên tử hydro phản ứng với kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat, và brom.

Lượng kali thioxyanat, natri thioxyanat hoặc amoni thioxyanat cần sử dụng trong phản ứng này thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Q).

Lượng brom cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-Q).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocacbon halogen hóa, các hydrocacbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-Q) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Ví dụ, hợp chất (I-Q) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-R) tiến hành phản ứng khử đã biết để chuyển đổi nhóm nitro thành nhóm amino.

Theo cách khác, hợp chất (I-P) cũng có thể được tạo ra trực tiếp bằng cách cho hợp chất (I-R) trong đó J là $-\text{SCN}$ tiến hành phản ứng khử, không thông qua hợp chất (I-Q) trong đó J là $-\text{SCN}$.

Ngoài ra, hợp chất (I-P) cũng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I-R) trong đó J là $-\text{SCN}$ phản ứng với sắt khử với sự có mặt của axit.

Ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic, axit sulfuric và axit tương tự.

Lượng axit cần sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng, hoặc lượng dung môi trong một số trường hợp, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-R).

Lượng sắt khử cần sử dụng trong phản ứng này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo 1 đương lượng của hợp chất (I-R).

Phản ứng này tốt hơn được thực hiện trong dung môi. Để làm dung môi như vậy, ví dụ, các hydrocarbon halogen hóa, các hydrocarbon thơm, các rượu, các ete, axeton, axetonitril, etyl

axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, 1-metyl-2-pyrolidon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit, nước, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và dung môi tương tự có thể được sử dụng.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới điều kiện làm lạnh (thông thường nằm trong khoảng từ -78 đến 20°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ -10 đến 10°C), ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điều kiện gia nhiệt (thông thường nằm trong khoảng từ 40 đến 200°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 40 đến 160°C).

Thời gian phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-R) cần sử dụng làm chất khơi mào có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (I) có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp đã biết, như chuyển pha, cô, chiết dung môi, cất phân đoạn, chuyển hóa chất lỏng, kết tinh, tái kết tinh, sắc ký và phương pháp tương tự. Khi hợp chất (I) thu được ở dạng hợp chất tự do, hợp chất này có thể được chuyển đổi thành muối mong muốn bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự. Ngược lại, khi hợp chất thu được ở dạng muối, muối này có thể được chuyển đổi thành dạng tự do hoặc muối mong muốn khác bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng làm tiền chất. Tiền chất của hợp chất (I) có nghĩa là hợp chất được chuyển đổi thành hợp chất (I) bằng phản ứng nhờ có enzym, axit dạ dày, v.v. dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất được chuyển đổi thành hợp chất (I) bằng phản ứng oxy hóa, khử, phản ứng thủy phân, v.v. nhờ enzym, hợp chất được chuyển đổi thành hợp chất (I) bằng phản ứng thủy phân v.v. nhờ axit dạ dày, và phản ứng tương tự.

Tiền chất của hợp chất (I) có thể là:

(1) hợp chất thu được bằng cách cho amino trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng axyl hóa, alkyl

hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho amino trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, tert-butyl hóa, etoxycarbonyl hóa, tert-butoxycarbonyl hóa, axetyl hóa hoặc xyclopropylcarbonyl hóa);

(2) hợp chất thu được bằng cách cho hydroxy trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho hydroxy trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminometylcarbonyl hóa);

(3) hợp chất thu được bằng cách cho carboxy trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho carboxy trong hợp chất (I) tiến hành phản ứng ethyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phtalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl este hóa hoặc metylamit hóa) và phản ứng tương tự. Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này có thể được tạo ra từ hợp chất (I) bằng phương pháp đã biết.

Tiền chất của hợp chất (I) cũng có thể là hợp chất được chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới các điều kiện sinh lý, như các hợp chất được mô tả trong IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

Khi hợp chất (I) có một chất đồng phân như chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân quay và chất đồng phân tương tự, chất đồng phân bất kỳ và hỗn hợp của nó được bao gồm trong hợp chất (I). Ví dụ, khi hợp chất (I) có chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học được tách từ chất triệt quang cũng được bao gồm

trong hợp chất (I). Các chất đồng phân như vậy có thể thu được ở dạng các sản phẩm độc lập bằng các phương pháp tổng hợp hoặc phương pháp tách (cô, chiết dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh và phương pháp tương tự) đã biết.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể, và cả tinh thể đơn và các hỗn hợp tinh thể được bao gồm trong hợp chất (I). Các tinh thể có thể được tạo ra bằng cách kết tinh theo các phương pháp kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) có thể là hydrat, không hydrat, solvat hoặc không solvat, loại bất kỳ trong số này được bao gồm trong hợp chất (I).

Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I v.v.) cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Ngoài ra, dạng chuyển hóa đơteri trong đó ^1H được chuyển đổi thành $^2\text{H(D)}$ cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) hoặc tiền chất của hợp chất này (trong bản mô tả, đôi khi được gọi tắt là “hợp chất theo sáng chế”) có hoạt tính ức chế Raf (cụ thể là B-Raf), và có thể tạo ra thuốc hữu dụng trong lâm sàng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, và chất ức chế sự phát triển của ung thư, thuốc ngăn chặn sự di căn của ung thư. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh phụ thuộc vào B-Raf ở động vật có vú.

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính ức chế thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFR; cụ thể là VEGFR2).

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế mạnh đối với Raf (cụ thể là B-Raf). Vì hợp chất theo sáng chế cũng tuyệt vời về hiệu quả, dược động học (hấp thu, phân phối, chuyển hóa, bài tiết v.v.), tính hòa tan (tính hòa tan trong nước v.v.), khả năng tương tác với các dược phẩm khác, độ an toàn (độc tính cấp tính, độc tính mạn, độc tính với gen, độc tính với sinh sản, độc tính với tim, khả năng gây ung thư v.v.), tính ổn định (tính ổn định hóa học, tính ổn định với

enzym v.v.) và đặc tính tương tự, nên hợp chất này hữu dụng để làm thuốc.

Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm chất ức chế Raf (cụ thể là B-Raf) đối với động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người, v.v.).

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thuốc như thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến Raf (bệnh tăng sinh, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, ví dụ, ung thư [ví dụ, ung thư đại - trực tràng (ví dụ, ung thư đại - trực tràng mang tính gia đình, ung thư đại - trực tràng di truyền không polyp, khối u tế bào đệm dạ dày – ruột), ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô ác tính), u trung biểu mô, ung thư tụy (ví dụ, ung thư đường tụy), ung thư dạ dày (ví dụ, ung thư tuyến dạng nhú, ung thư biểu mô tuyến nhày, ung thư biểu mô tuyến vảy), ung thư vú (ví dụ, ung thư ống tuyến xâm nhập, ung thư ống tuyến tại đúng vị trí, ung thư vú viêm), ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư biểu mô buồng trứng, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, khối u tế bào mầm buồng trứng, khối u tiềm tàng ác tính thấp ở buồng trứng), ung thư tiền liệt tuyến (ví dụ, ung thư tiền liệt tuyến phụ thuộc hormone, ung thư tiền liệt tuyến không phụ thuộc hormone), ung thư gan (ví dụ, ung thư gan tiên phát, ung thư đường mật ngoài gan), ung thư tuyến giáp (ví dụ, ung thư tuyến giáp thể tủy), ung thư thận (ví dụ, ung thư tế bào thận, ung thư bể thận và ung thư tế bào chuyển tiếp niệu quản), ung thư tử cung, khối u não (ví dụ, u tế bào hình sao tuyến tủy, u tế bào hình sao sợi, u tế bào hình sao lan tỏa, u tế bào hình sao thoái biến), u hắc sắc tố, sarcoma, ung thư bàng quang, ung thư máu bao gồm cả bệnh đa u tủy]), bệnh tạo mạch, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, vữa xơ động mạch, hẹp van tim, suy tim, ung thư Kaposi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary bệnh), bệnh xơ nang, đau, hen, lạc nội mạc tử cung, bệnh nang thận, viêm thận, viêm gan, viêm da, viêm như viêm xương khớp và tương tự, cao huyết áp và bệnh tương tự; chất ức chế sự phát triển của ung thư; thuốc ngăn chặn sự di căn của ung thư; thuốc đẩy nhanh tế bào chết theo lập trình và thuốc tương

tự.

Trong số này, thuốc hữu hiệu, ví dụ, đối với ung thư đại - trực tràng, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư gan, ung thư tuyến giáp, ung thư thận, khối u não, u hắc sắc tố, ung thư bàng quang và ung thư máu. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế hữu hiệu đối với u hắc sắc tố, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi, ung thư đại - trực tràng, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến hoặc ung thư thận.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường uống hoặc theo đường ngoài tiêu hóa ở dạng nguyên dạng hoặc dạng hỗn hợp với chất mang được dụng.

Dạng định liều của hợp chất theo sáng chế để sử dụng theo đường uống là, ví dụ, các chế phẩm uống như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén bao phim, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên ngậm trong má, viên đồng hóa nhanh trong khoang miệng), viên tròn, dạng hạt, bột, viên nang (bao gồm nang mềm, vi nang), xi-rô, nhũ tương, huyền phù, màng (ví dụ, màng dính niêm mạc khoang miệng) và dạng tương tự.

Dạng định liều để sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa là, ví dụ, dạng tiêm, thuốc tiêm, nhỏ giọt, dạng đặt và dạng tương tự. Ngoài ra, thuốc cũng có hiệu quả khi tạo thành chế phẩm giải phóng kéo dài bằng cách kết hợp hợp chất với nền thích hợp (ví dụ, polyme của axit butyric, polyme của axit glycolic, copolyme của axit butyric-axit glycolic, hỗn hợp của polyme của butyric axit và polyme của axit glycolic, este polyglyxerol của axit béo v.v.).

Đối với phương pháp tạo ra hợp chất theo sáng chế ở dạng định liều nêu trên, phương pháp sản xuất đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Dược điển Nhật Bản) thông thường được sử dụng trong lĩnh vực thích hợp có thể được sử dụng. Khi dạng định liều nêu trên được tạo ra, lượng các chất phụ gia thích hợp như tá dược, chất liên kết, chất phân hủy, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất hoạt diện, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa và chất phụ gia tương tự, thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, được bổ sung thích hợp khi cần thiết trong sản

xuất.

Khi hợp chất theo sáng chế được điều chế thành viên nén, ví dụ, viên nén có thể được tạo ra bằng cách bổ sung tá dược, chất liên kết, chất phân hủy, chất làm trơn và chất tương tự, và khi viên tròn hoặc thuốc hạt cần được điều chế, dạng này có thể được tạo ra bằng cách bổ sung tá dược, chất liên kết, chất phân hủy và chất tương tự. Khi dạng bột hoặc viên nang cần được điều chế, dạng này có thể được tạo ra bằng cách bổ sung tá dược và tương tự, khi dạng xi-rô cần được điều chế, dạng này có thể được tạo ra bằng cách bổ sung chất làm ngọt và chất tương tự, và khi dạng nhũ tương hoặc huyền phù cần được điều chế, dạng này có thể được tạo ra bằng cách bổ sung chất tạo huyền phù, chất hoạt diện, chất nhũ hóa và chất tương tự.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, glucoza, tinh bột, sucroza, xenluloza vi tinh thể, bột cam thảo, manitol, natri hydro cacbonat, canxi phosphat, canxi sulfat và tá dược tương tự.

Ví dụ về chất liên kết bao gồm 5 - 10% trọng lượng hồ tinh bột lỏng, 10 - 20% trọng lượng dung dịch gom arabic hoặc dung dịch gelatin, 1 - 5% trọng lượng dung dịch tragacan, dung dịch carboxymetyl xenluloza, dung dịch natri alginat, glycerin và chất liên kết tương tự.

Ví dụ về chất phân hủy bao gồm tinh bột, canxi cacbonat và chất phân hủy tương tự.

Ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic, canxi stearat, bột talc tinh khiết và chất làm trơn tương tự.

Ví dụ về chất làm ngọt bao gồm glucoza, fructoza, đường nghịch chuyển, sorbitol, xylitol, glycerin, xi-rô đơn và chất làm ngọt tương tự.

Ví dụ về chất hoạt diện bao gồm natri lauryl sulfat, polysorbat 80, este sorbitan của mono-axit béo, polyoxyl 40 stearat và chất hoạt diện tương tự.

Ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm gom arabic, natri alginat, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, bentonit và chất tạo huyền phù tương tự.

Ví dụ về chất nhũ hóa bao gồm gom arabic, tragacan, gelatin, polysorbat 80 và chất nhũ

hóa tương tự.

Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo dạng định liều nêu trên, một lượng thích hợp của chất tạo màu, chất bảo quản, chất thơm, chất cải biến, chất làm ổn định, chất làm đặc và chất tương tự điển hình được sử dụng trong lĩnh vực điều chế có thể được bổ sung theo yêu cầu.

Đối với chế phẩm tiêm, chế phẩm tiêm tĩnh mạch cũng như chế phẩm tiêm dưới da, chế phẩm tiêm trong da, chế phẩm tiêm trong cơ, chế phẩm nhỏ giọt và dạng tương tự được kể đến, và đối với chế phẩm giải phóng kéo dài, chế phẩm ion hóa qua da và chế phẩm tương tự được kể đến.

Các chế phẩm tiêm như vậy được điều chế bằng các phương pháp đã biết, hoặc bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ tương hóa hợp chất theo sáng chế trong dịch dạng nước hoặc dạng dầu vô khuẩn. Đối với dịch tiêm dạng lỏng, nước muối sinh lý, các dung dịch đẳng trương chứa glucoza hoặc các thuốc bổ trợ khác (ví dụ, D-sorbitol, D-manitol, natri clorua và tương tự) và chất tương tự có thể được kể đến, và các chất này có thể được sử dụng kết hợp với các chất hòa tan thích hợp, như các rượu (ví dụ, etanol), các rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), các chất hoạt diện không phân ly (ví dụ, polysorbat 80, HCO-50) và chất tương tự. Đối với dịch dạng dầu, dầu vùng, dầu đậu tương và dầu tương tự có thể được kể đến, các dầu này có thể được sử dụng kết hợp với các chất hòa tan như benzyl benzoat, rượu benzylic và chất tương tự. Ngoài ra, các dung dịch đệm (ví dụ, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm natri axetat), các chất làm mềm (ví dụ, benzalkoni clorua, procain hydroclorua và chất tương tự), các chất làm ổn định (ví dụ, albumin huyết thanh người, polyetylen glycol và chất tương tự), các chất bảo quản (ví dụ, rượu benzylic, phenol và chất tương tự) và chất tương tự có thể được kết hợp. Dung dịch tiêm đã điều chế thông thường được nạp vào trong lọ nhỏ.

Trong khi hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong thuốc theo sáng chế thay đổi tùy

thuộc vào dạng của dược phẩm, hàm lượng này thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 2 đến 85% trọng lượng, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 5 đến 70% trọng lượng, so với chế phẩm đầy đủ.

Trong khi hàm lượng của chất phụ gia trong thuốc theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng của dược phẩm, hàm lượng này thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng, so với chế phẩm đầy đủ.

Hợp chất theo sáng chế ổn định và có độc tính thấp, và có thể được sử dụng một cách an toàn. Trong khi liều lượng hàng ngày thay đổi tùy thuộc vào tình trạng và thể trọng của bệnh nhân, loại hợp chất, đường sử dụng và tương tự, trong trường hợp, ví dụ, sử dụng theo đường uống cho bệnh nhân để điều trị bệnh ung thư, liều lượng hàng ngày dùng cho người trưởng thành (thể trọng khoảng 60kg) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 3 đến 300mg, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 10 đến 200mg, làm hoạt chất (hợp chất theo sáng chế), liều lượng này có thể được sử dụng một lần hoặc được chia làm 2 hoặc 3 lần mỗi ngày.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa, hợp chất này thông thường được sử dụng ở dạng lỏng (ví dụ, dung dịch tiêm). Trong khi liều lượng thay đổi tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, cơ quan đích, triệu chứng, phương pháp sử dụng và tương tự, ví dụ, liều lượng này nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 100mg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50mg, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg, ở dạng dung dịch tiêm, tính theo 1kg thể trọng, liều lượng này tốt hơn được sử dụng theo đường tĩnh mạch.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với các thuốc khác. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với các thuốc như các thuốc hormone trị liệu, các thuốc hóa trị liệu, các thuốc miễn dịch trị liệu, các thuốc ức chế hoạt động của các yếu tố phát triển tế bào hoặc các thụ thể yếu tố phát triển tế bào và thuốc tương tự. Trong phần dưới đây, các thuốc mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế được viết tắt là “các thuốc

dùng đồng thời”.

Ví dụ về “các thuốc hormon trị liệu” bao gồm fosfestrol, diethylstilbestrol, clotrianisen, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, clormadinon axetat, xyproteron axetat, danazol, allylestrenol, gestrinon, mepartrixin, raloxifen, ormeloxifen, levormeloxifen, các thuốc kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen xitrat, toremifen xitrat), các chế phẩm viên tròn, mepitiostan, testrolacton, aminoglutethimit, các thuốc chủ vận LH-RH (ví dụ, goserelin axetat, buserelin, leuporelin), droloxifen, epitioctanol, etinyloestradiol sulfonat, các chất ức chế men aromataza (ví dụ, fadrozol hydroclorua, anastrozol, retrozol, exemestan, vorozol, formestan), các thuốc kháng androgen (ví dụ, flutamit, bicartamit, nilutamit), các chất ức chế 5 α -reductaza (ví dụ, finasterit, epristerit), các thuốc hormon vỏ thượng thận (ví dụ, dexametason, prednisolon, betametason, triamxinolon), các chất ức chế tổng hợp androgen (ví dụ, abirateron), retinoit và các thuốc làm chậm chuyển hóa retinoit (ví dụ, liarozol), và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các thuốc hóa trị liệu” bao gồm các thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa, các kháng sinh chống ung thư, thuốc chống ung thư nguồn gốc từ thực vật, và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các thuốc alkyl hóa” bao gồm mù tạc nitơ, mù tạc nitơ-N-oxit hydroclorua, clorambutyl, xyclophosphamit, ifosfamid, thiotepa, carboquon, improsulfan tosylat, busulfan, nimustin hydroclorua, mitobronitol, melphalan, dacarbazin, ranimustin, natri estramustin phosphat, trietylenmelamin, carmustin, lomustin, streptozoxin, pipobroman, etoglucit, carboplatin, xisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamin, ambamustin, dibrospidi hydroclorua, fotemustin, prednimustin, pumitepa, ribomustin, temozolomit, treosulphan, trophosphamit, zinostatin stimalamer, adozelesin, xystemustin, bizelesin, các chế phẩm DDS của chúng, và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các thuốc chống chuyển hóa” bao gồm mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, thioinosin, metotrexat, pemetrexet, enoxitabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, anxitabin

hydroclorua, các thuốc 5-FU (ví dụ, flouraxil, tegafur, UFT, doxifluridin, carmofur, galoxitabin, emitefur, capexitabin), aminopterin, nelzarabin, leucovorin canxi, tabloít, butoxin, canxi folinat, levofolinat canxi, cladribin, emitefur, fludarabin, gemxitabin, hydroxycarbamit, pentostatin, piritrexim, idoxuridin, mitoguazon, thiazophrine, ambamustin, bendamustin, các chế phẩm DDS của chúng, và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các kháng sinh chống ung thư” bao gồm actinomycin-D, actinomycin-C, mitomycin-C, cromomycin-A3, bleomycin hydroclorua, bleomycin sulfat, peplomycin sulfat, daunorubixin hydroclorua, doxorubixin hydroclorua, aclarubixin hydroclorua, pirarubixin hydroclorua, epirubixin hydroclorua, neocarzinostatin, mitramycin, sarcomycin, carzinophilin, mitotan, zorubixin hydroclorua, mitoxantron hydroclorua, idarubixin hydroclorua, các chế phẩm DDS của chúng, và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các thuốc chống ung thư nguồn gốc từ thực vật” bao gồm etoposít, etoposít phosphat, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vindesin sulfat, teniposít, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, các chế phẩm DDS của chúng, và thuốc tương tự.

Ví dụ về “các thuốc miễn dịch trị liệu” bao gồm các thuốc cải biến đáp ứng sinh học (ví dụ, pixibanil, krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, các interferon, các interleukin, yếu tố kích thích quần thể đại thực bào, yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt, erythropoietin, lymphotoxin, vacxin BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polysacarit K, procodazol, kháng thể kháng CTLA4), và thuốc tương tự.

Ví dụ của “các yếu tố phát triển tế bào” của “các thuốc ức chế hoạt động của các yếu tố phát triển tế bào hoặc các thụ thể yếu tố phát triển tế bào” bao gồm chất bất kỳ mà thúc đẩy sự tăng sinh tế bào, thông thường là các peptit có phân tử lượng không lớn hơn 20.000 mà có khả năng thể hiện hoạt tính của chúng ở nồng độ thấp bằng cách liên kết với thụ thể, bao gồm

(1) EGF (yếu tố phát triển biểu bì) hoặc các chất cơ bản có hoạt tính tương tự như EGF [ví dụ,

TGF α],

(2) insulin hoặc các chất cơ bản có hoạt tính tương tự như insulin [ví dụ, insulin, IGF (yếu tố phát triển dạng insulin)-1, IGF-2],

(3) FGF (yếu tố phát triển nguyên bào sợi) hoặc các chất cơ bản có hoạt tính tương tự như FGF [ví dụ, FGF axit, FGF kiềm, KGF (yếu tố phát triển tế bào sừng), FGF-10], và

(4) các yếu tố phát triển tế bào khác [ví dụ, CSF (yếu tố kích thích tạo quần lạc), EPO (erythropoietin), IL-2 (interleukin-2), NGF (yếu tố phát triển thần kinh), PDGF (yếu tố phát triển nguồn gốc từ tiểu cầu), TGF β (yếu tố phát triển chuyển dạng β), HGF (yếu tố phát triển tế bào gan), VEGF (yếu tố phát triển nội mô mạch máu), heregulin, angiopoietin, và tương tự].

Ví dụ về “các thụ thể yếu tố phát triển tế bào” bao gồm các thụ thể bất kỳ có khả năng liên kết với các yếu tố phát triển tế bào nêu trên, bao gồm thụ thể EGF, thụ thể heregulin (ví dụ, HER3), thụ thể insulin, thụ thể IGF-1, thụ thể IGF-2, thụ thể FGF-1 hoặc thụ thể FGF-2, thụ thể VEGF, thụ thể angiopoietin (ví dụ, Tie2), thụ thể PDGF, và tương tự.

Đối với “các thuốc ức chế hoạt động của các yếu tố phát triển tế bào hoặc các thụ thể yếu tố phát triển tế bào”, chất ức chế EGF, chất ức chế TGF α , chất ức chế heregulin, chất ức chế insulin, chất ức chế IGF, chất ức chế FGF, chất ức chế KGF, chất ức chế CSF, chất ức chế EPO, chất ức chế IL-2, chất ức chế NGF, chất ức chế PDGF, chất ức chế TGF β , chất ức chế HGF, chất ức chế VEGF, chất ức chế angiopoietin, chất ức chế thụ thể EGF, chất ức chế HER2, chất ức chế HER4, chất ức chế thụ thể insulin, chất ức chế thụ thể IGF-1, chất ức chế thụ thể IGF-2, chất ức chế thụ thể FGF-1, chất ức chế thụ thể FGF-2, chất ức chế thụ thể FGF-3, chất ức chế thụ thể FGF-4, chất ức chế thụ thể VEGF, chất ức chế Tie-2, chất ức chế thụ thể PDGF, chất ức chế Abl, chất ức chế Raf, chất ức chế FLT3, chất ức chế c-Kit, chất ức chế Src, chất ức chế PKC, chất ức chế Trk, chất ức chế Ret, chất ức chế mTOR, chất ức chế Aurora, chất ức chế PLK, chất ức chế MEK(MEK1/2), chất ức chế MET, chất ức chế CDK, chất ức chế Akt, chất ức chế ERK

và thuốc tương tự được sử dụng. Cụ thể hơn nữa là các thuốc như, kháng thể kháng VEGF (ví dụ, Bevacizumab), kháng thể kháng HER2 (ví dụ, Trastuzumab, Pertuzumab), kháng thể kháng EGFR (ví dụ, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), kháng thể kháng VEGFR, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]quinazolin (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-diflobenzyloxy)-5-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]ureido]isothiazol-4-carboxamit (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2-(pyridin-4-ylmethylamino)pyridin-3-carboxamit (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl]-N-[1(R)-phenylethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-2-ylsulfanyl]phenyl]xyclopropanecarboxamit (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-flophenyl)carbamoylethyl]-1H-pyrazol-3-ylamino]quinazolin-7-yloxy]propyl]-N-ethylamino]ethyl este của axit phosphoric (AZD-1152), axit 4-[9-clo-7-(2,6-diflophenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ylamino]benzoic (MLN-8054), muối natri của N-[2-methoxy-5-[(E)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)vinylsulfonylmethyl]phenyl]glyxin (ON-1910Na), 4-[8-xyclopentyl-7(R)-ethyl-5-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin-2-ylamino]-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid (BI-2536), 2-hydroxyethyl este của axit 5-(4-bromo-2-clophenylamino)-4-fluoro-1-methyl-1H-benzimidazol-6-carbohydroxamic (AZD-6244), N-[2(R),3-dihydroxypropoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)benzamid (PD-0325901) và thuốc tương tự được sử dụng.

Ngoài các thuốc nêu trên, L-asparaginaza, axeglaton, procarbazin hydroclorua, muối phức protoporphyrin-cobalt, hematoporphyrin-natri thủy ngân, các chất ức chế topoisomeraza I (ví dụ, irinotecan, topotecan), các chất ức chế topoisomeraza II (ví dụ, sobuzoxan), các thuốc cảm

ứng biệt hóa (ví dụ, retinoit, vitamin D), các chất ức chế tạo mạch khác (ví dụ, humagillin, chất chiết cá mập, chất ức chế COX-2), các thuốc phong bế α (ví dụ, tamsulosin hydroclorua), các axit bisphosphonic (ví dụ, pamidronat, zoledronat), thalidomit, 5-azaxytidin, dexitabin, bortezomib, kháng thể chống khối u (ví dụ, kháng thể kháng CD20), kháng thể đánh dấu độc tố và thuốc tương tự cũng có thể được sử dụng.

Bằng cách kết hợp giữa hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hiệu quả tuyệt vời như:

- (1) liều lượng có thể được giảm thiểu so với việc sử dụng duy nhất hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời,
- (2) thuốc để kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được lựa chọn theo tình trạng của bệnh nhân (trường hợp nhẹ, nặng và tương tự),
- (3) thời gian điều trị có thể được thiết lập dài hơn,
- (4) hiệu quả điều trị kéo dài có thể được tạo ra,
- (5) tác dụng hiệp đồng có thể đạt được bằng việc sử dụng kết hợp giữa hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, và tác dụng tương tự có thể đạt được.

Trong bản mô tả này, hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được sử dụng kết hợp được gọi là “thuốc phối hợp theo sáng chế”.

Để sử dụng thuốc phối hợp theo sáng chế, thời gian sử dụng của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời không bị hạn chế, và hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng một cách đồng thời, hoặc có thể được sử dụng tại các thời điểm khác nhau. Liều lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được xác định theo liều lượng được thiết lập trên lâm sàng, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, sự kết hợp và yếu tố tương tự.

Ví dụ về phương thức sử dụng của việc sử dụng kết hợp giữa hợp chất theo sáng chế và

thuốc dùng đồng thời bao gồm các phương thức sau: (1) Hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được tạo ra một cách đồng thời để thu được một chế phẩm đơn, sau đó chế phẩm này được sử dụng. (2) Hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được tạo ra một cách riêng biệt để thu được hai loại chế phẩm được sử dụng một cách đồng thời theo cùng một đường sử dụng. (3) Hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được tạo ra một cách riêng biệt để thu được hai loại chế phẩm được sử dụng theo cùng một đường sử dụng tại các thời điểm khác nhau. (4) Hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được tạo ra một cách riêng biệt để thu được hai loại chế phẩm được sử dụng một cách đồng thời theo các đường sử dụng khác nhau. (5) Hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được tạo ra một cách riêng biệt để thu được hai loại chế phẩm được sử dụng theo các đường sử dụng khác nhau tại các thời điểm khác nhau (ví dụ, hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được sử dụng theo thứ tự này hoặc theo thứ tự ngược lại).

Liều lượng của thuốc dùng đồng thời được xác định một cách thích hợp tuân theo liều lượng lâm sàng của thuốc và tỷ lệ của hộp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, triệu chứng, sự kết hợp và yếu tố tương tự. Ví dụ, khi đối tượng sử dụng là người, thuốc dùng đồng thời được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 (phần theo trọng lượng), tính theo 1 phần theo trọng lượng của hộp chất theo sáng chế.

Thuốc phối hợp theo sáng chế có độc tính thấp, và ví dụ, hộp chất theo sáng chế và/hoặc thuốc dùng đồng thời nêu trên có thể được kết hợp, theo phương pháp đã biết, với chất mang được dùng để thu được các dược phẩm, như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén bao phim), thuốc dạng bột, dạng hạt, viên nang (bao gồm nang mềm), dung dịch, thuốc tiêm, thuốc đặt, thuốc giải phóng chậm và tương tự, các dược phẩm này có thể được sử dụng một cách an toàn theo đường uống hoặc theo đường ngoài tiêu hóa (ví dụ, theo đường tại chỗ, trực tràng,

tĩnh mạch và đường tương tự). Thuốc tiêm có thể được sử dụng theo đường tĩnh mạch, trong cơ, dưới da hoặc theo đường trong mô hoặc được sử dụng trực tiếp vào nơi tổn thương.

Đối với chất mang được dụng mà có thể được sử dụng để điều chế ra chế phẩm của thuốc phối hợp theo sáng chế, các chất mang được dụng tương tự như các chất mang được dụng nêu trên, các chất mang này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc theo sáng chế, có thể được kể đến. Khi cần thiết, các chất phụ gia nêu trên mà có thể được sử dụng để sản xuất thuốc theo sáng chế, như các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, các chất tạo màu, các chất tạo ngọt, các chất hấp phụ, các chất làm ẩm và chất tương tự cũng có thể được sử dụng một cách thích hợp với lượng phù hợp.

Tỷ lệ kết hợp của hợp chất theo sáng chế với thuốc dùng đồng thời trong thuốc phối hợp theo sáng chế có thể được thiết lập một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh và yếu tố tương tự.

Ví dụ, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong thuốc phối hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng định liều, và thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo trọng lượng, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% theo trọng lượng, tính theo chế phẩm đầy đủ.

Hàm lượng của thuốc dùng đồng thời trong thuốc phối hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng định liều, và thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 90% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo trọng lượng, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% theo trọng lượng, tính theo chế phẩm đầy đủ.

Hàm lượng của các chất phụ gia trong thuốc phối hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng định liều, và thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 99,99% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 90% theo trọng lượng, tính theo chế phẩm đầy đủ.

Khi hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được điều chế một cách riêng biệt,

hàm lượng tương tự có thể được chấp nhận.

Các chế phẩm này có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết, phương pháp này thông thường được sử dụng trong quy trình điều chế.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời có thể được tạo thành dung dịch tiêm dạng lỏng cùng với chất phân tán (ví dụ, Tween 80 (được sản xuất bởi Atlas Powder, US), HCO 60 (được sản xuất bởi Nikko Chemicals), polyetylen glycol, carboxymetylxenluloza, natri alginat, hydroxypropylmetylxenluloza, dextrin), chất làm ổn định (ví dụ, axit ascorbic, natri pyrosulfit), chất hoạt diện (ví dụ, Polysorbat 80, macrogol), chất gây hòa tan (ví dụ, glycerin, etanol), dung dịch đệm (ví dụ, axit phosphoric và muối kim loại kiềm của nó, axit xitric và muối kim loại kiềm của nó), chất tạo đẳng trương (ví dụ, natri clorua, kali clorua, manitol, sorbitol, glucoza), chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axit clohydric, natri hydroxit), chất bảo quản (ví dụ, etyl paraoxybenzoat, axit benzoic, metylparaben, propylparaben, rượu benzylic), chất hòa tan (ví dụ, glycerin đặc, meglumin), chất gây hòa tan (ví dụ, propylen glycol, sucroza), chất làm mềm (ví dụ, glucoza, rượu benzylic), và chất tương tự, hoặc có thể được hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ tương hóa trong dầu thực vật như dầu ôliu, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô và dầu tương tự hoặc chất hòa tan như propylen glycol và chất tương tự và được điều chế thành dung dịch tiêm dạng dầu, bằng cách đó thu được dung dịch thuốc tiêm.

Ngoài ra, tá dược (ví dụ, lactoza, sucroza, tinh bột), chất phân hủy (ví dụ, tinh bột, canxi cacbonat), chất liên kết (ví dụ, tinh bột, gôm arabic, carboxymetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylxenluloza), chất làm trơn (ví dụ, bột talc, magie stearat, polyetylen glycol 6000) và chất tương tự có thể được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và hỗn hợp có thể được ép tạo khuôn, theo phương pháp đã biết, sau đó nếu muốn, sản phẩm tạo khuôn có thể được phủ bằng phương pháp đã biết nhằm mục đích che vị, tạo ra đặc tính hòa tan trong ruột hoặc đặc tính bền, để thu được chế phẩm sử dụng theo đường uống.

Đối với chất phủ, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, etylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, polyoxyetylen glycol, Tween 80, Pluronic F68, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxymetylxenluloza axetat succinat, Eudoragit (copolyme của axit metacrylic · axit acrylic, được sản xuất bởi Rohm, DE), chất màu (ví dụ, oxit sắt đỏ, titan dioxit) và chất tương tự có thể được sử dụng. Chế phẩm sử dụng theo đường uống có thể là chế phẩm bất kỳ trong số chế phẩm giải phóng nhanh và chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời có thể được tạo thành chế phẩm đạn đặt rắn, bán rắn hoặc lỏng, dạng dầu hoặc dạng lỏng theo phương pháp đã biết, bằng cách kết hợp chúng với chất nền dạng dầu, chất nền dạng nước hoặc chất nền gel dạng nước.

Đối với chất nền dạng dầu, ví dụ, các glyxerit của axit béo bậc cao [ví dụ, bơ cacao, Witepsols (được sản xuất bởi Dynamit Nobel, Germany)], các glyxerit axit béo mạch trung bình [ví dụ, Miglyols (được sản xuất bởi Dynamit Nobel, Germany)], hoặc các dầu thực vật (ví dụ, dầu vừng, dầu đậu tương, dầu hạt bông), và chất nền tương tự được kể đến.

Ngoài ra, đối với chất nền dạng nước, ví dụ, polyetylen glycol, propylen glycol và chất nền tương tự được kể đến, và đối với chất nền gel dạng nước, ví dụ, các gôm tự nhiên, các hợp chất xenluloza, các vinyl polyme, các polyme của axit acrylic và chất nền tương tự được kể đến.

Đối với chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên, vi nang giải phóng kéo dài và chế phẩm tương tự được kể đến. Vi nang giải phóng kéo dài có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được thể hiện trong phần [2] sau đây.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn được tạo khuôn thành chế phẩm sử dụng theo đường uống như chế phẩm rắn (ví dụ, bột, hạt, viên nén, viên nang) và dạng tương tự, hoặc được tạo khuôn thành chế phẩm sử dụng theo đường đặt trực tràng như dạng đạn đặt và dạng tương tự. Cụ thể, chế phẩm để sử dụng theo đường uống là được ưu tiên.

Thuốc dùng đồng thời có thể được tạo thành dạng thuốc nêu trên tùy thuộc vào loại thuốc.

[1] Chế phẩm tiêm của hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và việc điều chế sản phẩm này, [2] chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm giải phóng nhanh của hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và điều chế sản phẩm này, [3] viên nén ngậm dưới lưỡi, thuốc tích hợp nhanh niêm mạc miệng hoặc trong khoang miệng của hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và việc điều chế sản phẩm này sẽ được mô tả cụ thể dưới đây.

[1] Chế phẩm tiêm và điều chế sản phẩm này

Chế phẩm tiêm được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời vào trong nước là được ưu tiên. Chế phẩm tiêm này có thể được cho phép chứa benzoat và/hoặc salixylat.

Chế phẩm tiêm thu được bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và nếu muốn, benzoat và/hoặc salixylat, vào trong nước.

Đối với các muối nêu trên của axit benzoic và axit salixylic, ví dụ, các muối của các kim loại kiềm như natri, kali và kim loại tương tự, các muối của kim loại kiềm thổ như canxi, magie và kim loại tương tự, các muối amoni, các muối meglumin, các muối với kiềm hữu cơ như trometamol và muối tương tự, v.v. được liệt kê.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời trong chế phẩm tiêm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nằm trong khoảng từ 3 đến 20% trọng lượng/thể tích. Hàm lượng của benzoat hoặc/và salixylat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nằm trong khoảng từ 3 đến 20% trọng lượng/thể tích.

Các chất phụ gia thông thường được sử dụng trong chế phẩm tiêm theo sáng chế, ví dụ, chất làm ổn định (ví dụ, axit ascorbic, natri pyrosulfite), chất hoạt diện (ví dụ, Polysorbat 80, macrogol), chất hòa tan (ví dụ, glycerin, etanol), dung dịch đệm (ví dụ, axit phosphoric và muối

kim loại kiềm của nó, axit xitric và muối kim loại kiềm của nó), chất tạo đẳng trương (ví dụ, natri clorua, kali clorua), chất phân tán (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, dextrin), chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axit clohydric, natri hydroxit), chất bảo quản (ví dụ, etyl paraoxybenzoat, axit benzoic), chất hòa tan (ví dụ, glyxerin đặc, meglumin), chất gây hòa tan (ví dụ, propylen glycol, sucroza), chất làm mềm (ví dụ, glucoza, rượu benzylic), và tương tự, có thể được kết hợp một cách thích hợp. Các chất phụ gia này thông thường được kết hợp theo tỷ lệ thường được sử dụng trong chế phẩm tiêm.

Độ pH của chế phẩm tiêm tốt hơn được kiểm soát nằm trong khoảng từ pH 2 đến 12, tốt hơn nằm trong khoảng từ pH 2,5 đến 8,0 bằng cách bổ sung chất điều chỉnh pH.

Chế phẩm tiêm thu được bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời và nếu muốn, benzoat và/hoặc salixylat, và nếu cần thiết, các chất phụ gia nêu trên vào trong nước. Các thành phần này có thể được hòa tan theo thứ tự bất kỳ, và có thể được hòa tan một cách thích hợp theo cách tương tự như trong phương pháp thông thường để tạo ra chế phẩm tiêm.

Dung dịch nước của chế phẩm tiêm tốt hơn có thể được gia nhiệt, theo cách khác, ví dụ, vô khuẩn bằng cách lọc, vô khuẩn bằng cách gia nhiệt áp suất cao và tương tự có thể được tiến hành theo cách tương tự như đối với chế phẩm tiêm thông thường, để tạo ra chế phẩm tiêm.

Tốt hơn dung dịch nước của chế phẩm tiêm được cho vô trùng áp suất cao ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 121°C trong thời gian từ 5 đến 30 phút.

Ngoài ra, chế phẩm có đặc tính kháng khuẩn của dung dịch cũng có thể được tạo ra sao cho nó có thể được sử dụng làm chế phẩm để được phân chia và được sử dụng làm nhiều lần.

[2] chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm giải phóng nhanh, và điều chế sản phẩm này

Chế phẩm giải phóng kéo dài tốt hơn là chế phẩm thu được, nếu muốn, bằng cách phủ lên nhân chứa hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời bằng chất tạo màng như chất

không hòa tan trong nước, polyme có thể trương nở và chất tương tự. Ví dụ, chế phẩm giải phóng kéo dài để sử dụng theo đường uống loại sử dụng mỗi ngày một lần là được ưu tiên.

Đối với chất không hòa tan trong nước được sử dụng trong chất tạo màng, có thể liệt kê, ví dụ, các xenluloza ete như etylxenluloza, butylxenluloza và tương tự, các xenluloza este như xenluloza axetat, xenluloza propionat và tương tự, các polyvinyl este như polyvinyl axetat, polyvinyl butyrat và tương tự, các copolyme của axit acrylic/axit metacrylic, các copolyme methyl metacrylat, các copolyme etoxyetyl metacrylat/xinamoetyl metacrylat/aminoalkyl metacrylat, axit polyacrylic, axit polymetacrylic, các alkylamit copolyme của axit metacrylic, poly(methyl metacrylat), polymetacrylat, polymetacrylamit, các copolyme aminoalkyl metacrylat, poly(metacrylic anhydrit), copolyme glycidyl metacrylat, cụ thể là các polyme có gốc axit acrylic như Eudoragit (được sản xuất bởi Rohm Pharma) như Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (etyl acrylat/methyl metacrylat/trimetylclorua metacrylat/etyl amoni), Eudoragit NE-30D (copolyme methyl metacrylat/etyl acrylat), và tương tự, các dầu hydro hóa như dầu thầu dầu hydro hóa (ví dụ, sáp Lubri (được sản xuất bởi Freund Corporation) và tương tự), các sáp như sáp carnauba, este glycerin của axit béo, parafin và tương tự, các este polyglycerin của axit béo, và tương tự.

Đối với polyme có thể trương nở, các polyme có nhóm phân ly axit và thể hiện sự trương nở phụ thuộc độ pH là được ưu tiên, và các polyme có nhóm phân ly axit, loại này thể hiện sự trương nở ít ở các vùng axit như trong dạ dày và thể hiện trương nở nhiều ở các vùng trung tính như ruột non và ruột già, là được ưu tiên.

Đối với polyme có nhóm phân ly axit và thể hiện sự trương nở phụ thuộc độ pH như vậy, các polyme của axit polyacrylic có thể liên kết ngang, ví dụ như Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 và tương tự, polycarbophil, canxi polycarbophil (hai loại sau được sản xuất bởi BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (tất cả được sản xuất bởi Wako Pure Chemical

Industries, Ltd.), và tương tự được kể đến.

Chất tạo màng được sử dụng trong chế phẩm giải phóng kéo dài có thể chứa thêm chất ưa nước.

Đối với chất ưa nước, ví dụ, các polysacarit mà có thể chứa nhóm sulfat như pululan, dextrin, kim loại kiềm alginat và tương tự, các polysacarit có hydroxyalkyl hoặc carboxyalkyl như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri và tương tự, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, polyetylen glycol và tương tự có thể được kể đến.

Hàm lượng của chất không hòa tan trong nước trong chất tạo màng của chế phẩm giải phóng kéo dài nằm trong khoảng từ 30 đến 90% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nằm trong khoảng từ 35 đến 80% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 40 đến 75% (trọng lượng/trọng lượng), hàm lượng của polyme có thể trương nở nằm trong khoảng từ 3 đến 30% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nằm trong khoảng từ 3 đến 15% (trọng lượng/trọng lượng). Chất tạo màng có thể chứa thêm chất ưa nước, và trong trường hợp này, hàm lượng của chất ưa nước trong chất tạo màng là 50% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc thấp hơn, tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 đến 40% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 5 đến 35% (trọng lượng/trọng lượng). Ký hiệu % (trọng lượng/trọng lượng) này chỉ ra % theo trọng lượng tính theo hợp phần chất tạo màng thu được bằng cách loại bỏ dung môi (ví dụ, nước, các rượu bậc thấp như metanol, etanol và rượu tương tự) ra khỏi dung dịch chất tạo màng.

Chế phẩm giải phóng kéo dài được tạo ra bằng cách điều chế nhân chứa thuốc như được minh họa dưới đây, sau đó phủ lên nhân tạo ra bằng dung dịch chất tạo màng được điều chế bằng cách xử lý nhiệt chất không hòa tan trong nước, polyme có thể trương nở và tương tự hoặc bằng cách hòa tan hoặc phân tán chất này trong dung môi.

I. Điều chế nhân chứa thuốc

Dạng nhân chứa thuốc để được phủ bằng chất tạo màng (sau đây, đôi khi được gọi một cách đơn giản là nhân) không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn là nhân được tạo thành các hạt như hạt hoặc hạt mịn.

Khi nhân bao gồm các hạt hoặc hạt mịn, kích thước hạt trung bình của hạt hoặc hạt mịn tốt hơn nằm trong khoảng từ 150 đến 2000 μm , tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 500 đến 1400 μm .

Việc điều chế nhân có thể được thực hiện bằng phương pháp sản xuất thông thường. Ví dụ, tá dược, chất kết dính, chất phân hủy, chất làm trơn, chất làm ổn định thích hợp và chất tương tự được kết hợp với thuốc, và hỗn hợp được cho tiến hành phương pháp tạo hạt ép trôi ẩm, phương pháp tạo hạt tăng sôi hoặc phương pháp tương tự, để điều chế nhân.

Hàm lượng của thuốc trong nhân nằm trong khoảng từ 0,5 đến 95% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nằm trong khoảng từ 5,0 đến 80% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 30 đến 70% (trọng lượng/trọng lượng).

Đối với tá dược chứa trong nhân, ví dụ, các sacarit như sucroza, lactoza, manitol, glucoza và sacarit tương tự, tinh bột, xenluloza kết tinh, canxi phosphat, tinh bột ngô và tá dược tương tự được sử dụng. Trong số đó, xenluloza kết tinh, tinh bột ngô là được ưu tiên.

Đối với chất kết dính, ví dụ, rượu polyvinyl, hydroxypropylxenluloza, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, Pluronic F68, gôm Arabic, gelatin, tinh bột và chất kết dính tương tự được sử dụng. Đối với chất phân hủy, ví dụ, carboxymethylxenluloza canxi (ECG505), croscarmelozơ natri (Ac-Di-Sol), polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (Crospovidone), hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC) và chất phân hủy tương tự được sử dụng. Trong số này, hydroxypropylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp là được ưu tiên. Đối với chất làm trơn và chất ngăn chặn đông tụ, ví dụ, bột talc, magie stearat và các muối vô cơ của nó được sử dụng, và đối với chất gây trơn, polyetylen glycol và chất tương tự được sử dụng.

dụng. Đối với chất làm ổn định, các axit như axit tartaric, axit citric, axit succinic, axit fumaric, axit maleic và axit tương tự được sử dụng.

Đối với chế phẩm giải phóng nhanh, các thuốc sử dụng theo đường uống và các thuốc dùng theo đường ngoài tiêu hóa như thuốc tiêm và dạng tương tự được sử dụng, và thuốc dùng theo đường uống là được ưu tiên.

Chế phẩm giải phóng nhanh, thông thường có thể chứa, ngoài hoạt chất thuốc, các chất mang, các chất phụ gia và tá dược thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm (sau đây, đôi khi gọi tắt là tá dược). Tá dược được sử dụng không bị giới hạn một cách cụ thể với điều kiện đó là tá dược được sử dụng thông thường làm tá dược của chế phẩm. Ví dụ, đối với tá dược của chế phẩm uống dạng rắn, lactoza, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh (Avicel PH101, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation, và tương tự), đường bột, đường hạt, manitol, axit silicic khan nhẹ, magie cacbonat, canxi cacbonat, L-xystein và tương tự được kể đến và tốt hơn là tinh bột ngô và manitol và tương tự được kể đến. Các tá dược này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp giữa hai hoặc nhiều loại. Hàm lượng của tá dược nằm trong khoảng, ví dụ, từ 4,5 đến 99,4% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 20 đến 98,5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 30 đến 97% trọng lượng/trọng lượng, tính theo tổng lượng của chế phẩm giải phóng nhanh.

Hàm lượng của thuốc trong chế phẩm giải phóng nhanh có thể được lựa chọn một cách thích hợp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 95% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 60% trọng lượng/trọng lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm giải phóng nhanh.

Khi chế phẩm giải phóng nhanh là chế phẩm uống dạng rắn, thông thường chế phẩm này còn chứa, ngoài các thành phần nêu trên, chất phân hủy. Đối với chất phân hủy này, ví dụ, carboxymetylxenluloza canxi (ECG-505, được sản xuất bởi Gotoku Yakuhin), croscarmelloza natri (ví dụ, Actisol, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation), crospovidon (ví dụ, Kollidon

CL, được sản xuất bởi BASF), hydroxypropylxenluloza được thể thấp (được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymetyl-tinh bột (được sản xuất bởi Matsutani Kagaku K.K.), carboxymetyl-tinh bột natri (Exprotab, được sản xuất bởi Kimura Sangyo), tinh bột gelatin hóa sơ bộ từng phần (PCS, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation), và tương tự được sử dụng, và ví dụ, các chất phân hủy mà phân hủy hạt bằng cách hút nước khi tiếp xúc với nước, dẫn đến trương phồng, hoặc tạo ra một đường rãnh giữa hoạt chất tạo nhân và tá dược, có thể được sử dụng. Các chất phân hủy có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp giữa hai hoặc nhiều loại. Lượng của chất phân hủy sử dụng được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại và lượng trộn của thuốc được sử dụng, thiết kế đặc tính giải phóng và tương tự, và ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 30% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% trọng lượng/trọng lượng, tính theo tổng lượng của chế phẩm giải phóng nhanh.

Khi chế phẩm giải phóng nhanh là chế phẩm uống dạng rắn, chế phẩm này có thể chứa thêm, ngoài thành phần nêu trên, nếu muốn, các chất phụ gia thông thường trong các chế phẩm rắn. Đối với chất phụ gia này, có thể sử dụng, ví dụ, chất liên kết (ví dụ, sucroza, gelatin, bột gồm Arabic, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, pululan, dextrin và tương tự), chất làm trơn (ví dụ, polyetylen glycol, magie stearat, bột talc, axit silixic khan nhẹ (ví dụ, Aerosil (được sản xuất bởi Nippon Aerosil)), chất hoạt diện (ví dụ, các chất hoạt diện anion như natri alkylsulfat và tương tự, các chất hoạt diện không phân ly như este polyoxyetylen của axit béo và este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, các hợp chất polyoxyetylen dầu thầu dầu và tương tự), chất tạo màu (ví dụ, chất tạo màu hắc ín, caramen, oxit sắt đỏ, titan oxit, các riboflavin), nếu cần thiết, chất làm ngon miệng (ví dụ, chất tạo ngọt, chất tạo hương và tương tự), chất hấp phụ, chất bảo quản, chất làm ẩm, chất chống tĩnh điện, và chất tương tự. Ngoài ra, đối với chất làm ổn định, axit hữu cơ như axit tartaric, axit xitric, axit succinic, axit fumaric và axit tương tự cũng có thể được bổ sung vào.

Đối với chất liên kết nêu trên, hydroxypropylxenluloza, polyetylen glycol và polyvinylpyrrolidon và chất liên kết tương tự được ưu tiên sử dụng.

Chế phẩm giải phóng nhanh có thể được điều chế bằng cách, dựa trên công nghệ sản xuất chế phẩm thông thường, kết hợp các thành phần nêu trên, và nếu cần thiết, khuấy hỗn hợp, và tạo khuôn. Bước kết hợp nêu trên được thực hiện bằng các phương pháp được sử dụng thông thường, ví dụ, kết hợp, khuấy và tương tự. Cụ thể, ví dụ, khi chế phẩm giải phóng nhanh được tạo thành hạt, chế phẩm này có thể được điều chế, theo phương thức tương tự như phương pháp điều chế nhân của chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên, bằng cách kết hợp các thành phần sử dụng thiết bị tạo hạt đứng, thiết bị khuấy đa năng (được sản xuất bởi Hata Tekkosho), thiết bị tạo hạt tầng sôi FD-5S (được sản xuất bởi Powrex Corporation), và thiết bị tương tự, và sau đó tạo hạt hỗn hợp bằng phương pháp tạo hạt ép trời ẩm, phương pháp tạo hạt tầng sôi và phương pháp tương tự.

Chế phẩm giải phóng nhanh và chế phẩm giải phóng kéo dài thu được theo cách như vậy bản thân chúng có thể được tạo thành các sản phẩm hoặc được tạo thành các sản phẩm thích hợp cùng với các tá dược điều chế và tương tự, một cách riêng biệt, theo phương pháp thông thường, sau đó có thể được sử dụng một cách đồng thời hoặc có thể được sử dụng kết hợp với khoảng giãn cách sử dụng bất kỳ, hoặc bản thân các sản phẩm này có thể được tạo thành một chế phẩm để sử dụng theo đường uống (ví dụ, hạt, hạt mịn, viên nén, viên nang và tương tự) hoặc được tạo thành một chế phẩm để sử dụng theo đường uống một cách thích hợp cùng với các tá dược điều chế và tương tự. Chế phẩm này cũng có thể được tạo thành các hạt hoặc hạt mịn, và được nạp vào cùng viên nang để sử dụng ở dạng chế phẩm sử dụng theo đường uống.

[3] viên nén ngậm dưới lưỡi, thuốc phân rã nhanh trong má hoặc trong miệng và điều chế các sản phẩm này

Viên nén ngậm dưới lưỡi, chế phẩm tan trong má hoặc chế phẩm phân rã nhanh trong

miệng có thể là chế phẩm rắn như viên nén và tương tự, hoặc có thể là miếng dán niêm mạc miệng (màng mỏng).

Đối với các chế phẩm ngậm dưới lưỡi, phân rã nhanh trong má hoặc trong miệng, chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời và tá dược là được ưu tiên. Chế phẩm này cũng có thể chứa các chất phụ gia như chất làm trơn, chất tạo đẳng trương, chất mang ưa nước, polyme phân tán trong nước, chất làm ổn định và chất phụ gia tương tự. Ngoài ra, để hấp thụ dễ dàng và tăng cường hiệu quả sử dụng *in vivo*, các hợp chất β -cyclodextrin hoặc β -cyclodextrin (ví dụ, hydroxypropyl- β -cyclodextrin và tương tự) và hợp chất tương tự cũng có thể được chứa thêm.

Đối với tá dược nêu trên, lactoza, sucroza, D-manitol, tinh bột, xenluloza kết tinh, axit silixic khan nhẹ và tương tự được kể đến. Đối với chất làm trơn, magie stearat, canxi stearat, bột talc, keo silic oxit và chất làm trơn tương tự được kể đến, và cụ thể là, magie stearat và keo silic oxit được ưu tiên. Đối với chất tạo đẳng trương, natri clorua, glucoza, fructoza, manitol, sorbitol, lactoza, sacaroza, glyxerin, ure và chất tạo đẳng trương tương tự được kể đến, và cụ thể là, manitol được ưu tiên. Đối với chất mang ưa nước, các chất mang ưa nước có thể trương nở như xenluloza kết tinh, etylxenluloza, polyvinylpyrrolidon có thể liên kết ngang, axit silixic khan nhẹ, axit silixic, dicanxi phosphat, canxi cacbonat và chất mang ưa nước tương tự được kể đến, và cụ thể là, xenluloza kết tinh (ví dụ, xenluloza vi tinh thể và tương tự) được ưu tiên. Đối với polyme phân tán trong nước, các gồm (ví dụ, gồm tragacan, gồm acaxia, gồm xyanoposis), các alginat (ví dụ, natri alginat), các hợp chất xenluloza (ví dụ, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza), gelatin, tinh bột hòa tan được trong nước, các axit polyacrylic (ví dụ, Carbomer), axit polymetaxylic, rượu polyvinyl, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, polycarbophil, axit ascorbic, các palmitat và tương tự được kể đến, và hydroxypropylmetylxenluloza, axit polyacrylic, alginat, gelatin,

carboxymethylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol và tương tự được ưu tiên. Cụ thể là, hydroxypropylmethylxenluloza là được ưu tiên. Đối với chất làm ổn định, xystein, thiosorbitol, axit tartaric, axit xitric, natri cacbonat, axit ascorbic, glyxin, natri sulfit và tương tự được kể đến, và cụ thể là, axit xitric và axit ascorbic được ưu tiên.

Chế phẩm phân rã nhanh dưới lưỡi, trong má hoặc trong miệng có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời và tá dược bằng phương pháp đã biết. Ngoài ra, nếu muốn, các chất phụ gia nêu trên như chất làm trơn, chất tạo đẳng trương, chất mang ưa nước, polyme phân tán trong nước, chất làm ổn định, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất bảo quản và chất phụ gia tương tự có thể được kết hợp. Chế phẩm phân rã nhanh dưới lưỡi, trong má hoặc trong miệng thu được bằng cách kết hợp các thành phần nêu trên một cách đồng thời hoặc theo khoảng giãn cách về thời gian, sau đó cho hỗn hợp tiến hành tạo khuôn thành viên nén dưới điều kiện áp suất. Để thu được độ cứng thích hợp, các nguyên liệu cũng có thể được tạo ẩm bằng cách sử dụng dung môi như nước, rượu và tương tự nếu muốn trước và sau quá trình tạo ra viên nén, và sau khi tạo khuôn, các nguyên liệu được sấy khô, để thu được sản phẩm.

Trong trường hợp tạo khuôn thành miếng dán niêm mạc (màng mỏng), hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời và polyme phân tán trong nước nêu trên (tốt hơn là hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza), tá dược và chất tương tự được hòa tan trong dung môi như nước và tương tự, và dung dịch tạo ra được đúc khuôn để thu được màng mỏng. Ngoài ra, các chất phụ gia như chất dẻo hóa, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo màu, chất đệm, chất tạo ngọt và chất tương tự cũng có thể được bổ sung vào đó. Để có được tính đàn hồi thích hợp của màng, các glycol như polyetylen glycol, propylen glycol và tương tự có thể được chứa trong đó, hoặc để tăng cường tính dính của màng vào lớp màng niêm mạc trong miệng, polyme kết dính sinh học (ví dụ, polycarbophil, carbopol) cũng có thể được chứa trong đó. Trong khi đổ khuôn, dung dịch được rót lên bề mặt không kết dính, trải

rộng với độ dày đồng nhất (tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 micron) bằng dụng cụ phủ như lưỡi kim loại điều chỉnh và dụng cụ tương tự, sau đó dung dịch được làm khô để tạo ra màng. Tốt hơn là màng được tạo ra theo cách như vậy được làm khô ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt, và được cắt thành miếng có diện tích mong muốn.

Đối với chế phẩm phân rã nhanh trong miệng được ưu tiên, có thể kể đến các chế phẩm định liều phân tán nhanh dạng rắn bao gồm một thân dạng lưới chứa hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, và chất mang hòa tan trong nước hoặc phân tán trong nước mà chất mang này trợ với hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời, có thể được kể đến. Thân dạng lưới này thu được bằng cách làm thăng hoa dung môi từ hợp phần gồm dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời trong dung môi thích hợp.

Tốt hơn là hợp phần của chế phẩm phân rã nhanh trong miệng chứa chất tạo lưới và thành phần thứ hai, ngoài hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời.

Ví dụ về chất tạo lưới bao gồm các protein động vật hoặc các protein thực vật như các gelatin, dextrin, đậu tương, lúa mì và protein hạt mã đề và tương tự; các chất cao su như gôm arabic, gôm guar, thạch, xanthan và tương tự; các polysacarit; các axit alginic; các carboxymethylxenluloza; các carageenan; các dextran; các pectin; các polyme tổng hợp như polyvinylpyrrolidon và tương tự; các chất dẫn xuất từ phức gelatin-gôm arabic, và tương tự. Ngoài ra, các sacarit như manitol, dextroza, lactoza, galactoza, trehaloza và tương tự; các sacarit vòng như xyclodextrin và tương tự; các muối vô cơ như natri phosphat, natri clorua và nhôm silicat và tương tự; các axit amin có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon như glyxin, L-alanin, L-axit aspartic, L-axit glutamic, L-hydroxyprolin, L-isoleuxin, L-leuxin, L-phenylalanin và tương tự có thể được chứa trong đó.

Một hoặc nhiều chất tạo lưới có thể được đưa vào trong dung dịch hoặc huyền phù trước

khi hóa rắn. Chất tạo lưới như vậy có thể có mặt ngoài chất hoạt diện, hoặc có thể có mặt trong khi chất hoạt diện bị loại trừ. Các chất tạo lưới giúp duy trì hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời trong dung dịch hoặc huyền phù trong điều kiện phân tán, ngoài việc tạo ra lưới.

Hợp phần có thể chứa các thành phần thứ hai như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất hoạt diện, chất làm đặc, chất tạo màu, chất kiểm soát độ pH, chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất che vị thực phẩm và chất tương tự. Đối với chất tạo màu thích hợp, có thể kể đến các oxit sắt đỏ, đen và vàng, và các chất màu FD & C như FD & C Blue 2, FD & C Red 40 và tương tự được sản xuất bởi Ellis and Everard. Ví dụ về chất tạo hương thích hợp bao gồm hương vị bạc hà, mâm xôi, cam thảo, cam, chanh, bưởi, caramen, vani, anh đào, nho và sự kết hợp của các hương vị này. Ví dụ về chất kiểm soát độ pH bao gồm axit xitric, axit tartaric, axit phosphoric, axit clohydric và axit maleic. Ví dụ về chất tạo ngọt thích hợp bao gồm aspartam, axesulfam K và thaumatin và tương tự. Ví dụ về chất che vị thực phẩm thích hợp bao gồm natri bicacbonat, nhựa trao đổi ion, các hợp chất vùi xyclodextrin, các chất hấp phụ và apomorphin vi nang hóa.

Chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời với lượng thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% theo trọng lượng, và tốt hơn là các chế phẩm (như viên nén ngậm dưới lưỡi, phân rã trong má và tương tự) mà có thể hòa tan 90% hoặc cao hơn đối với hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời (trong nước) trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 60 phút, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 15 phút, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 2 đến 5 phút, và các chế phẩm phân rã nhanh trong miệng có thể phân rã trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 60 giây, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 30 giây, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giây, sau khi đặt trong khoang miệng.

Hàm lượng của tá dược nêu trên trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 10 đến 99% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 30 đến 90% theo trọng lượng. Hàm lượng

của hợp chất β -cyclodextrin hoặc β -cyclodextrin trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0 đến 30% theo trọng lượng. Hàm lượng của chất làm trơn trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5% theo trọng lượng. Hàm lượng của chất tạo đẳng trương trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 70% theo trọng lượng. Hàm lượng của chất mang ưa nước trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 30% theo trọng lượng. Hàm lượng của polyme phân tán trong nước trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 đến 25% theo trọng lượng. Hàm lượng của chất làm ổn định trong chế phẩm đầy đủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% theo trọng lượng, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5% theo trọng lượng. Chế phẩm nêu trên có thể chứa thêm các chất phụ gia như chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất bảo quản và chất tương tự nếu cần thiết.

Liều lượng của thuốc phối hợp theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào loại hợp chất theo sáng chế, tuổi, thể trọng, tình trạng, dạng thuốc, phương pháp sử dụng, thời gian sử dụng và yếu tố tương tự, và ví dụ, đối với một bệnh nhân ung thư (người trưởng thành, thể trọng: khoảng 60kg), thuốc kết hợp được sử dụng theo đường tĩnh mạch, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000mg/kg/ngày, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg/ngày, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg/ngày, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50mg/kg/ngày, tốt nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 30mg/kg/ngày, đối với hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời một cách riêng biệt, một lần hoặc chia làm nhiều lần một ngày. Vì liều lượng mô tả ở trên thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện khác nhau, đương nhiên các lượng nhỏ hơn liều lượng nêu trên đôi khi cũng đủ, ngoài ra, các lượng lớn hơn khoảng liều lượng nêu trên đôi khi cần phải sử dụng.

Lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được hiệu chỉnh theo bất kỳ giá trị nào trừ khi

các tác dụng phụ trở thành vấn đề. Liều lượng hàng ngày đối với thuốc dùng đồng thời khác nhau tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của triệu chứng, tuổi, giới, thể trọng, sự khác nhau về độ nhạy của đối tượng sử dụng, thời gian sử dụng, khoảng giãn cách, và bản chất, bào chế, loại của dược phẩm, loại của hoạt chất, và yếu tố tương tự, và không bị giới hạn một cách cụ thể, và lượng của thuốc trong trường hợp sử dụng theo đường uống, ví dụ thông thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2000mg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500mg, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg, tính theo 1kg thể trọng động vật có vú, thông thường được sử dụng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày.

Trong sử dụng thuốc phối hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng sau khi sử dụng thuốc dùng đồng thời hoặc thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế, mặc dù các chế phẩm này có thể được sử dụng một cách đồng thời. Khi sử dụng với khoảng giãn cách thời gian, khoảng giãn cách khác nhau tùy thuộc vào hoạt chất cần sử dụng, dạng thuốc và phương pháp sử dụng, và ví dụ, khi thuốc dùng đồng thời được sử dụng trước tiên, phương pháp trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong phạm vi thời gian nằm trong khoảng từ 1 phút đến 3 ngày, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 phút đến 1 ngày, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi sử dụng của thuốc dùng đồng thời được minh họa làm ví dụ. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước tiên, phương pháp trong đó thuốc dùng đồng thời được sử dụng trong phạm vi thời gian nằm trong khoảng từ 1 phút đến 1 ngày, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 phút đến 6 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế được minh họa làm ví dụ.

Trong phương pháp sử dụng ưu tiên, ví dụ, thuốc dùng đồng thời mà đã được tạo khuôn thành chế phẩm sử dụng theo đường uống được sử dụng theo đường uống với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200mg/kg, và khoảng 15 phút sau, hợp chất theo sáng chế đã

được tạo khuôn thành chế phẩm sử dụng theo đường uống được sử dụng theo đường uống với liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,005 đến 100mg/kg.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với liệu pháp không dùng thuốc. Một cách chính xác, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế có thể được kết hợp với liệu pháp không dùng thuốc như (1) ngoại khoa, (2) hóa trị liệu cao huyết áp sử dụng angiotensin II v.v., (3) liệu pháp gen, (4) liệu pháp nhiệt, (5) liệu pháp lạnh, (6) đốt laser, (7) phóng xạ liệu pháp, và liệu pháp tương tự.

Ví dụ, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế trước hoặc sau phẫu thuật và tương tự, hoặc trước hoặc sau điều trị kết hợp giữa hai hoặc ba loại trong số đó, các hiệu quả như ngăn chặn sự xuất hiện tính kháng, kéo dài thời gian sống không bệnh tật, ngăn chặn sự di căn hoặc sự tái phát của ung thư, kéo dài cuộc sống và hiệu quả tương tự có thể đạt được.

Ngoài ra, có thể kết hợp điều trị bằng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế với liệu pháp nâng đỡ [(i) sử dụng kháng sinh (ví dụ, loại β -lactam như pamparicin v.v., loại macrolit như clarithromycin v.v.) đối với biến chứng của các bệnh nhiễm trùng khác nhau, (ii) sử dụng truyền dịch nhiều calo, chế phẩm axit amin hoặc chế phẩm vitamin thông thường để cải thiện tình trạng suy dinh dưỡng, (iii) sử dụng morphin để giảm đau, (iv) sử dụng thuốc để cải thiện các tác dụng phụ như nôn, buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nồng độ hemoglobin giảm, rụng tóc, bệnh về gan, bệnh về thận, DIC, sốt và tương tự và (v) sử dụng thuốc để ngăn chặn tính kháng nhiều loại thuốc của ung thư và tương tự].

Hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế tốt hơn được sử dụng theo đường uống (bao gồm các chế phẩm giải phóng kéo dài), theo đường tĩnh mạch (bao gồm dung dịch truyền nhanh, dung dịch truyền và các clatrat), theo đường dưới da và theo đường trong cơ (bao gồm các dung dịch tiêm nhanh, dung dịch truyền và các chế phẩm giải phóng kéo dài), theo

đường trong da, theo đường trong khối u hoặc theo đường sát gần trước hoặc sau khi điều trị mô tả ở trên được thực hiện.

Đối với thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế trước khi phẫu thuật, v.v., ví dụ, có thể sử dụng 1 lần nằm trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ trước phẫu thuật, v.v., hoặc từ 1 đến 3 liệu trình nằm trong khoảng từ 3 tháng đến 6 tháng trước phẫu thuật, v.v.. Theo cách này, phẫu thuật, v.v. có thể được tiến hành dễ dàng vì, ví dụ, mô ung thư sẽ được giảm thiểu bằng việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế trước phẫu thuật, và tương tự.

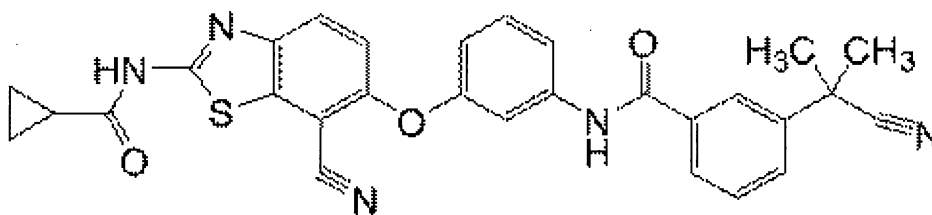
Đối với thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế sau phẫu thuật, v.v., ví dụ, có thể sử dụng lặp lại cứ vài tuần cho đến 3 tháng, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ sau phẫu thuật, và tương tự. Theo cách này, có thể gia tăng hiệu quả của phẫu thuật, v.v. bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc phối hợp theo sáng chế sau phẫu thuật, và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong phần sau đây bằng cách tham khảo các ví dụ, ví dụ công thức hóa, các ví dụ thực nghiệm và ví dụ thử nghiệm, nhưng không được xem là sáng chế bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1

Sản xuất N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamidit



(i) Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamidit

Axit 3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (20,0g, 105mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (105ml), và oxalyl clorua (10,8ml, 126mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và dung môi được cho bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoyl clorua. Bổ sung huyền phù của natri hydro cacbonat (26,5g, 315mmol) trong nước (315ml) vào dung dịch của 3-aminophenol (11,4g, 105mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch của 3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoyl clorua trong tetrahydrofuran (105ml) tạo ra ở trên được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Etyl axetat (300ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp nước được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (300ml) và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Chất rắn tạo thành được rửa bằng dung môi hỗn hợp (tỷ lệ 1:1) của diisopropyl ete và n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (27,0g, 92%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 6,36 - 6,65 (1H, m), 7,04 - 7,20 (2H, m), 7,27 - 7,38 (1H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,66 - 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 8,01 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 9,44 (1H, s), 10,18 (1H, s).

(ii) Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-(2-xyano-4-nitrophenoxy)phenyl]benzamit

Bổ sung kali cacbonat (2,17g, 15,7mmol) vào dung dịch của 3-xyano-4-flonitrobenzen (1,76g, 10,5mmol) và 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamit (2,97g, 10,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc ra, nước (100ml) được bổ sung vào dịch lọc, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml $\times$ 2), được làm khô trên natri

sulfat khan, và chất không hòa tan được lọc ra. Lóp hữu cơ tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,21g, 94%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 7,01 - 7,19 (2H, m), 7,55 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,61 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,68 - 7,80 (2H, m), 7,81 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,89 - 7,99 (1H, m), 8,03 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 9,4, 2,8$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 10,56 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-[3-(4-amino-2-xyanophenoxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

Huyền phù của 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-(2-xyano-4-nitrophenoxy)phenyl]benzamid (4,18g, 9,80mmol), canxi clorua (3,43g, 29,4mmol) và sắt khử (2,73g, 49,0mmol) trong etanol (70ml)/nước (7ml) được khuấy cùng với gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và chất không hòa tan được lọc qua đệm xelit và được rửa bằng etanol. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml $\times$ 2) và nước muối bão hòa (200ml $\times$ 2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,18g, 82%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 5,48 - 5,66 (2H, br s), 6,65 - 6,80 (1H, m), 6,86 - 7,05 (3H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,48 - 7,55 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,69 - 7,81 (1H, m), 7,84 - 7,94 (1H, m), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,35 (1H, s).

(iv) Sản xuất N-{3-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

Kali thioxyanat (1,84g, 18,9mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (20ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. N-[3-(4-amino-2-xyanophenoxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (1,5g, 3,78mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (635mg, 3,97mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch thu được trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Dung dịch của kali thioxyanat (0,734g, 7,56mmol) và brom (241mg, 1,51mmol) trong axit axetic (5ml) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy thêm trong thời gian 1 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (200ml)/tetrahydrofuran (20ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N (100ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,38g, 81%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 6,81 - 6,91 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,49 - 7,67 (4H, m), 7,69 - 7,80 (1H, m), 7,84 - 7,95 (3H, m), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,39 (1H, s).

(v) Sản xuất N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

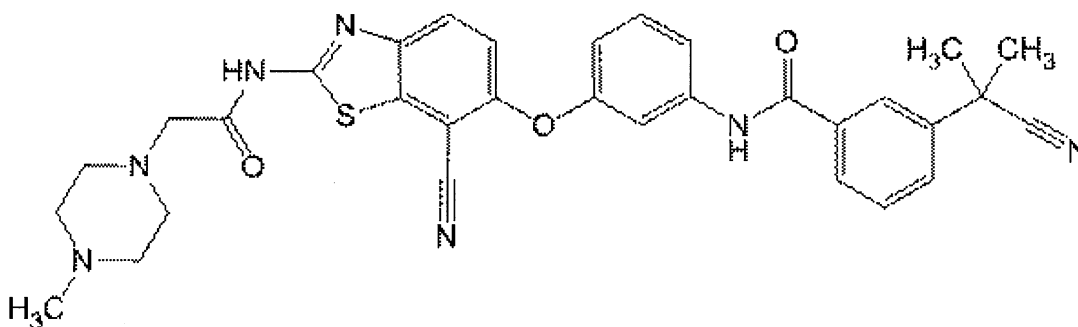
Bổ sung xyclopropancarbonyl clorua (59 μ l, 0,66mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (150mg, 0,33mmol) trong pyridin (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat (50ml), được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (119mg, 69%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,09 (4H, m), 1,74 (6H, s), 1,96 - 2,10 (1H, m), 6,93 (1H, dd, $J = 7,7, 2,1$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,54 - 7,68 (3H, m), 7,70 - 7,81 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,00 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,43 (1H, s), 13,01 (1H, br s).

Ví dụ 2

Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-{3-[(7-xyano-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)axetyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy]phenyl}benzamid



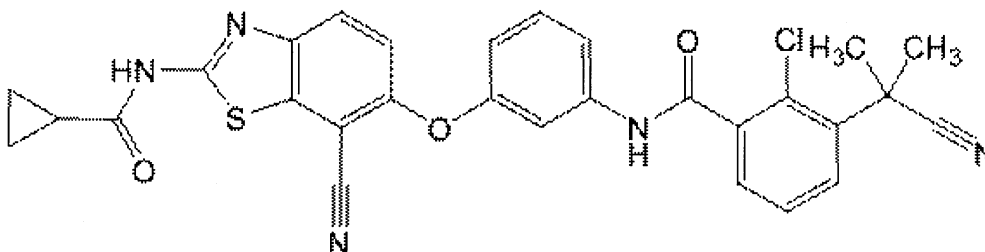
Bổ sung cloaxetyl clorua (58 μ l, 0,73mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (150mg, 0,33mmol) được tạo ra trong ví dụ 1 (iv) trong N,N-dimetylaxetamid (3ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10ml). Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan

được lọc ra, dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm, phần cặn tạo thành được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml). Triethylamin (136 μ l, 0,99mmol) và 1-methylpiperazin (110 μ l, 0,99mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng nước (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/ethyl axetat = từ 0/100 đến 15/85). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (126mg, 64%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,37 (4H, br s), 2,56 (6H, br s), 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,68 (3H, m), 7,73 - 7,79 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,43 (1H, s).

Ví dụ 3

Sản xuất 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid



(i) Sản xuất 2-(3-aminophenoxy)-5-nitrobenzonitril

Bổ sung kali cacbonat (6,23g, 45,2mmol) vào dung dịch của 2-flo-5-nitrobenzonitril (5,00g, 30,1mmol) và 3-aminophenol (3,28g, 30,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh

xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat (150ml). Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 70/30) và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,09g, 66%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5,48 (2H, s), 6,31 - 6,37 (1H, m), 6,38 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,51 - 6,58 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,11 - 7,20 (1H, m), 8,45 (1H, dd, $J = 9,4, 2,8$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

(ii) Sản xuất N-[3-(2-xyano-4-nitrophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung anhydrit trifloaxetic (1,62ml, 11,6mmol) vào dung dịch của 2-(3-aminophenoxy)-5-nitrobenzonitril (2,50g, 9,79mmol) trong tetrahydrofuran (25ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml $\times$ 2) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,17g, 92%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,09 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,54 - 7,63 (1H, m), 7,63 - 7,72 (2H, m), 8,42 - 8,49 (1H, m), 8,89 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 11,46 (1H, br s).

(iii) Sản xuất N-[3-(4-amino-2-xyanophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung paladi 10%-cacbon (300mg) vào dung dịch của N-[3-(2-xyano-4-

nitrophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (2,81g, 8,01mmol) trong 1-metylpyrrolidin-2-on (20ml)/metanol (80ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (1atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml×2) và nước muối bão hòa (100ml×2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 80/20), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,48g, 97%) là dầu màu vàng nhạt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5,55 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,32 - 7,42 (1H, m), 7,41 - 7,50 (1H, m), 11,28 (1H, br s).

(iv) Sản xuất N-{3-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-2,2,2-trifloaxetamit

Kali thioxyanat (2,89g, 29,8mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (20ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. N-[3-(4-amino-2-xyanophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (2,4g, 7,47mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (1,31g, 8,21mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (200ml)/tetrahydrofuran (40ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (240ml×2) và nước muối bão hòa (240ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch

lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành là huyền phù đặc được rửa bằng diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,68g, 59%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,51 - 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,92 (2H, s), 11,30 (1H, s).

(v) Sản xuất N-(7-xyano-6-{3-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropanecarboxamit

Bổ sung xyclopropanecarbonyl clorua (467 μ l, 5,15mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-2,2,2-trifloaxetamit (1,5g, 3,96mmol) trong pyridin (4ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 60/40), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,26g, 63%) là bột không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,80 - 1,13 (4H, m), 1,92 - 2,11 (1H, m), 6,93 - 7,15 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,35 - 7,73 (3H, m), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,0 - 12,1 (1H, br s), 12,2 - 13,4 (1H, br s).

(vi) Sản xuất N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit

N-(7-xyano-6-{3-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropanecarboxamit (1,06g, 2,37mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran (25ml)/metanol (25ml)/nước (25ml), lithi hydroxit monohydrat (1,05g, 25,7mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian

18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được rửa lặp lại bằng nước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,79g, 95%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,14 (4H, m), 1,96 - 2,11 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,18 - 6,30 (2H, m), 6,37 - 6,49 (1H, m), 6,98 - 7,07 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 12,96 (1H, br s).

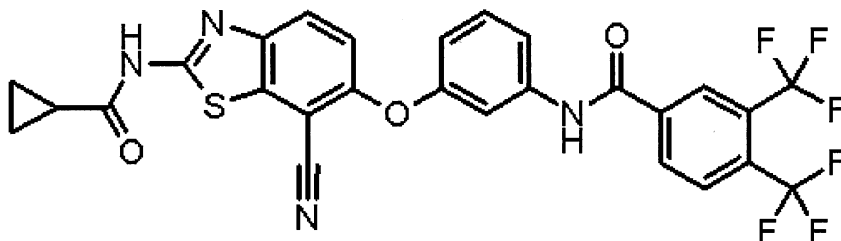
(vii) Sản xuất 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

Bổ sung oxalyl clorua (36 μl , 0,420mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μl) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (76mg, 0,339mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (100mg, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (129mg, 81%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,94 - 2,08 (1H, m), 6,82 - 6,96 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,48 - 7,62 (4H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,72 (1H, s), 13,00 (1H, br s).

Ví dụ 4

Sản xuất N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3,4-bis(triflometyl)benzamid

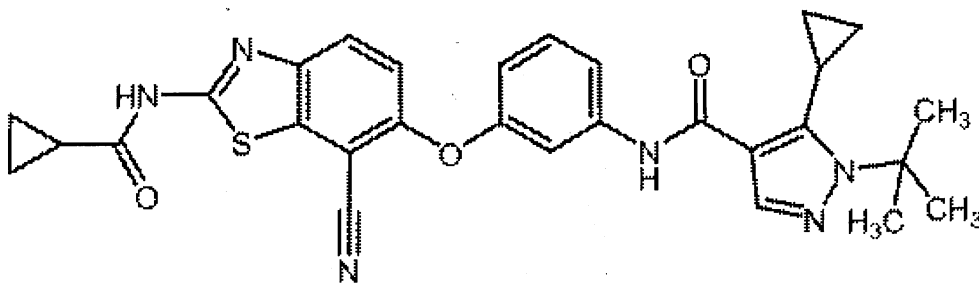


Hỗn hợp của N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancoaxamit (100mg, 0,285mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi), axit 3,4-bis(triflometyl)benzoic (88mg, 0,340mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (129mg, 0,340mmol) và pyridin (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (119mg, 71%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,87 - 1,12 (4H, m), 1,97 - 2,12 (1H, m), 6,82 - 7,11 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,62 - 7,70 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, s), 10,76 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 5

Sản xuất 1-tert-butyl-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

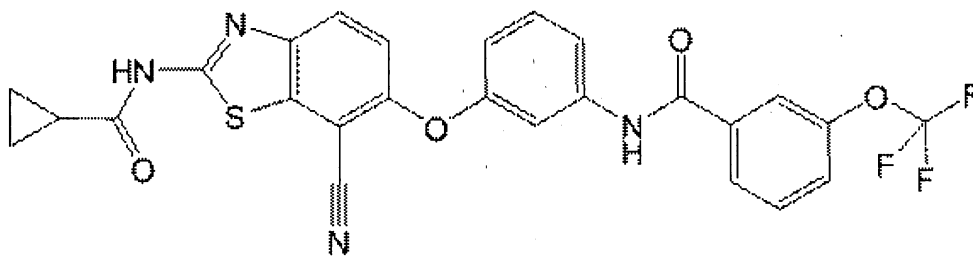


Bổ sung oxalyl clorua (36 μ l, 0,420mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 1-tert-butyl-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (71mg, 0,342mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (100mg, 0,29mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối bão hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (111mg, 72%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,60 - 0,78 (2H, m), 0,94 - 1,09 (6H, m), 1,68 (9H, s), 1,93 - 2,14 (2H, m), 6,76 - 6,90 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,49 - 7,57 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,03 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 6

Sản xuất N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(triflometoxy)benzamit

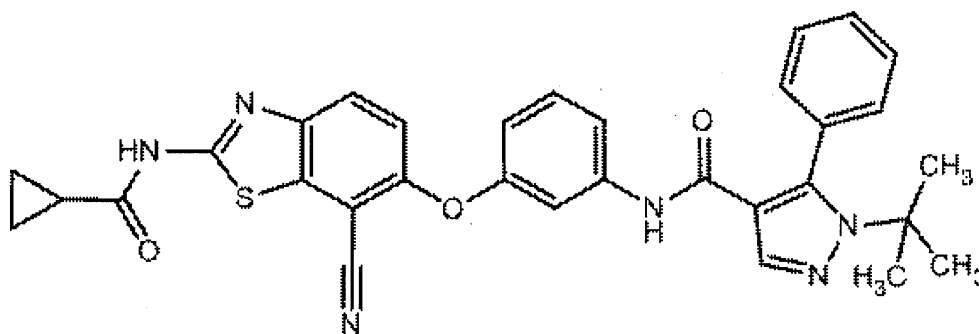


Bổ sung oxalyl clorua (36 μ l, 0,420mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 3-(triflometoxy)benzoic (70mg, 0,339mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (100mg, 0,29mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90mg, 59%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,96 - 2,12 (1H, m), 6,82 - 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,56 - 7,74 (4H, m), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,48 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 7

Sản xuất 1-tert-butyl-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-5-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

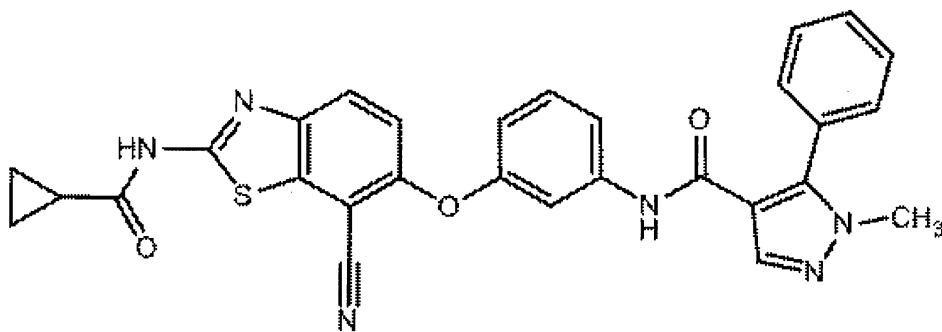


Bổ sung oxalyl clorua (29 μ l, 0,338mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 1-tert-butyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (67mg, 0,274mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (80mg, 0,228mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (15ml) và nước muối bão hòa (15ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (73mg, 55%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,03 (4H, m), 1,36 (9H, s), 1,94 - 2,07 (1H, m), 6,74 - 6,83 (1H, m), 7,08 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,31 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,34 - 7,48 (7H, m), 8,00 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,04 (1H, s), 9,61 (1H, s), 12,99 (1H, br s).

Ví dụ 8

Sản xuất N-[3-({7-xyano-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-1-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

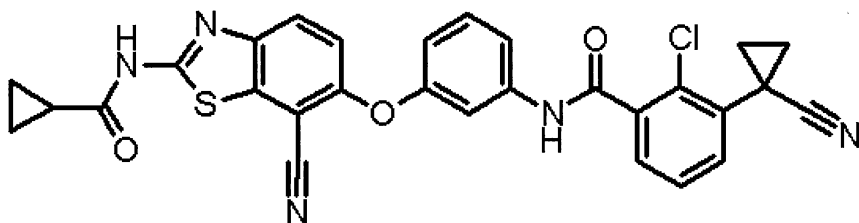


Bổ sung oxalyl clorua (58 μ l, 0,676mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 1-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (55mg, 0,271mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (80mg, 0,228mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (15ml) và nước muối bão hòa (15ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (82mg, 67%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,88 - 2,12 (1H, m), 3,68 (3H, s), 6,73 - 6,88 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,41 - 7,57 (7H, m), 8,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,12 (1H, s), 9,87 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 9

Sản xuất 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamidit

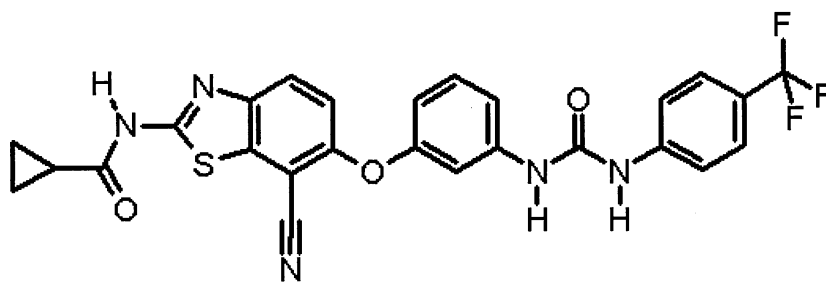


Bổ sung oxalyl clorua (36 μ l, 0,420mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)benzoic (75mg, 0,339mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamit (100mg, 0,29mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 70/30 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (113mg, 72%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 - 1,08 (4H, m), 1,38 - 1,49 (2H, m), 1,76 - 1,85 (2H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 6,86 - 6,98 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,37 - 7,52 (2H, m), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 10,72 (1H, s), 13,01 (1H, br s).

Ví dụ 10

Sản xuất N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamit



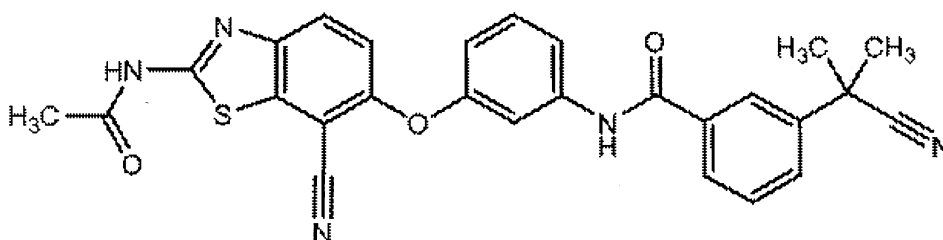
N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamidit

(120mg, 0,342mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2ml), 1-isoxyanato-4(triflometyl)benzen (63mg, 0,445mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 5/95). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (173mg, 94%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 - 1,08 (4H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 6,74 - 6,85 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,62 (4H, s), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,01 (1H, s), 9,13 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 11

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-cyano-1-metyletyl)benzamidit



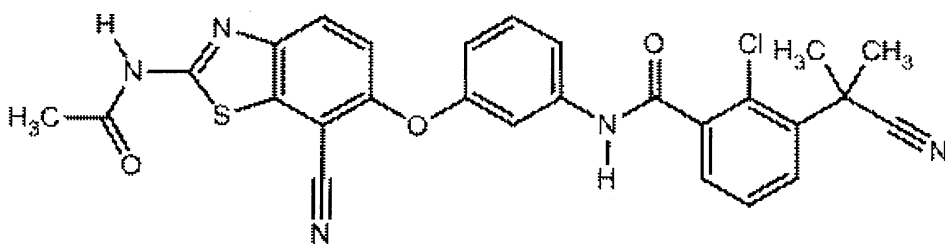
Bổ sung axetyl clorua (41 μ l, 0,57mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-cyano-1,3-

benzothiazol-6-yl]oxy]phenyl}-3-(1-cyano-1-methylethyl)benzamid (200mg, 0,44mmol) được tạo ra trong ví dụ 1 (iv) trong pyridin (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong ethyl axetat (20ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (20ml) và nước muối bão hòa (20ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (127mg, 58%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,88 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,54 - 7,69 (3H, m), 7,71 - 7,79 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,00 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,43 (1H, s), 12,71 (1H, s).

Ví dụ 12

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-cyano-1-methylethyl)benzamid



(i) Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamid

Bổ sung pyridin (20ml, 250mmol) và axetyl clorua (1,8ml, 25,3mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy]phenyl}-2,2,2-trifloaxetamid (8,0g, 21,1mmol) được tạo ra trong ví dụ 3 (iv) trong tetrahydrofuran (100ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được

pha loãng bằng etyl axetat (500ml). Dung dịch tạo thành được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (300ml) và nước muối bão hòa (300ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (6,43g, 72%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,97 - 7,09 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,54 - 7,63 (1H, m), 8,07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,38 (1H, br s), 12,73 (1H, br s).

(ii) Sản xuất N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit

N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (6,8g, 16,2mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran (75ml)/metanol (25ml)/nước (25ml), lithi hydroxit monohydrat (1,99g, 48,5mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (600ml) và tetrahydrofuran (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (300ml) và nước muối bão hòa (300ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit/etyl axetat (tỷ lệ 1:1), và chất không hòa tan được tập hợp bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,00g, 38%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,24 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,20 - 6,30 (2H, m), 6,38 - 6,45 (1H, m), 7,01 - 7,15 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,67 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamit

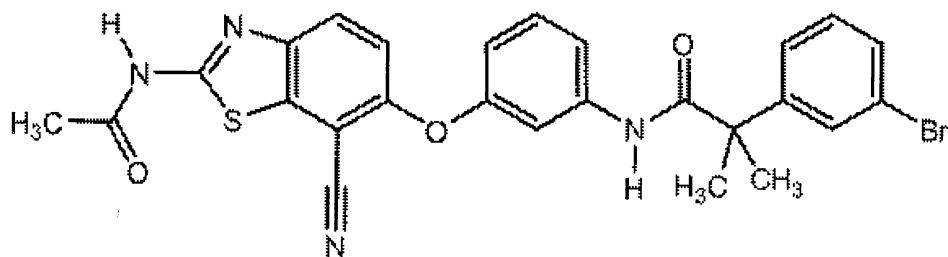
Bổ sung oxalyl clorua (79 μl , 0,93mmol) và N,N-dimetylformamit (10 μl) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (165mg, 0,74mmol) trong tetrahydrofuran (2ml)

và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (1,2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (200mg, 0,62mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (12ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (264mg, 81%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,86 - 6,96 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,48 - 7,62 (4H, m), 7,63 - 7,71 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,73 (1H, s), 12,71 (1H, s).

Ví dụ 13

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanamit



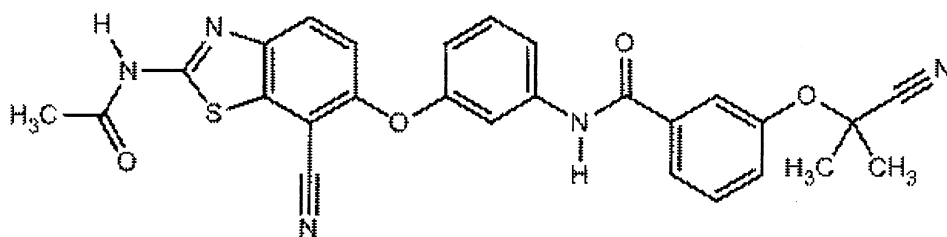
Bổ sung oxalyl clorua (40μl, 0,466mmol) và N,N-dimetylformamit (10μl) vào dung dịch của axit 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropionic (89mg, 0,361mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (1ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (100mg, 0,308mmol) được tạo ra

trong ví dụ 12(ii) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (12ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (6ml) và nước muối bão hòa (6ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (136mg, 81%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,53 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,72 - 6,93 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,22 - 7,41 (3H, m), 7,48 (4H, dt, $J = 11,8, 1,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 9,29 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 14

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamino)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-xyano-1-metyloxy)benzamid



(i) Sản xuất methyl 3-(xyanometoxy)benzoat

Bổ sung bromoaxetonitril (2,63ml, 39,4mmol) và kali cacbonat (6,81g, 49,3mmol) vào dung dịch của methyl 3-hydroxybenzoat (5,00g, 32,9mmol) trong axeton (60ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100ml) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100ml, 30ml). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn

tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 10/90 đến 20/80), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,43g, 86%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,37 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,6, 1,3$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 2,6, 1,3$ Hz), 7,68 (1H, dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz).

(ii) Sản xuất metyl 3-(1-xyano-1-metyloxy)benzoat

Bổ sung metyl iodua (15,6ml, 251mmol) vào dung dịch của metyl 3-(xyanometoxy)benzoat (6,00g, 31,4mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) và dung dịch 1,1M (62,8ml, 69,0mmol) của lithi hexametyl disilazit trong tetrahydrofuran được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,5 giờ vào đó. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp của etyl axetat (150ml) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150ml), lớp hữu cơ và lớp nước được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 0/100 đến 10/90), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,07g, 30%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,71 (6H, s), 3,86 (3H, s), 7,46 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,4, 1,2$ Hz), 7,56 (1H, dt, $J = 0,3, 7,8$ Hz), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,79 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,4, 1,2$ Hz).

(iii) Sản xuất axit 3-(1-xyano-1-metyloxy)benzoic

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (9,44ml, 18,9mmol) vào dung dịch của metyl 3-(1-xyano-1-metyloxy)benzoat (2,07g, 9,44mmol) trong metanol (12ml)/tetrahydrofuran (4ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng

được trung hòa bằng axit clohydric 6N (5ml), axit clohydric 1N (50ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50ml, 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 10/90 đến 50/50), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat và n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,01g, 51%) là các tinh thể không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,72 (6H, s), 7,42 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,5, 1,2$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,70 - 7,73 (1H, m), 7,78 (1H, dt, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 13,18 (1H, br s).

(iv) Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-xyano-1-metyloxy)benzamid

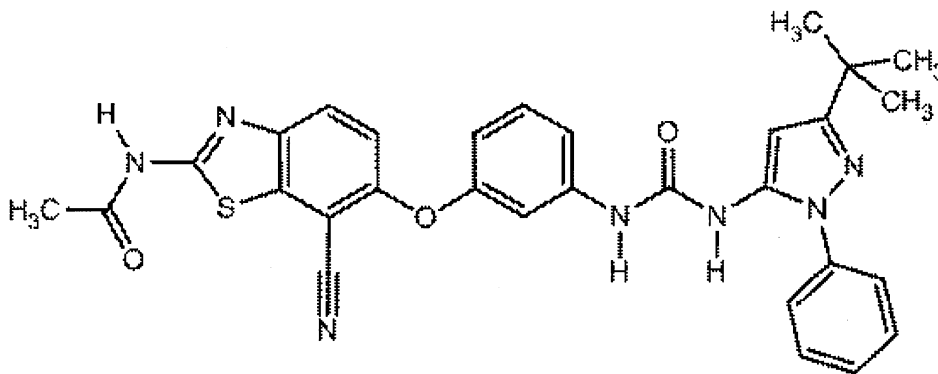
Hỗn hợp của N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamid (150mg, 0,462mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii), axit 3-(1-xyano-1-metyloxy)benzoic (114mg, 0,555mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (211mg, 0,554mmol), và pyridin (2ml)/N,N-dimetylaxetamid (1,2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (162mg, 69%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,87 - 6,98 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36 - 7,50 (2H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,63 - 7,71 (2H,

m), 7,73 - 7,81 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,40 (1H, s), 12,71 (1H, s).

Ví dụ 15

Sản xuất N-[6-(3-[[[3-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]carbamoyl]amino}phenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit



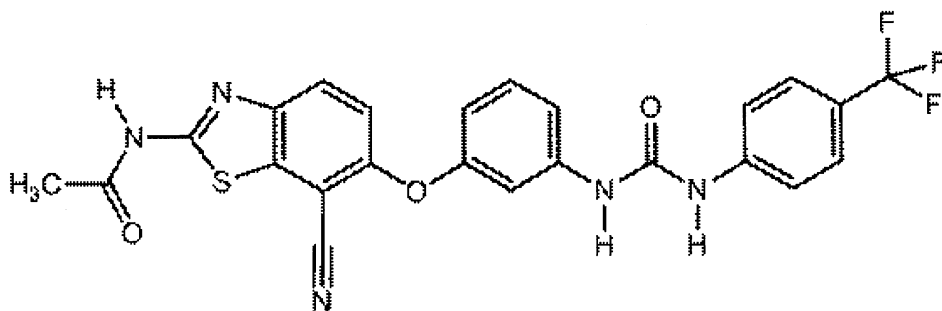
Bổ sung 2,2,2-tricloetyl (3-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate (190mg, 0,485mmol) và triethylamin (70μl, 0,508mmol) vào dung dịch của N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (150mg, 0,462mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii) trong dimethylsulfoxit (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng nước (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 70/30 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/diethyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (155mg, 59%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,26 (9H, s), 2,25 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,08 - 7,18 (2H, m), 7,27 - 7,58 (7H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,42 (1H, s), 9,21 (1H, s), 12,69 (1H, s).

Ví dụ 16

Sản xuất N-{7-xyano-6-[3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-

benzothiazol-2-yl}axetamit



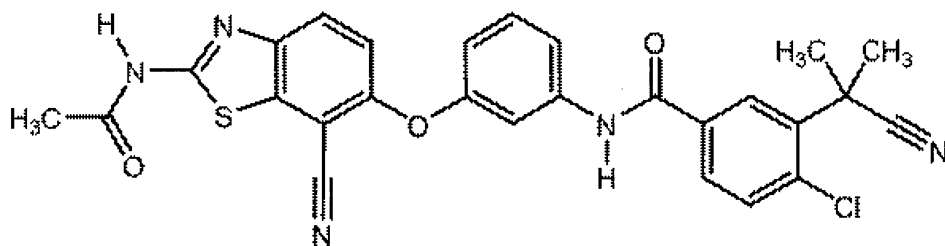
N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (150mg, 0,462mmol)

được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2ml), 1-isoxyanato-4-(triflometyl)benzen (86μl, 0,60mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi 2-butanon/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (165mg, 70%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,75 - 6,81 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,33 - 7,42 (2H, m), 7,56 - 7,69 (4H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,01 (1H, s), 9,13 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 17

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamino)-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-4-clo-3-(1-cyano-1-metyletyl)benzamit

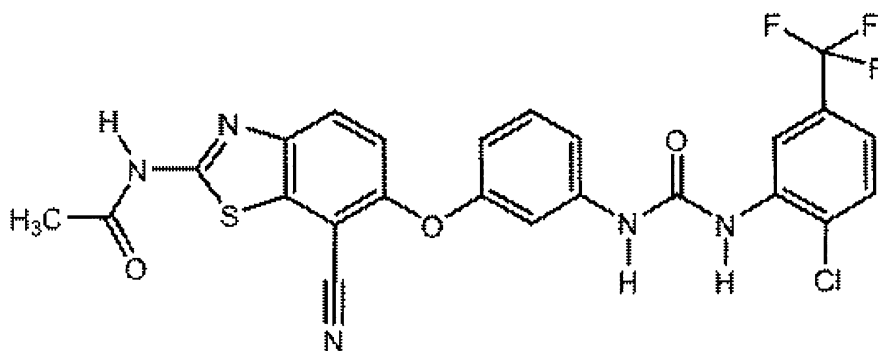


Bổ sung oxalyl clorua (40 μ l, 0,462mmol) và N,N-dimetylformamit (5 μ l) vào dung dịch của axit 4-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (83mg, 0,370mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (100mg, 0,308mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (108mg, 66%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,86 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,89 - 7,00 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,55 - 7,66 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 - 8,02 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,50 (1H, s), 12,71 (1H, s).

Ví dụ 18

Sản xuất N-{6-[3-({[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]carbamoil}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamit



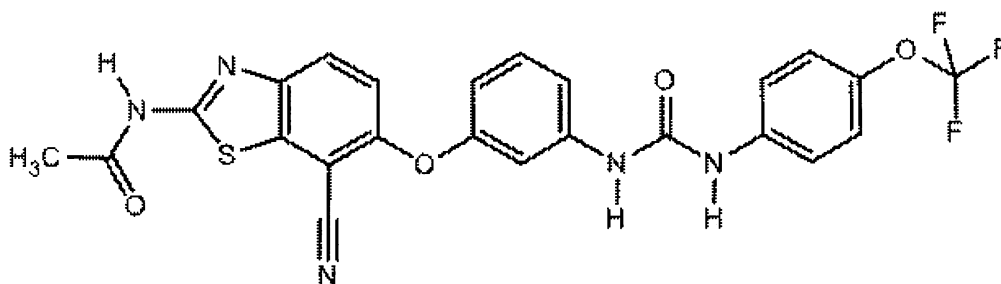
N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamid (150mg, 0,462mmol)

được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (2ml), 1-clo-2-isoxyanato-4-(triflometyl)benzen (90µl, 0,60mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (186mg, 74%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,74 - 6,87 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,34 - 7,46 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,62 (1H, s), 9,74 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 19

Sản xuất N-{7-cyano-6-[3-({[4-(triflometoxy)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}acetamid



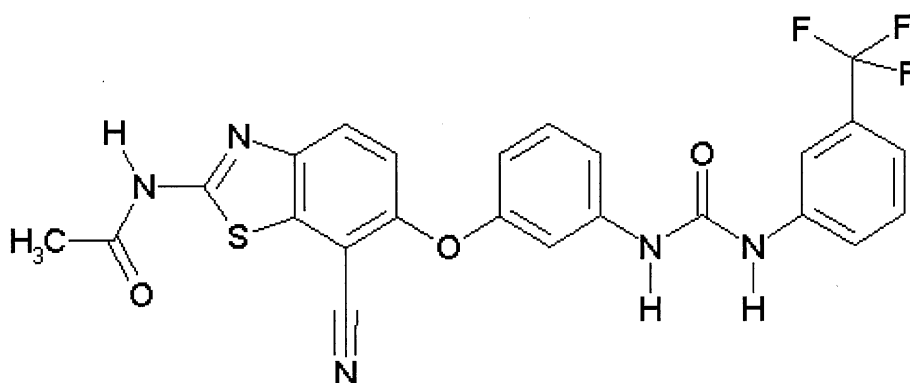
N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamide (150mg, 0,462mmol)

được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimethylformamide (2ml), 1-isocyanato-4-(trifluoromethoxy)benzene (91μl, 0,60mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl acetate/n-hexane = từ 80/20 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi diisopropyl ether để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (147mg, 60%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,70 - 6,83 (1H, m), 7,10 - 7,24 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,46 - 7,58 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,92 (1H, s), 8,93 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 20

Sản xuất N-{7-cyano-6-[3-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}acetamide

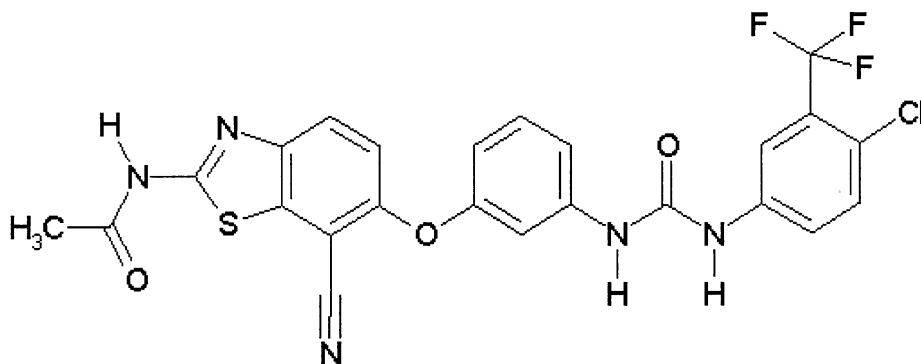


N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamid (120mg, 0,369mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (2ml), 1-isoxyanato-3-(triflometyl)benzen (66 μ l, 0,48mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 5/95), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi metanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (106mg, 56%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,74 - 6,80 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,28 - 7,44 (3H, m), 7,45 - 7,64 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 9,00 (1H, s), 9,07 (1H, s), 12,69 (1H, s).

Ví dụ 21

Sản xuất N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl}acetamid

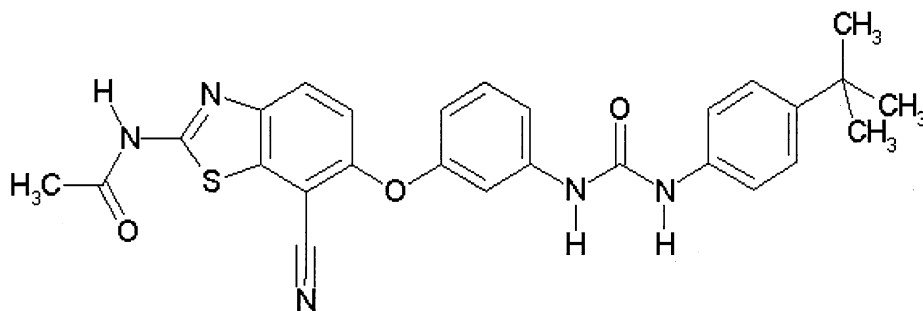


N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamid (120mg, 0,369mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (2ml), 1-clo-4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzen (106mg, 0,48mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 5/95), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi axeton/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (114mg, 57%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 6,73 - 6,84 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,32 - 7,42 (2H, m), 7,54 - 7,70 (2H, m), 7,96 - 8,10 (2H, m), 9,05 (1H, s), 9,19 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 22

Sản xuất N-[6-(3-{[(4-tert-butylphenyl)carbamoyl]amino}phenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamid



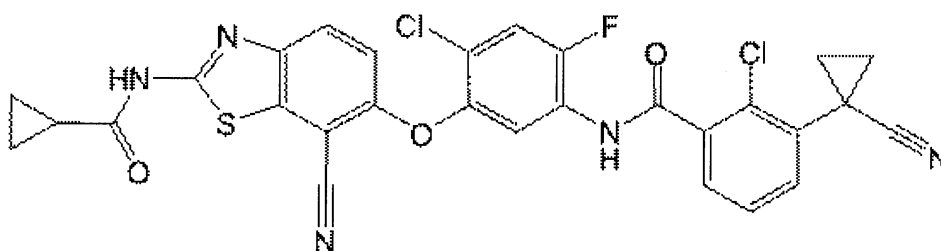
N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamid (120mg, 0,369mmol)

được tạo ra trong ví dụ 12(ii) được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (1,5ml), 1-isoxyanato-4-(tert-butyl)benzen (85μl, 0,48mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi axeton/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (73mg, 40%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (9H, s), 2,25 (3H, s), 6,72 - 6,75 (1H, m), 7,10 - 7,22 (2H, m), 7,24 - 7,44 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,59 (1H, s), 8,81 (1H, s), 12,69 (1H, s).

Ví dụ 23

Sản xuất 2-clo-N-[4-clo-5-({7-cyano-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-florophenyl]-3-(1-cyanocyclopropyl)benzamid



(i) Sản xuất 2-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-5-nitrobenzonitril

Bổ sung kali cacbonat (8,71g, 63,1mmol) vào dung dịch của 3-xyano-4-flonitrobenzen (7,0g, 42,1mmol) và 5-amino-2-clo-4-flophenol (6,8g, 42,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (200ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Nước (200ml) được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (270ml)/tetrahydrofuran (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (200ml×2) và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (13,1g, định lượng) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,75 (2H, s), 6,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 8,43 (1H, dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

(ii) Sản xuất N-[4-clo-5-(2-xyano-4-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung anhydrit trifloaxetic (5,87ml, 42,2mmol) vào dung dịch của 2-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-5-nitrobenzonitril (10g, 32,5mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (300ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml×3) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12,6g, 96%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,03 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 11,61 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-[5-(4-amino-2-xyanophenoxy)-4-clo-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung sắt khử (11,1g, 198mmol) vào dung dịch của N-[4-clo-5-(2-xyano-4-

nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (16,0g, 39,6mmol) trong axit axetic (850ml)/tetrahydrofuran (500ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc qua đệm xelit, và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (900ml)/tetrahydrofuran (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (500ml) và nước muối bão hòa (500ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 10/90 đến 50/50), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12,2g, 82%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5,56 (2H, s), 6,86 - 6,96 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,8 Hz), 11,33 (1H, s).

(iv) Sản xuất N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-4-clo-2-flophenyl}-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung kali thioxyanat (1,3g, 13,4mmol) vào dung dịch của N-[5-(4-amino-2-xyanophenoxy)-4-clo-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (1,0g, 2,68mmol) trong axit axetic (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (513mg, 3,21mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (150ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (150ml×2) và nước muối bão hòa (150ml), và được

làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,71g, 60%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 6,88 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,92 (2H, s), 11,41 (1H, s).

(v) Sản xuất N-(6-{2-clo-4-flo-5-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropanecarboxamid

Bổ sung xyclopropanecarbonyl clorua (191 μl , 2,11mmol) vào dung dịch của N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-4-clo-2-flophenyl}-2,2,2-trifloaxetamid (0,7g, 1,63mmol) trong pyridin (3ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (348mg, 43%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,09 (4H, m), 1,95 - 2,12 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 11,47 (1H, br s), 13,02 (1H, s).

(vi) Sản xuất N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamid

Bổ sung từng giọt metanol (1ml) vào dung dịch của natri bohýđrua (266mg, 7,02mmol) trong etanol (10ml) và N-(6-{2-clo-4-flo-5-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropancoarboxamit (350mg, 0,70mmol) được bổ sung vào huyền phù. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = 50/50), và dải chứa sản phẩm đối tượng được cạo ra, và được rửa giải bằng tetrahydrofuran 10%etyl axetat. Dung dịch tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (180mg, 64%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,91 - 1,08 (4H, m), 1,93 - 2,12 (1H, m), 5,59 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,98 (1H, br s).

(vii) Sản xuất 2-clo-N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyanoxyclopropyl)benzamit

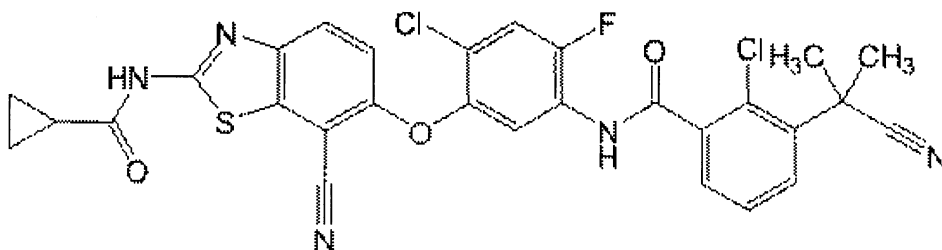
Bổ sung oxalyl clorua (36μl, 0,427mmol) và N,N-dimetylformamit (20μl) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)benzoic (75mg, 0,339mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancoarboxamit (100mg, 0,248mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), lần lượt được rửa

bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi diethyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (85mg, 57%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,03 (4H, m), 1,39 - 1,52 (2H, m), 1,70 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 2,10 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,54 - 7,61 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 7,91 - 8,05 (2H, m), 10,74 (1H, s), 13,00 (1H, br s).

Ví dụ 24

Sản xuất 2-clo-N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamidit



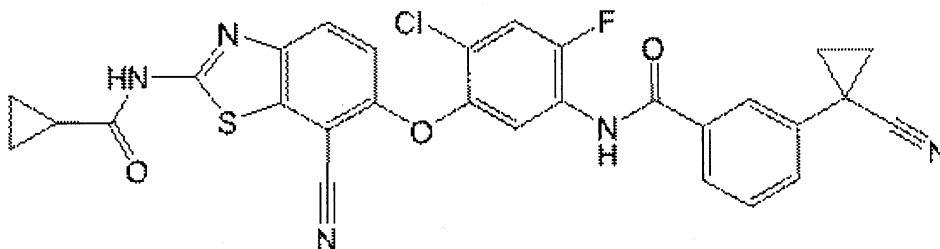
Bổ sung oxalyl clorua (35 μ l, 0,408mmol) và N,N-dimetylformamit (5 μ l) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (74mg, 0,330mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancarboxamit (90mg, 0,223mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối

bảo hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120mg, 88%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,83 (6H, s), 1,95 - 2,10 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,45 - 7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,95 - 8,07 (2H, m), 10,77 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 25

Sản xuất N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyanoxyclopropyl)benzamidit



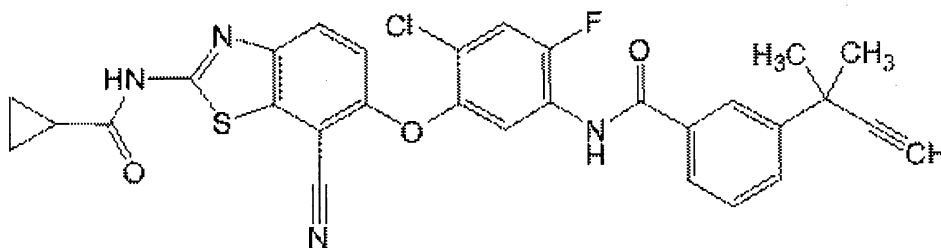
Bổ sung oxalyl clorua (35 μl , 0,408mmol) và N,N-dimetylformamidit (5 μl) vào dung dịch của axit 3-(1-xyanoxyclopropyl)benzoic (74mg, 0,330mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamidit (2ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamidit (90mg, 0,223mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối bão hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp

sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (105mg, 83%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,07 (4H, m), 1,54 - 1,64 (2H, m), 1,76 - 1,86 (2H, m), 1,93 - 2,09 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,48 - 7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,80 - 7,91 (3H, m), 8,02 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,37 (1H, s), 13,00 (1H, br s).

Ví dụ 26

Sản xuất N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1,1-dimetylprop-2-yn-1-yl)benzamidit



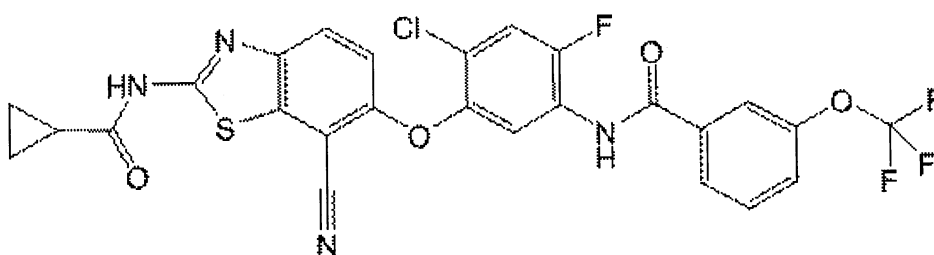
Bổ sung oxalyl clorua (35 μ l, 0,408mmol) và N,N-dimetylformamid (5 μ l) vào dung dịch của axit 3-(1,1-dimetylprop-2-yn-1-yl)benzoic (62mg, 0,330mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamid (1ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancarboxamid (90mg, 0,223mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối bão hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat để thu được hợp chất

nêu ở tiêu đề (72mg, 56%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,08 (4H, m), 1,57 (6H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 3,31 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,40 - 7,55 (1H, m), 7,63 - 7,73 (1H, m), 7,74 - 7,91 (3H, m), 8,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,33 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 27

Sản xuất N-[4-clo-5-($\{7\text{-xyano-2-}[(\text{xyclopropylcarbonyl})\text{amino}]\text{-1,3-benzothiazol-6-yl}\}$ oxy)-2-flophenyl]-3-(triflometoxy)benzamidit



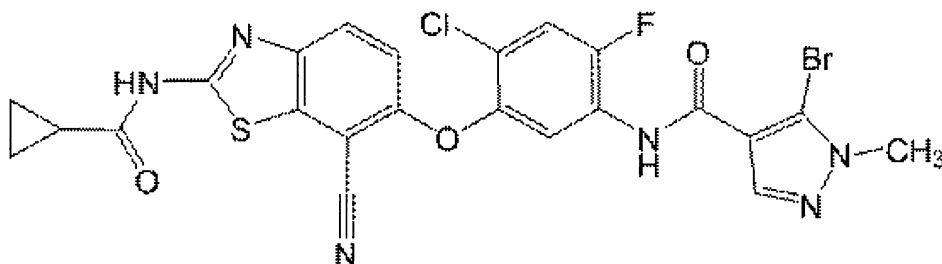
Bổ sung oxalyl clorua (35 μ l, 0,408mmol) và N,N-dimetylformamid (5 μ l) vào dung dịch của axit 3-(triflometoxy)benzoic (68mg, 0,330mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamid (1ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamid (90mg, 0,223mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối bão hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 10/90 đến 60/40), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (85mg, 65%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,92 - 1,05 (4H, m), 1,95 - 2,11 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,9$

Hz), 7,56 - 7,75 (3H, m), 7,80 - 7,91 (2H, m), 7,98 (1H, dt, J = 7,4, 1,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,48 (1H, br s), 13,00 (1H, br s).

Ví dụ 28

Sản xuất 5-bromo-N-[4-clo-5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

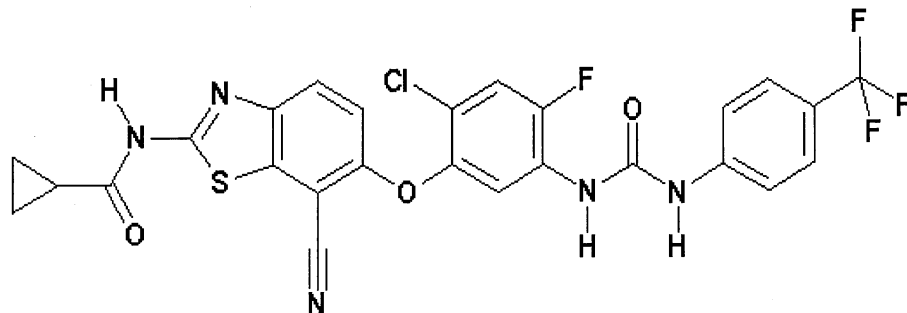


Bổ sung oxalyl clorua (35µl, 0,408mmol) và N,N-dimetylformamit (5µl) vào dung dịch của axit 5-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (68mg, 0,331mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (1ml). N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropan-carboxamit (90mg, 0,223mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (7ml) và nước muối bão hòa (7ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (34mg, 26%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,88 - 1,14 (4H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,17 (1H, s), 9,92 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 29

Sản xuất N-{6-[2-clo-4-flo-5-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropancoarboxamit



N-[6-(5-amino-2-clo-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-

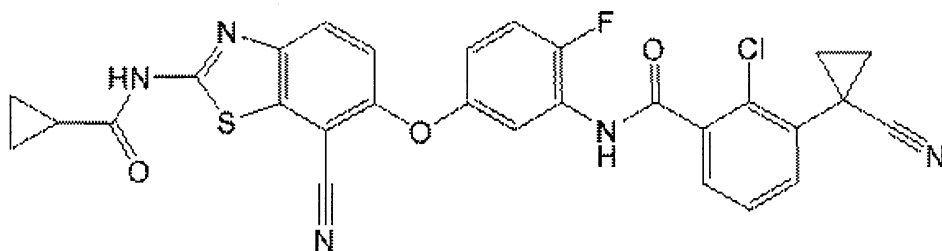
yl]xyclopropancoarboxamit (150mg, 0,372mmol) được tạo ra trong ví dụ 23(vi) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1,5ml), 1-isoxyanato-4-(triflometyl)benzen (69µl, 0,484mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 5/95), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi axeton/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (115mg, 52%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ0,91 - 1,12 (4H, m), 1,95 - 2,06 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 - 7,68 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 10,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,50 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ví dụ 30

Sản xuất 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-

benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]benzamid



(i) Sản xuất 2-(3-amino-4-flophenoxy)-5-nitrobenzonitril

Bổ sung kali cacbonat (11,7g, 84,5mmol) vào dung dịch của 3-xyano-4-flonitrobenzen (9,36g, 56,3mmol) và 3-amino-4-flophenol (7,16g, 56,3mmol) trong N,N-dimetylformamit (150ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (300ml) được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (270ml)/tetrahydrofuran (30ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (270ml)/tetrahydrofuran (30ml), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (300ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15,6g, định lượng) là bột màu be.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,55 (2H, s), 6,33 - 6,46 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J = 7,6, 3,0$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 11,1, 8,7$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(ii) Sản xuất N-[5-(2-xyano-4-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamid

Bổ sung anhydrit trifloaxetic (9,99ml, 47,6mmol) vào dung dịch của 2-(3-amino-4-flophenoxy)-5-nitrobenzonitril (10g, 36,6mmol) trong tetrahydrofuran (100ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (450ml)/tetrahydrofuran (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (500ml $\times$ 2) và nước muối bão

hòa (500ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12,6g, 93%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,06 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 7,35 - 7,45 (1H, m), 7,51 - 7,63 (2H, m), 8,47 (1H, dd, $J=9,4, 2,8$ Hz), 8,88 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 11,51 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-[5-(4-amino-2-xyanophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung paladi 10%-cacbon (600mg) vào dung dịch của N-[5-(2-xyano-4-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (6,00g, 16,3mmol) trong metanol (160ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (1atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,44g, 99%) là dầu màu xám.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,53 (2H, s), 6,84 - 7,00 (4H, m), 7,09 (1H, dd, $J=6,2, 3,2$ Hz), 7,33 (1H, t, $J=9,5$ Hz), 11,20 (1H, br s).

(iv) Sản xuất N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2,2,2-trifloaxetamit

Kali thioxyanat (7,72g, 79,4mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (30ml), và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của N-[5-(4-amino-2-xyanophenoxy)-2-flophenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (5,4g, 15,9mmol) trong axit axetic (200ml) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (5,05g, 31,5mmol) trong axit axetic (30ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và

hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (500ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (250ml×2) và nước muối bão hòa (250ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,36g, 85%) là bột màu vàng nhạt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 - 7,19 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 6,1, 3,1 Hz), 7,42 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,91 (2H, s), 11,34 (1H, s).

(v) Sản xuất N-(7-xyano-6-{4-flo-3-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropancarboxamit

Bổ sung pyridin (1,0ml, 12,5mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (395μl, 4,35mmol) vào dung dịch của N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2,2,2-trifloaxetamit (1,0g, 2,52mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Pyridin (4,0ml, 50mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (100μl, 1,10mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng axit clohydric 1N (20ml×2), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (410mg, 38%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,97 - 2,09 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,05 (1H, d, J =

9,0 Hz), 11,36 (1H, s), 12,99 (1H, s).

(vi) Sản xuất N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamid

Bổ sung từng giọt metanol (3ml) vào dung dịch của natri bohydrua (586mg, 15,5mmol) trong etanol (7ml). Bổ sung N-(7-xyano-6-{4-flo-3-[(trifloaxetyl)amino]phenoxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)xyclopropanecarboxamid (360mg, 0,775mmol) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 80/20 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (194mg, 68%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,89 - 1,07 (4H, m), 1,95 - 2,08 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,16 - 6,35 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,0 Hz), 6,96 - 7,11 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,94 (1H, br s).

(vii) Sản xuất 2-clo-3-(1-xyanoxycyclopropyl)-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]benzamid

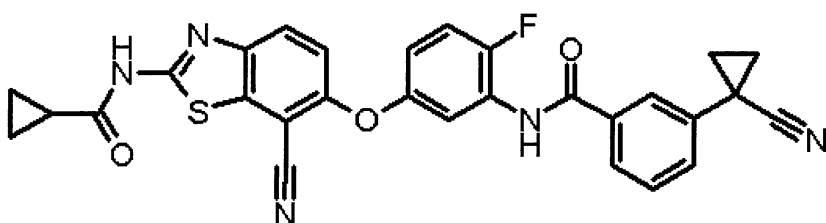
Bổ sung oxalyl clorua (29μl, 0,340mmol) và N,N-dimetylformamid (15μl) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyanoxycyclopropyl)benzoic (60mg, 0,272mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamid (2ml). N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropanecarboxamid

(84mg, 0,227mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (92mg, 59%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,90 - 1,10 (4H, m), 1,39 - 1,49 (2H, m), 1,75 - 1,86 (2H, m), 1,96 - 2,09 (1H, m), 6,99 - 7,12 (1H, m), 7,16 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,34 - 7,52 (2H, m), 7,54 - 7,69 (2H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,62 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 31

Sản xuất 3-(1-xyanoxycyclopropyl)-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]benzamidit



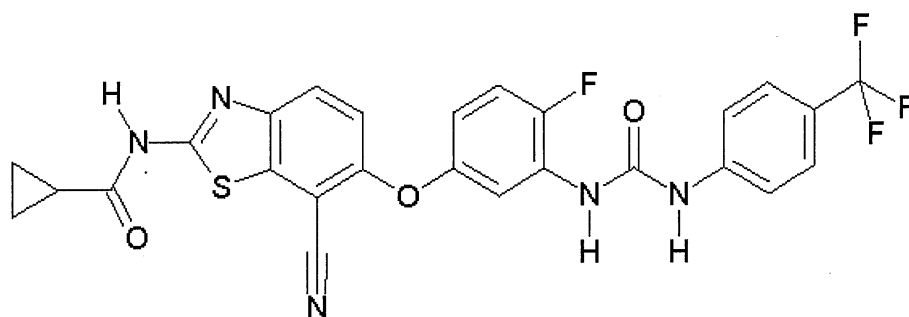
Bổ sung oxalyl clorua (29 μ l, 0,340mmol) và N,N-dimetylformamidit (15 μ l) vào dung dịch của axit 3-(1-xyanoxycyclopropyl)benzoic (51mg, 0,272mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamidit (2ml). N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancarboxamidit (84mg, 0,227mmol) được tạo ra trong ví dụ 30(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl

axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (105mg, 86%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,94 - 1,06 (4H, m), 1,56 - 1,65 (2H, m), 1,77 - 1,84 (2H, m), 1,97 - 2,10 (1H, m), 7,06 - 7,21 (2H, m), 7,35 - 7,63 (4H, m), 7,80 - 7,92 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,29 (1H, s), 12,98 (1H, s).

Ví dụ 32

Sản xuất N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropancoarboxamit



N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancoarboxamit

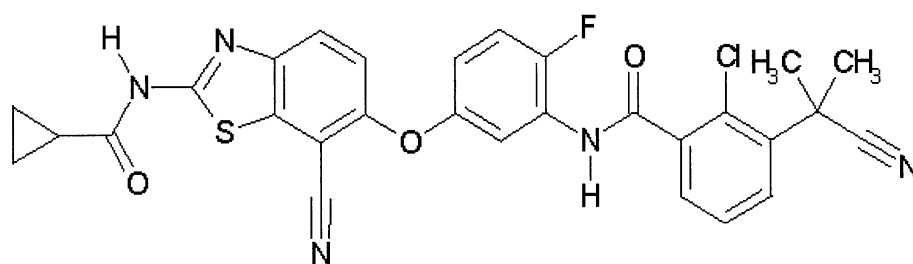
(150mg, 0,402mmol) được tạo ra trong ví dụ 30(vi) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2ml), 1-isoxyanato-4-(triflometyl)benzen (75 μ l, 0,522mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi axeton/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (115mg, 51%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 - 1,22 (4H, m), 1,86 - 2,07 (1H, m), 6,68 - 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 11,0, 9,1$ Hz), 7,55 - 7,73 (4H, m), 7,91 - 8,13 (2H, m), 8,87 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 9,51 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 33

Sản xuất 2-clo-N-[5-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamidit



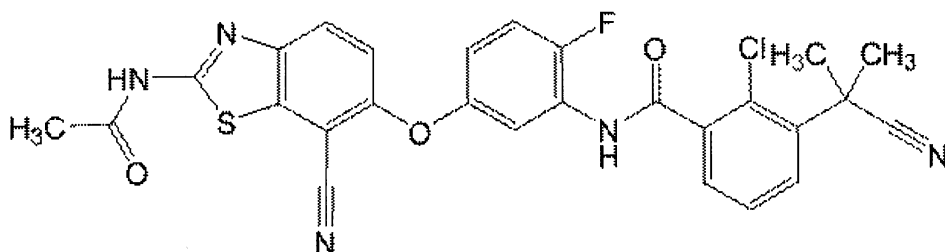
Bổ sung oxalyl clorua (52 μl , 0,601mmol) và N,N-dimetylformamit (10 μl) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (108mg, 0,482mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylxetamit (1,5ml). N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]xyclopropancoaxamit (150mg, 0,407mmol) được tạo ra trong ví dụ 30(vi) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung

dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (116mg, 50%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,10 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,93 - 2,12 (1H, m), 7,07 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 10,1, 9,2$ Hz), 7,46 - 7,72 (3H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 8,04 (1H, d), 10,65 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 34

Sản xuất N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyetyl)benzamid



(i) Sản xuất N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamid

Bổ sung pyridin (20ml) và axetyl clorua (403 μ l, 5,67mmol) vào dung dịch của N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl}-2,2,2-trifloaxetamid (1,5g, 3,78mmol) được tạo ra trong ví dụ 30 (iv) trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (300ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (150ml) và nước muối bão hòa (150ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (740mg, 45%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 7,15 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,19 - 7,27 (1H, m),

7,33 - 7,39 (1H, m), 7,41 - 7,51 (1H, m), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,38 (1H, s), 12,71 (1H, s).

(ii) Sản xuất N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit

Bổ sung từng giọt metanol (6ml) vào dung dịch của natri bohydrua (3,0g, 79,4mmol) trong etanol (30ml). Bổ sung N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (700mg, 1,60mmol) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (150ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (260mg, 48%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,24 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,27 (1H, dt, $J = 8,7, 3,3$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J = 7,6, 3,0$ Hz), 6,98 - 7,16 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 12,67 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-(5-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamit

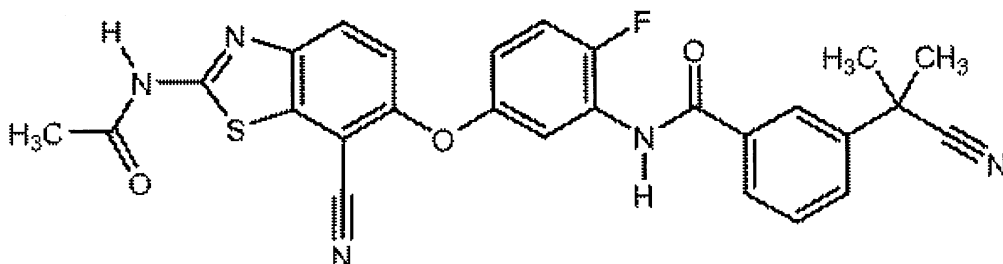
Bổ sung oxalyl clorua (75 μ l, 0,875mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (156mg, 0,697mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (2ml). N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (200mg, 0,584mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (20ml) và nước muối bão hòa (20ml), và được làm khô trên natri sulfat

khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành lần lượt được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0) và phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 70/30 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (164mg, 51%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,24 (3H, s), 7,07 (1H, dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,35 - 7,46 (1H, m), 7,47 - 7,61 (2H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 6,3, 3,1$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,65 (1H, s), 12,69 (1H, s).

Ví dụ 35

Sản xuất N-(5-([2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy)-2-flophenyl)-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamidit



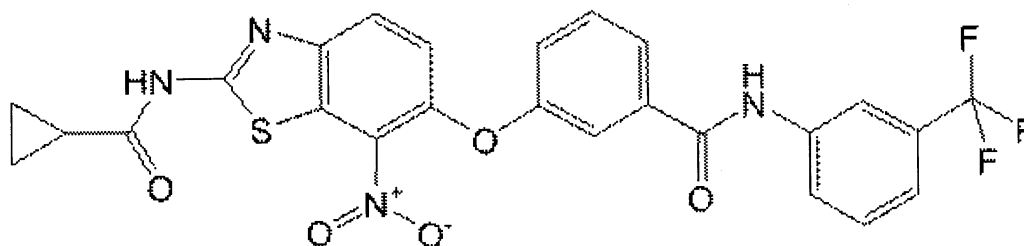
Bổ sung oxalyl clorua (37 μ l, 0,438mmol) và N,N-dimetylformamit (10 μ l) vào dung dịch của axit 3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (66mg, 0,350mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (1ml). N-[6-(3-amino-4-flophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (100mg, 0,292mmol) được tạo ra trong ví dụ 34(ii) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (25ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành lần lượt được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột

silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0) và phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (43mg, 28%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,25 (3H, s), 7,05 - 7,21 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 10,0, 9,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,71 - 7,81 (1H, m), 7,88 - 7,96 (1H, m), 8,00 - 8,09 (2H, m), 10,31 (1H, s), 12,69 (1H, s).

Ví dụ 36

Sản xuất 3-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-N-[3-(triflormetyl)phenyl]benzamid



(i) Sản xuất 3-(4-amino-2-nitrophenoxy)-N-[3-(triflormetyl)phenyl]benzamid

Bổ sung kali cacbonat (1,32g, 9,60mmol) vào dung dịch của 4-flo-3-nitroanilin (1,0g, 6,40mmol) và 3-hydroxy-N-[3-(triflormetyl)phenyl]benzamid (1,80g, 6,40mmol) trong N,N-dimetylformamid (15ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat (150ml). Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều

kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,70g, 64%) là bột màu đỏ da cam.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,76 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,05 - 7,15 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,40 - 7,55 (3H, m), 7,60 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,63 - 7,77 (1H, m), 8,03 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,23 (1H, s), 10,57 (1H, s).

(ii) Sản xuất 3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamid

Bổ sung 3-(4-amino-2-nitrophenoxy)-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamid (800mg, 1,91mmol) vào dung dịch của kali thioxyanat (740mg, 7,64mmol) trong axit axetic (22ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (320mg, 2,00mmol) trong axit axetic (12ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100ml $\times$ 2) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (290mg, 32%) là bột màu đỏ da cam.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,17 - 7,27 (2H, m), 7,41 - 7,49 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 - 7,81 (2H, m), 7,90 (2H, br. s.), 8,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,23 (1H, s), 10,58 (1H, s).

(iii) Sản xuất 3-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamid

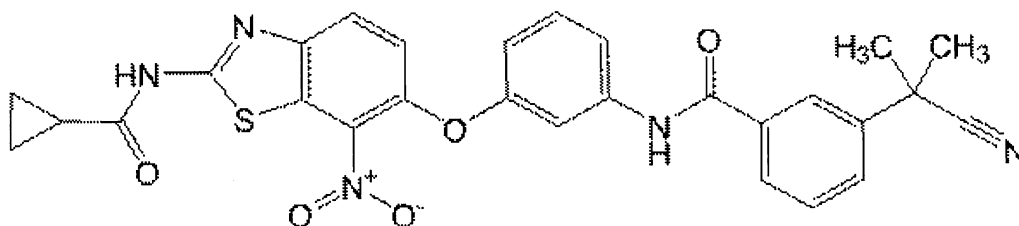
Bổ sung xyclopropancarbonyl clorua (76 μ l, 0,842mmol) vào dung dịch của 3-[(2-amino-

7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamidit (200mg, 0,421mmol) trong pyridin (4ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (97mg, 42%) là bột màu vàng nhạt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 2,00 - 2,09 (1H, m), 7,29 - 7,35 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 - 7,63 (2H, m), 7,64 - 7,69 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,22 (1H, br s), 10,58 (1H, s), 12,91 (1H, br s).

Ví dụ 37

Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamidit



(i) Sản xuất N-[3-(4-amino-2-nitrophenoxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamidit

Bổ sung xesi cacbonat (33,8g, 104mmol) vào dung dịch của 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamidit (20g, 71,3mmol) được tạo ra trong ví dụ 1(i) và 4-flo-3-nitroanilin (10,9g, 69,9mmol) trong N,N-dimetylformamid (150ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất

không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (300ml), lần lượt được rửa bằng nước (300ml) và nước muối bão hòa (150ml×2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (23,8g, 82%) là bột màu đỏ da cam.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 5,71 (2H, s), 6,61 - 6,74 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 - 7,79 (1H, m), 7,90 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,99 (1H, t, J = 1,8 Hz), 10,33 (1H, s).

(ii) Sản xuất N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-cyano-1-methylethyl)benzamid

Bổ sung N-[3-(4-amino-2-nitrophenoxy)phenyl]-3-(1-cyano-1-methylethyl)benzamid (20g, 48mmol) vào dung dịch của kali thioxyanat (18,6g, 192mmol) trong axit axetic (1,0l) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 10 phút. Dung dịch tạo thành được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch của brom (8,05g, 50,4mmol) trong axit axetic (200ml) được bổ sung từ từ từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch của kali thioxyanat (9,3g, 96mmol) và brom (4,02g, 25,2mmol) trong axit axetic (100ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (600ml), nước (300ml) được bổ sung vào đó, và hỗn

hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 8N. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (300ml) và nước muối bão hòa (300ml×2) và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,8g, 34%) là bột màu vàng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 6,71 - 6,88 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,51 - 7,63 (2H, m), 7,67 - 7,78 (2H, m), 7,83 - 7,93 (3H, m), 7,98 (1H, t, J = 1,7 Hz), 10,34 (1H, s).

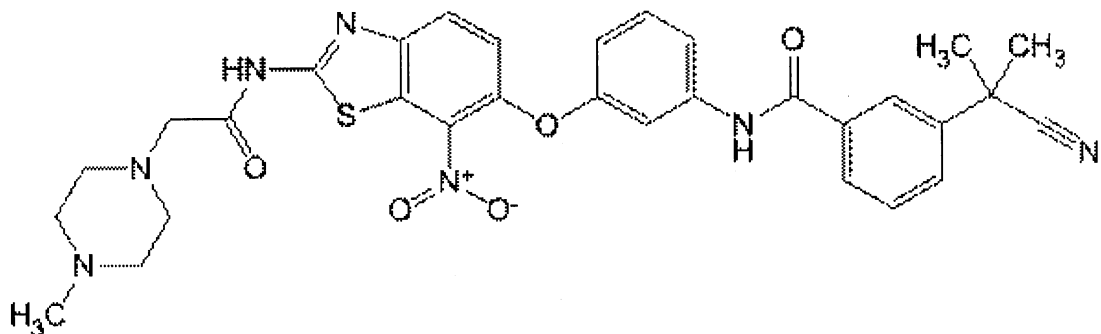
(iii) Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamid

Bổ sung xyclopropancarbonyl clorua (1,15ml, 12,7mmol) ở nhiệt độ 4°C vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (3,0g, 6,33mmol) trong pyridin (30ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (300ml)/tetrahydrofuran (30ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,71g, 79%) là bột màu vàng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,95 - 1,05 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,98 - 2,09 (1H, m), 6,81 - 6,92 (1H, m), 7,33 - 7,47 (2H, m), 7,49 - 7,65 (3H, m), 7,71 - 7,78 (1H, m), 7,90 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,99 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,38 (1H, s), 12,90 (1H, br s).

Ví dụ 38

Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-{3-[(2-{[(4-metylpiperazin-1-yl)axetyl]amino}-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}benzamid



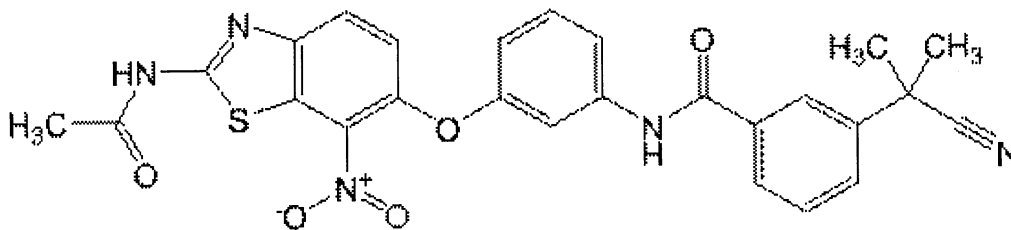
Bổ sung cloaxetyl clorua (55μl, 0,70mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (150mg, 0,32mmol) được tạo ra trong ví dụ 37(ii) trong dimethylacetamid (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (25ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm, phần cặn tạo thành được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml). Triethylamin (130μl, 0,95mmol) và 1-metylpiperazin (105μl, 0,95mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat (25ml), lần lượt được rửa bằng nước (25ml) và nước muối bão hòa (25ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm, phần cặn tạo thành được chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/ethyl axetat = từ 0/100 đến 15/85), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (162mg, 84%) là bột màu vàng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,36 (4H, br s), 2,45 - 2,63 (6H, m),

6,81 - 6,90 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,51 - 7,64 (3H, m), 7,70 - 7,77 (1H, m), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,99 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,38 (1H, s).

Ví dụ 39

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-3-(1-xiano-1-metyletyl)benzamid

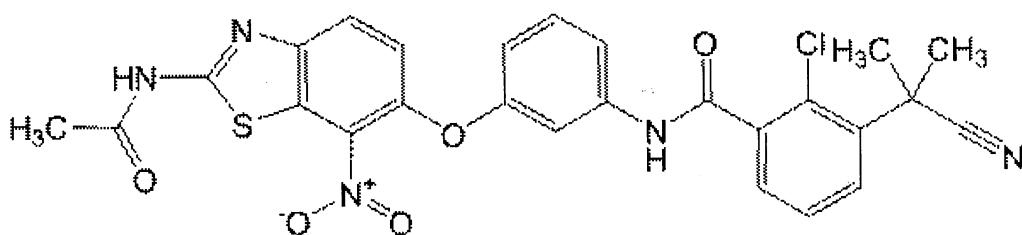


Bổ sung axetyl clorua (39µl, 0,548mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy]phenyl}-3-(1-xiano-1-metyletyl)benzamid (200mg, 0,42mmol) được tạo ra trong ví dụ 37(ii) trong pyridin (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat (20ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (20ml) và nước muối bão hòa (20ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan/dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (112mg, 52%) là bột màu vàng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,81 - 6,90 (1H, m), 7,31 - 7,45 (2H, m), 7,52 - 7,61 (3H, m), 7,71 - 7,78 (1H, m), 7,83 - 7,93 (1H, m), 7,99 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,39 (1H, s), 12,61 (1H, s).

Ví dụ 40

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-xiano-1-metyletyl)benzamid



(i) Sản xuất 2,2,2-triflo-N-(3-hydroxyphenyl)axetamit

Bổ sung anhydrit trifloaxetic (41ml, 295mmol) vào dung dịch của 3-aminophenol (25g, 229mmol) trong tetrahydrofuran (500ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (500ml), lần lượt được rửa bằng nước (500ml×2), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (500ml×2) và nước muối bão hòa (500ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (45,5g, 97%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6,56 - 6,67 (1H, m), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,13 - 7,25 (2H, m), 9,63 (1H, s), 11,10 (1H, s).

(ii) Sản xuất N-[3-(4-amino-2-nitrophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung xesi cacbonat (8,0g, 24,5mmol) vào dung dịch của 2,2,2-triflo-N-(3-hydroxyphenyl)axetamit (5,0g, 24,4mmol) và 4-flo-3-nitroanilin (3,8g, 24,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (100ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat (250ml), lần lượt được rửa bằng nước (250ml) và nước muối bão hòa (250ml×2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 70/30), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,03g, 36%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5,75 (2H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,02 - 7,11 (1H, m), 7,20 (2H, br s), 7,35 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,40 - 7,50 (1H, m), 11,24 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-2,2,2-trifloaxetamit

Kali thioxyanat (4,3g, 44,2mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (40ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. N-[3-(4-amino-2-nitrophenoxy)phenyl]-2,2,2-trifloaxetamit (3,02g, 8,85mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (1,98g, 12,4mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (400ml), và được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (400ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (200ml), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (400ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,29g, 37%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 6,83 - 6,94 (1H, m), 7,17 - 7,29 (2H, m), 7,39 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,90 (2H, s), 11,24 (1H, br s).

(iv) Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung pyridin (2,4ml, 30mmol) và axetyl clorua (340 μl , 4,8mmol) vào dung dịch của N-{3-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]phenyl}-2,2,2-trifloaxetamit (1,2g, 3,0mmol)

trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề là bột màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,26 (3H, s), 6,92 - 6,98 (1H, m), 7,30 - 7,49 (3H, m), 7,50 - 7,64 (1H, m), 8,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,32 (1H, br s), 12,62 (1H, br s).

(v) Sản xuất N-[6-(3-aminophenoxy)-7-nitro-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit

N-(3-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (lượng hợp thức: 3,0mmol) được tạo ra trong ví dụ 40(iv) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran (13,5ml)/metanol (4,5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2N (4,5ml, 9,0mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), và được rửa bằng nước (100ml). Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,46g, 45% (hiệu suất của 2 bước)) dưới dạng bột màu nâu nhạt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,14 - 6,24 (2H, m), 6,33 - 6,41 (1H, m), 7,02 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 12,56 (1H, s).

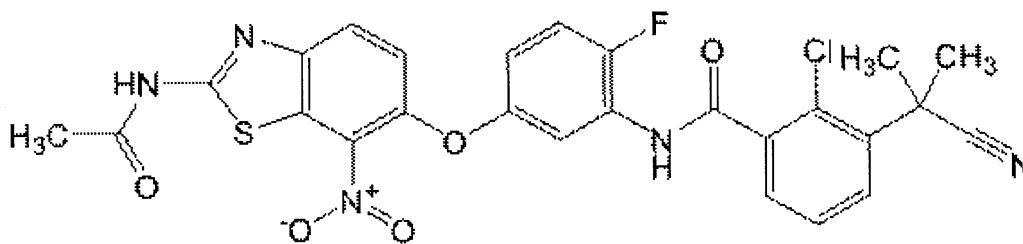
(vi) Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

Bổ sung oxalyl clorua (172 μ l, 2,00mmol) và N,N-dimetylformamid (10 μ l) vào dung dịch của axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (360mg, 1,60mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamid (2,5ml). N-[6-(3-aminophenoxy)-7-nitro-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamid (460mg, 1,34mmol) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành lần lượt được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 70/30 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi 2-butanon/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (300mg, 41%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,83 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,83 (1H, dd, $J = 7,5, 2,4$ Hz), 7,32 - 7,42 (2H, m), 7,47 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,48 - 7,61 (3H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,67 (1H, s), 12,61 (1H, s).

Ví dụ 41

Sản xuất N-(5-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid



(i) Sản xuất 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(2-flo-5-hydroxyphenyl)benzamit

Axit 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoic (3,0g, 13,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (67ml), và oxalyl clorua (1,35ml, 15,8mmol) và N,N-dimetylformamit (20 μ l) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và dung môi được cho bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoyl clorua. Bổ sung huyền phù của natri hydro cacbonat (3,22g, 38,3mmol) trong nước (40ml) vào dung dịch của 3-amino-4-flophenol (1,62g, 12,8mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt dung dịch của 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzoyl clorua tạo ra ở trên trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung etyl axetat (100ml) vào hỗn hợp phản ứng và lớp nước được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (150ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat). Dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo thành được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,13g, 97%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 6,52 - 6,64 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 10,5, 9,0$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 7,46 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,5, 2,2$ Hz), 9,46 (1H, s), 10,33 (1H, s).

(ii) Sản xuất N-[5-(4-amino-2-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamit

Bổ sung xesi cacbonat (2,94g, 9,02mmol) vào dung dịch của 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(2-flo-5-hydroxyphenyl)benzamid (2,0g, 6,01mmol) và 4-flo-3-nitroanilin (940mg, 6,02mmol) trong N,N-dimetylformamid (12ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (120ml), và được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (120ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (120ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (120ml×2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,66g, 59%) là bột màu vàng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 5,71 (2H, s), 6,72 (1H, dt, J = 9,0, 3,6 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,01 - 7,11 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,21 - 7,32 (1H, m), 7,44 - 7,60 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 10,51 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-{5-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid

Kali thioxyanat (1,63g, 16,8mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (40ml), và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. N-[5-(4-amino-2-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (1,57g, 3,36mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (966mg, 6,05mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch của brom (400mg, 2,50mmol) trong axit axetic (5ml) được bổ sung vào

đó, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong ethyl axetat (400ml)/tetrahydrofuran (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (500ml) và nước muối bão hòa (500ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: ethyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 50/50 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (458mg, 26%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 6,79 - 6,89 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,26 - 7,35 (1H, m), 7,45 - 7,61 (2H, m), 7,62 - 7,74 (3H, m), 7,87 (2H, s), 10,56 (1H, s).

(iv) Sản xuất N-(5-{[2-(axetylamin)-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}-2-flophenyl)-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamit

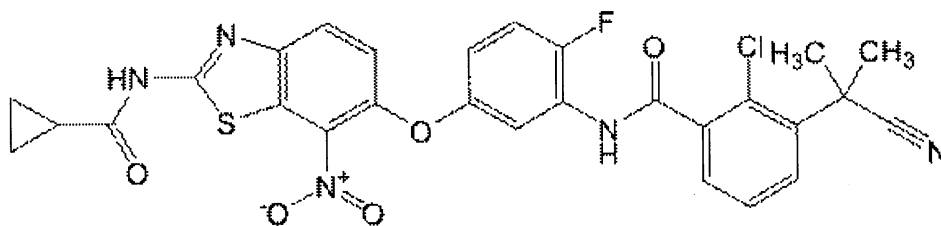
Bổ sung axetyl clorua (41 μl , 0,57mmol) vào dung dịch của N-{5-[2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy]-2-flophenyl}-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamit (199mg, 0,38mmol) trong pyridin (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm, phần cặn được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (125mg, 58%) là

bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,84 (6H, s), 2,25 (3H, s), 6,93 - 7,00 (1H, m), 7,28 - 7,43 (2H, m), 7,44 - 7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,61 (1H, s), 12,60 (1H, br s).

Ví dụ 42

Sản xuất 2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[5-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)-2-flophenyl]benzamid



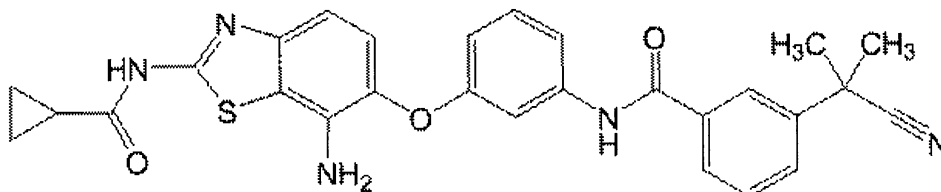
Bổ sung pyridin (160 μ l, 2,0mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (39 μ l, 0,428mmol) vào dung dịch của N-{5-[(2-amino-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2-clo-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (150mg, 0,285mmol) được tạo ra trong ví dụ 41(iii) trong tetrahydrofuran (8ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pyridin (160 μ l, 2,0mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (10 μ l, 0,11mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 60/40 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/diethyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (54mg, 32%) là bột màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,96 - 1,05 (4H, m), 1,84 (6H, s), 1,99 - 2,08 (1H, m), 6,90 - 7,04 (1H, m), 7,30 - 7,41 (2H, m), 7,47 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz), 7,75 (1H,

dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,61 (1H, s), 12,90 (1H, s).

Ví dụ 43

Sản xuất N-[3-({7-amino-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xiano-1-metyletyl)benzamid



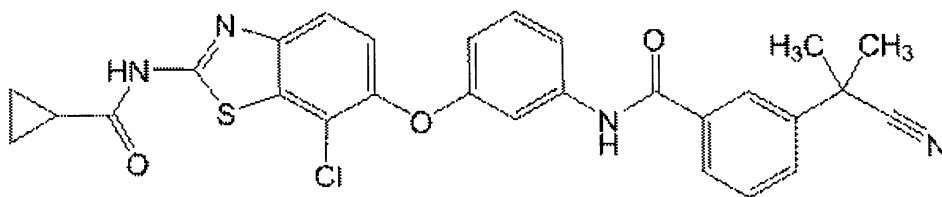
Bổ sung paladi 10%-cacbon (250mg) vào dung dịch của 3-(1-xiano-1-metyletyl)-N-[3-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-nitro-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamid (2,5g, 4,62mmol) được tạo ra trong ví dụ 37(iii) trong 1-metylpyrrolidin-2-on (20ml)/metanol (50ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (3atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng nước (200ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (870mg, 37%) là bột màu vàng nhạt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,84 - 1,03 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,88 - 2,04 (1H, m), 5,28 (2H, br s), 6,72 (1H, dd, $J = 8,1, 2,8$ Hz), 6,93 - 7,09 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,46 - 7,53 (1H, m), 7,53 - 7,60 (1H, m), 7,67 - 7,78 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,97 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 10,30 (1H, s), 12,51 (1H, br s).

Ví dụ 44

Sản xuất N-[3-({7-clo-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-

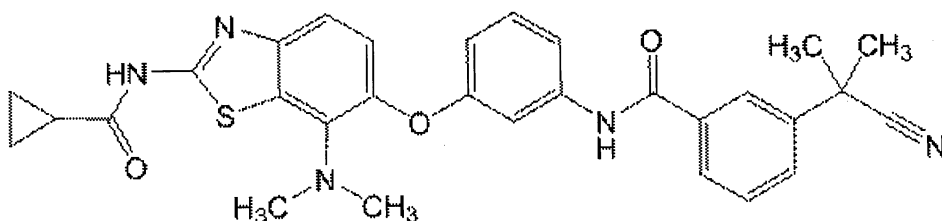
(1-xyano-1-metyletyl)benzamid



Bổ sung isoamyl nitrit (157 μ l, 1,173mmol) vào huyền phù của N-[3-({7-amino-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid (200mg, 0,391mmol) được tạo ra trong ví dụ 43, đồng (I) clorua (77mg, 0,782mmol) và đồng (II) clorua (157mg, 1,173mmol) trong axetonitril (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (50ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (50ml $\times$ 2), nước (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (64mg, 31%) là bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,02 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,95 - 2,08 (1H, m), 6,71 - 6,82 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,52 - 7,63 (2H, m), 7,69 - 7,80 (2H, m), 7,84 - 7,92 (1H, m), 7,98 (1H, t, J = 1,7 Hz), 10,34 (1H, s), 12,87 (1H, br s).

Ví dụ 45

Sản xuất 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-[3-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-7-(dimethylamino)-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamid

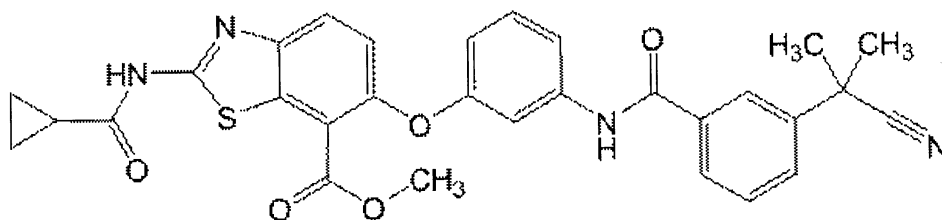


Bổ sung para-formaldehyt (36mg, 1,19mmol) và natri xyanobohydrua (45mg, 0,644mmol) vào dung dịch của N-[3-({7-amino-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-cyano-1-methylethyl)benzamid (100mg, 0,195mmol) được tạo ra trong ví dụ 43 trong axit axetic (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10ml) và nước muối bão hòa (10ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 80/20), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (72mg, 68%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,88 - 1,04 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,90 - 2,06 (1H, m), 2,81 (6H, s), 6,71 (1H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,32 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,44 - 7,53 (2H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,68 - 7,77 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,97 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,31 (1H, s), 12,60 (1H, br s).

Ví dụ 46

Sản xuất methyl 6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat



(i) Sản xuất methyl 2-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-5-

nitrobenzoat

Bổ sung kali cacbonat (3,68g, 26,7mmol) vào dung dịch của 3-(1-xyano-1-metyletyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid (5,0g, 17,8mmol) được tạo ra trong ví dụ 1(i) và metyl 2-flu-5-nitrobenzoat (3,55g, 17,8mmol) trong N,N-dimetylformamid (50ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat (200ml). Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,45g, 98%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,75 (6H, s), 3,88 (3H, s), 6,90 - 6,99 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,43 - 7,53 (1H, m), 7,55 - 7,64 (1H, m), 7,64 - 7,71 (2H, m), 7,72 - 7,81 (1H, m), 7,88 - 7,95 (1H, m), 8,02 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 10,49 (1H, s).

(ii) Sản xuất metyl 5-amino-2-[3-({[3-(1-xyano-1-metyletyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]benzoat

Bổ sung paladi 10%-cacbon (400mg) vào dung dịch của metyl 2-[3-({[3-(1-xyano-1-metyletyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-5-nitrobenzoat (4,00g, 8,70mmol) trong 1-metylpyrrolidin-2-on (20ml)/metanol (40ml)/tetrahydrofuran (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (1atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml $\times$ 2) và nước muối bão hòa (100ml $\times$ 2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,42g, 92%) là dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,74 (6H, s), 2,69 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,44 - 6,63 (1H, m), 6,71 - 6,96 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,19 - 7,32 (2H, m), 7,39 - 7,44 (1H, m), 7,57 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,68 - 7,80 (1H, m), 7,83 - 7,94 (1H, m), 7,98 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,28 (1H, s).

(iii) Sản xuất methyl 2-amino-6-[3-({[3-(1-cyano-1-methyletyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat

Kali thioxyanat (1,02g, 10,5mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic (10ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của methyl 5-amino-2-[3-({[3-(1-cyano-1-methyletyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]benzoat (1,13g, 2,62mmol) trong axit axetic (10ml) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (460mg, 2,88mmol) trong axit axetic (5ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Chất không hòa tan màu vàng tạo thành được lọc ra và được rửa bằng axit axetic. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (200ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100ml) và nước muối bão hòa (100ml $\times$ 2), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,15g, 90%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,73 (6H, s), 3,74 (3H, s), 6,65 - 6,73 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,25 - 7,38 (2H, m), 7,44 - 7,63 (5H, m), 7,67 - 7,77 (1H, m), 7,82 - 7,91 (1H, m), 7,97 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 10,29 (1H, s).

(iv) Sản xuất methyl 6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat

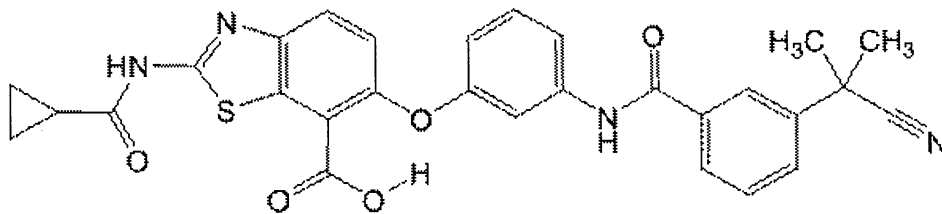
Bổ sung cyclopropanecarbonyl clorua (371 μ l, 4,1mmol) vào dung dịch của methyl 2-amino-6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (0,92g, 1,88mmol) trong pyridin (5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong metanol (10ml), natri cacbonat (250mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành lần lượt được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0) và phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 60/40), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (706mg, 68%) là bột màu vàng nhạt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,98 (4H, d, J = 4,2 Hz), 1,73 (6H, s), 1,96 - 2,08 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,72 - 6,79 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,49 - 7,63 (2H, m), 7,69 - 7,77 (1H, m), 7,88 (1H, dt, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,97 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,31 (1H, s), 12,69 (1H, br s).

Ví dụ 47

Sản xuất Axit 6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-2-

[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-7-carboxylic



Metyl

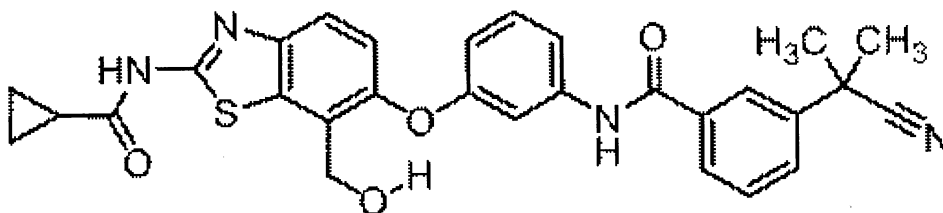
6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-2-

[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (570mg, 1,02mmol) được tạo ra trong ví dụ 46(iv) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran (6ml)/metanol (2ml)/nước (2ml), lithi hydroxit monohydrat (150mg, 3,66mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N, được pha loãng bằng etyl axetat (100ml)/tetrahydrofuran (100ml) và được rửa bằng nước (100ml). Lớp hữu cơ được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 10/90), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (300mg, 54%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,90 - 1,01 (4H, m), 1,72 (6H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 - 7,36 (2H, m), 7,47 - 7,61 (2H, m), 7,68 - 7,77 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,92 - 7,99 (2H, m), 10,30 (1H, s), 12,61 (1H, s), 13,55 (1H, br s).

Ví dụ 48

Sản xuất 3-(1-cyano-1-methylethyl)-N-[3-({2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-7-(hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]benzamidit



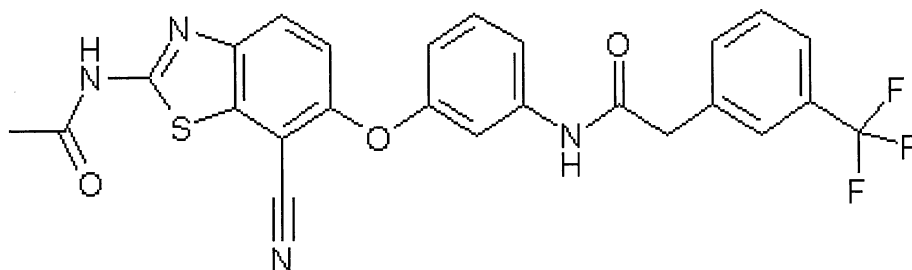
Bổ sung triethylamin (101μl, 0,738mmol) và isobutyl cloroformat (96μl, 0,738mmol) ở

nhiệt độ 4°C vào dung dịch của methyl 6-[3-({[3-(1-cyano-1-methylethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (200mg, 0,369mmol) được tạo ra trong ví dụ 46(iv) trong tetrahydrofuran (8ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 30 phút. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml), natri bohdyrua (42mg, 1,10mmol) và metanol (2ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được pha loãng bằng ethyl axetat (20ml), lần lượt được rửa bằng axit clohydric 1N (5ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat 5% (10ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 20/80 đến 60/40), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (108mg, 55%) là bột màu vàng nhạt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,90 - 1,00 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,93 - 2,07 (1H, m), 4,74 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,65 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,66 - 6,77 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,37 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 - 7,79 (1H, m), 7,83 - 7,92 (1H, m), 7,97 (1H, t, J = 1,8 Hz), 10,33 (1H, s), 12,51 (1H, br s).

Ví dụ 49

Sản xuất N-(3-{[2-(axetylamin)-7-cyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit

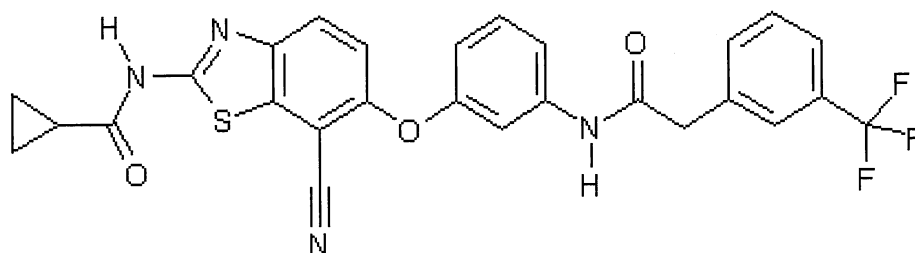


Hỗn hợp của N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit (141mg, 0,436mmol) được tạo ra trong ví dụ 12(ii), axit [3-(triflometyl)phenyl]axetic (176mg, 0,872mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (331mg, 0,872mmol) và pyridin (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (5ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-heptan (tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (154mg, 69%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,25 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,76 - 6,92 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,31 - 7,42 (2H, m), 7,43 - 7,49 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,38 (1H, s), 12,70 (1H, s).

Ví dụ 50

Sản xuất N-{7-cyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamit

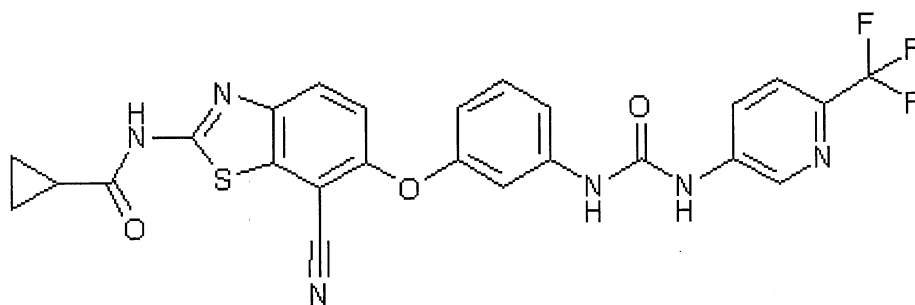


Hỗn hợp của N-[6-(3-aminophenoxy)-7-cyano-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamid (100mg, 0,285mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi), axit [3-(triflometyl)phenyl]axetic (138mg, 0,684mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (260mg, 0,684mmol) và pyridin (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (5ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-heptan (tỷ lệ 1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (87mg, 57%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,11 (4H, m), 1,93 - 2,11 (1H, m), 3,77 (2H, s), 6,79 - 6,91 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,31 - 7,43 (2H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,50 - 7,65 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,38 (1H, s), 12,99 (1H, s).

Ví dụ 51

Sản xuất N-{7-cyano-6-[3-({[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]carbamoil}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamid



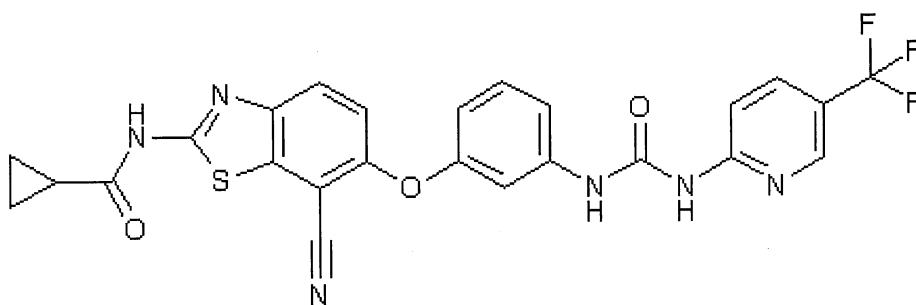
Bổ sung N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-

yl]xyclopropanecarboxamit (200mg, 0,571mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) và triethylamin (158μl, 1,14mmol) ở nhiệt độ 4°C vào dung dịch của bis(triclorometyl) cacbonat (59,3mg, 0,200mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. 6-(triflometyl)pyridin-3-amin (185mg, 1,14mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/etyl axetat = từ 0/100 đến 10/90), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi etyl axetat/n-heptan (tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (79mg, 26%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,95 - 2,10 (1H, m), 6,75 - 6,86 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 - 7,29 (1H, m), 7,33 - 7,45 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,17 (1H, s), 9,35 (1H, s), 13,00 (1H, br s).

Ví dụ 52

Sản xuất N-{7-xyano-6-[3-({[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]carbamoil}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamit



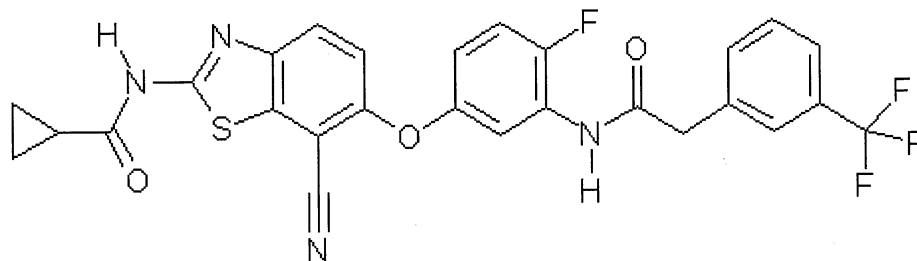
Bổ sung N-[6-(3-aminophenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-

yl]xyclopropanecarboxamit (200mg, 0,571mmol) được tạo ra trong ví dụ 3(vi) và triethylamin (158μl, 1,14mmol) ở nhiệt độ 4°C vào dung dịch của bis(triclorometyl) cacbonat (59,3mg, 0,200mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. 5-(Triflometyl)pyridin-2-amin (185mg, 1,14mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat (10ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5ml) và nước muối bão hòa (5ml), và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ metanol/ethyl axetat = từ 0/100 đến 10/90), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-heptan (tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (113mg, 37%) là bột màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,92 - 1,09 (4H, m), 1,98 - 2,14 (1H, m), 6,77 - 6,89 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 - 7,33 (1H, m), 7,35 - 7,45 (1H, m), 7,49 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 8,54 - 8,71 (1H, m), 9,82 (1H, s), 10,16 (1H, s), 12,99 (1H, br s).

Ví dụ 53

Sản xuất N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamit



(i) Sản xuất N-(2-fluoro-5-hydroxyphenyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamid

Axit [3-(trifluoromethyl)phenyl]acetic (4,1g, 20,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml), và oxalyl clorua (2,1ml, 24,5mmol) và N,N-dimetylformamid (5μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và dung môi được cho bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm để thu được [3-(trifluoromethyl)phenyl]axetyl clorua. Bổ sung huyền phù của natri hydro cacbonat (2,41g, 28,6mmol) trong nước (30ml) vào dung dịch của 3-amino-4-florophenol (2,43g, 19,1mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch của [3-(trifluoromethyl)phenyl]axetyl clorua tạo ra ở trên trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Etyl axetat (100ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tách riêng lớp nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dung dịch tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,84g, 98%) là chất rắn màu nâu nhạt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,85 (2H, s), 6,46 (1H, dt, J = 8,6, 3,6 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 11,0, 8,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 6,6, 3,0 Hz), 7,46 - 7,69 (3H, m), 7,71 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,89 (1H, s).

(ii) Sản xuất N-[5-(2-xyano-4-nitrophenoxy)-2-florophenyl]-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamid

Bổ sung kali cacbonat (0,530g, 3,83mmol) vào dung dịch của 3-xyano-4-flonitrobenzen

(0,530g, 3,19mmol) và N-(2-flo-5-hydroxyphenyl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit (1,00g, 3,19mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100ml), lần lượt được rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra. Lốp hữu cơ tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat 50%/n-hexan), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,38g, 94%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,91 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,08 - 7,16 (1H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 10,7, 9,0$ Hz), 7,52 - 7,66 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,98 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 8,39 - 8,44 (1H, m), 8,84 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,31 (1H, s).

(iii) Sản xuất N-[5-(4-amino-2-xyanophenoxy)-2-flophenyl]-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit

Bổ sung paladi 10%-cacbon (160mg) vào dung dịch của N-[5-(2-xyano-4-nitrophenoxy)-2-flophenyl]-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit (1,36g, 2,96mmol) trong ethanol (25ml)/tetrahydrofuran (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (1atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 100/0), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,17g, 92%) là dạng vô định hình màu be.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,72 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 6,80 - 7,01 (3H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,49 - 7,65 (4H, m), 7,68 (1H, s), 10,10 (1H, s).

(iv) Sản xuất N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit

Bổ sung kali thioxyanat (1,22g, 12,6mmol) vào dung dịch của N-[5-(4-amino-2-

xyanophenoxy)-2-flophenyl]-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit (1,15g, 2,68mmol) trong axit axetic (40ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (652mg, 4,08mmol) trong axit axetic (6,5ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch thu được trong thời gian 10 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng axit axetic (50ml), và chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng axit axetic, dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong etyl axetat (120ml)/tetrahydrofuran (12ml), và huyền phù được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (120ml) và nước muối bão hòa (120ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,13g, 87%) là bột màu be.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,87 (2H, s), 6,76 - 7,01 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,44 - 7,66 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,87 (2H, s), 10,17 (1H, s).

(v) Sản xuất N-{7-xyano-6-[4-flo-3-([3-(triflometyl)phenyl]axetyl)amino]phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamit

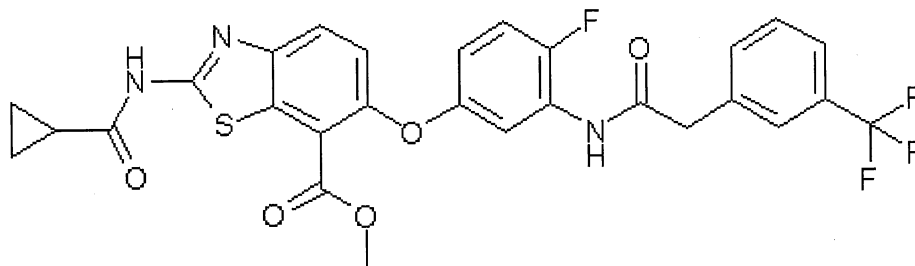
Bổ sung pyridin (242 μl , 3,02mmol) và xyclopropanecarbonyl clorua (255 μl , 2,81mmol) vào dung dịch của N-{5-[(2-amino-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-2-flophenyl}-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit (980mg, 2,01mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (8ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Xyclopropanecarbonyl clorua (255 μl , 2,81mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20ml). Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri

hydro cacbonat bão hòa (20ml) và nước muối bão hòa (20ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn dầu màu nâu nhạt được kết tinh ra khỏi etanol/nước (tỷ lệ 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,06g, 95%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,89 - 1,05 (4H, m), 1,97 - 2,13 (1H, m), 3,88 (2H, s), 6,97 (1H, dt, $J = 8,7, 3,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,49 - 7,64 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,21 (1H, s), 12,97 (1H, s).

Ví dụ 54

Sản xuất methyl 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-6-[4-flu-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat



(i) Sản xuất methyl 2-[4-flu-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-5-nitrobenzoat

Bổ sung kali cacbonat (1,72g, 12,5mmol) vào dung dịch của methyl 2-flu-5-nitrobenzoat (1,65g, 8,29mmol) và N-(2-flu-5-hydroxyphenyl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]axetamit (2,60g, 8,30mmol) được tạo ra trong ví dụ 53(i) trong N,N-dimetylformamit (17ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (90ml), lần lượt được rửa bằng nước (2x90ml) và nước muối bão hòa (90ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra. Lớp hữu cơ tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: etyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,78g, 93%) là

dầu màu nâu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3,85 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,97 (1H, dt, $J = 8,6, 3,6$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 10,5, 9,0$ Hz), 7,49 - 7,66 (3H, m), 7,69 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 6,6, 5,7$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,25 (1H, s).

(ii) Sản xuất methyl 5-amino-2-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]benzoat

Bổ sung paladi 10%-cacbon (400mg) vào dung dịch của methyl 2-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-5-nitrobenzoat (3,75g, 7,62mmol) trong dung dịch metanol (40ml)/tetrahydrofuran (8ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ dưới điều kiện áp suất hydro (1atm). Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (tỷ lệ etyl axetat/n-hexan = từ 30/70 đến 80/20), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,09g, 87%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3,63 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,53 (1H, dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz), 6,70 - 6,85 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz), 7,51 - 7,65 (3H, m), 7,68 (1H, s), 9,99 (1H, s).

(iii) Sản xuất methyl 2-amino-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat

Bổ sung kali thioxyanat (2,37g, 24,4mmol) vào dung dịch của methyl 5-amino-2-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]benzoat (3,00g, 6,09mmol) trong axit axetic (70ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch của brom (1,27mg, 7,92mmol) trong axit axetic (35ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch thu được trong thời gian 20 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 36 giờ. Chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng

ethyl axetat (200ml). Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và hỗn hợp được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tạo huyền phù trong ethyl axetat (100ml), và huyền phù được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (2x100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cơ bản (dịch rửa giải: ethyl axetat), và dung dịch tạo thành được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-hexan (tỷ lệ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,78g, 88%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3,72 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,63 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz), 7,49 - 7,63 (7H, m), 7,67 (1H, s), 10,05 (1H, s).

(iv) Sản xuất methyl 2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat

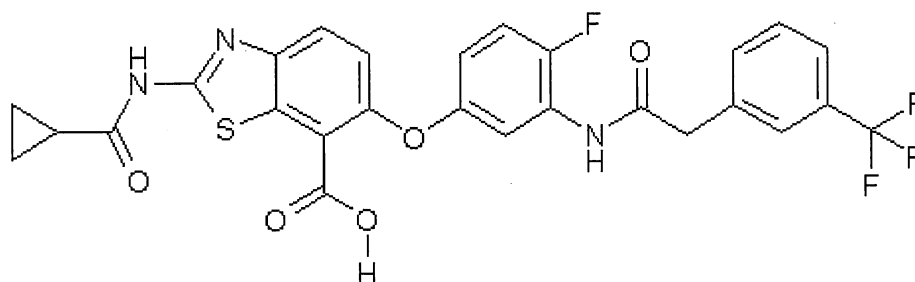
Bổ sung pyridin (770 μl , 9,62mmol) và xyclopropancarboxyl clorua (790 μl , 8,66mmol) vào dung dịch của methyl 2-amino-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (2,50mg, 4,81mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (80ml), lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (tỷ lệ ethyl axetat/n-hexan = từ 40/60 đến 80/20), và phần chứa sản phẩm đối tượng được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn màu vàng nhạt tạo thành được tái kết tinh ra khỏi ethyl axetat/n-hexan (tỷ lệ 3/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,25g, 80%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0,91 - 1,04 (4H, m), 1,93 - 2,10 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,71 (1H, dt, $J = 8,8, 3,5$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 10,6, 9,1$ Hz),

7,49 - 7,65 (4H, m), 7,67 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 10,09 (1H, s), 12,67 (1H, s).

Ví dụ 55

Sản xuất axit 2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-[4-flo-3-([3-(triflometyl)phenyl]axetyl)amino]phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylic



Bổ sung dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (1,05g, 25,7mmol) trong nước (8ml) vào dung dịch của metyl 2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-[4-flo-3-([3-(triflometyl)phenyl]axetyl)amino]phenoxy]-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (1,50g, 2,68mmol) được tạo ra trong ví dụ 54(iv) trong tetrahydrofuran (24ml)/metanol (8ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N, và dung môi hữu cơ được cho bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tập hợp bằng cách lọc, được rửa lặp lại bằng nước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,27g, 83%) là bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,77 - 1,13 (4H, m), 1,93 - 2,11 (1H, m), 3,84 (2H, s), 6,67 (1H, dt, J = 8,9, 3,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 10,6, 9,1 Hz), 7,48 - 7,64 (4H, m), 7,66 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,07 (1H, s), 12,61 (1H, s), 13,54 (1H, br s).

Ví dụ công thức chế phẩm 1

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất có thể được tạo ra, ví dụ, theo công thức chế phẩm sau.

1. Viên nang

(1) hợp chất của ví dụ 1	40mg
(2) lactoza	70mg
(3) xenluloza kết tinh	9mg
(4) magie stearat	1mg
1 viên nang	120mg

(1), (2), (3) và 1/2 của (4) được trộn kết hợp và được tạo hạt. Phần còn lại của (4) được bổ sung và tổng lượng được gắn kín trong viên nang gelatin.

2. Viên nén

(1) hợp chất của ví dụ 1	40mg
(2) lactoza	58mg
(3) tinh bột ngô	18mg
(4) xenluloza kết tinh	3,5mg
(5) magie stearat	0,5mg
1 viên nén	120mg

(1), (2), (3), 2/3 của (4) và 1/2 của (5) được trộn kết hợp và được tạo hạt. Phần còn lại của (4) và (5) được bổ sung vào phân hạt và hỗn hợp được ép thành viên nén.

Ví dụ công thức chế phẩm 2

Hợp chất (50mg) thu được trong ví dụ 1 được hòa tan trong nước cất tiệt theo được điển Nhật Bản (50ml), và nước cất tiệt theo được điển Nhật Bản được bổ sung để tạo ra tổng lượng là 100ml. Dung dịch này được lọc vô khuẩn. Dung dịch (1ml) được nạp vô khuẩn vào trong lọ thuốc tiêm, được gắn kín và làm khô lạnh.

Ví dụ thực nghiệm 1

Tách dòng gen BRAF người và điều chế baculovirut tái tổ hợp

Gen BRAF người được tách dòng bằng phương pháp PCR sử dụng thư viện ADN bổ

sung tinh hoàn người (Clontech) làm mẫu. Đoạn môi được sử dụng cho PCR được điều chế từ thông tin trình tự bazơ (mã truy cập ngân hàng gen: NM_004333) của gen BRAF bằng cách bổ sung trình tự bazơ mã hóa cho peptit Flag và trình tự nhận biết của enzym giới hạn vào vùng mã hóa vùng miền BRAF kinaza, sao cho protein chứa Flag đầu tận cùng N. Các trình tự bazơ đoạn môi được thể hiện dưới đây.

BRAF-U:

5'-

AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCTGCCTC
ATTACCTGGCT-3' (SEQ ID NO:1)

và

BRAF-L:

5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3' (SEQ ID NO:2)

Phản ứng PCR được thực hiện sử dụng Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Sản phẩm PCR tạo thành được điện di trên gel agarosa (1%), đoạn ADN khuếch đại bằng phương pháp PCR được thu hồi từ gel, và sau đó được cắt bằng các enzym giới hạn EcoRI và Sall. ADN xử lý bằng các enzym giới hạn được điện di trên gel agarosa (1%), và đoạn ADN tạo thành được thu hồi. Đoạn ADN thu hồi được thất với pFASTBAC1 plasmit (Invitrogen) được cắt bằng các enzym giới hạn EcoRI và Sall để thu được pFB-BRAF plasmit biểu hiện, và trình tự bazơ của đoạn xen vào được xác định. Ngoài ra, sự đột biến được đưa vào V600E sử dụng bộ dụng cụ đột biến điểm định vị thay đổi nhanh (Stratagene). Các trình tự bazơ của các đoạn môi để sử dụng được thể hiện dưới đây.

V600E-U:

5'-GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO:3)

và

V600E-L:

5'-CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO:4)

Plasmid thu được được xác định trình tự để xác định đột biến được đưa vào V600E. ADN được cắt bằng các enzym giới hạn EcoRI và Sall, ADN xử lý bằng các enzym giới hạn được điện di trên gel agarosa (1%), và đoạn ADN tạo thành được thu hồi. Đoạn ADN thu hồi được lắp với pFASTBAC1 plasmid (Invitrogen) được cắt bằng các enzym giới hạn EcoRI và Sall để thu được pFB-V600E plasmid biểu hiện.

Sử dụng hệ biểu hiện BAC-TO-BAC Baculovirus (Invitrogen), BAC-V600E virus gốc của baculovirus tái tổ hợp được tạo ra.

Ví dụ thực nghiệm 2

Điều chế protein BRAF (V600E)

Các tế bào SF-21 (Invitrogen) được gieo với mật độ 1×10^6 tế bào/ml vào môi trường Sf-900II SFM (1l, Invitrogen) chứa 10% huyết thanh thai bò (vết), 50mg/l Gentamixin (Invitrogen) và 0,1% Pluronic F-68 (Invitrogen), và tiến hành lắc môi trường nuôi cấy sử dụng bình thót cổ Erlenmeyer thể tích 2l ở nhiệt độ 27°C, 100 vòng/phút. Sau khi nuôi cấy trong thời gian 24 giờ, 13,4ml baculovirus tái tổ hợp BAC-V600E được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được nuôi cấy thêm trong thời gian 3 ngày. Môi trường nuôi cấy được ly tâm với tốc độ 2.000 vòng/phút trong thời gian 5 phút để thu được các tế bào nhiễm virus. Các tế bào nhiễm virus được rửa bằng nước muối đệm phosphat (Invitrogen), được ly tâm trong cùng điều kiện, và các tế bào được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Các tế bào bảo quản lạnh được giải đông trong nước đá, được tạo huyền phù trong dung dịch đệm A (dung dịch đệm Tris 50mM (30ml, pH = 7,4) chứa glycerol 20%, NaCl 0,15M) được bổ sung bằng chất ức chế Proteaza đầy đủ (Boehringer), và phá vỡ 3 lần bằng máy khuấy đồng hóa Polytron (Kinematica) với tốc độ 20.000 vòng/phút trong thời gian 30 giây. Môi trường đã phá vỡ được làm trong bằng cách ly tâm với tốc độ 40.000 vòng/phút trong

thời gian 30 phút và được lọc bằng thiết bị lọc 0,45µm. Dịch lọc được đưa qua cột đóng gói bằng Anti-FLAG M2 Affinity Gel (4mk, Sigma) ở tốc độ dòng khoảng 0,5ml/phút. Cột được rửa bằng dung dịch đệm A, và được rửa giải bằng dung dịch đệm A chứa 100µg/ml peptit FLAG (Sigma). Dung dịch đệm của phần cô này được thay đổi sử dụng cột NAP25 (Amersham Bioscience) được cân bằng nhờ dung dịch đệm A và các phân được bảo quản lạnh ở nhiệt độ -80°C.

Ví dụ thực nghiệm 3

Tách dòng gen GSTP1 người và tạo ra plasmit biểu hiện pGP1p

Gen GSTP1 người được tách dòng bằng phương pháp PCR sử dụng thư viện đa năng ADN bổ sung người sẵn sàng cho PCR (Clontech) làm mẫu. Đoạn môi được sử dụng cho PCR là

GSTP1UNHE:

5'-ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO: 5)

và

GSTP1LHIN:

5'-TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO: 6)

Phản ứng PCR được thực hiện sử dụng Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Sản phẩm PCR tạo thành được điện di trên gel agarosa (1%), đoạn ADN khuếch đại bằng phương pháp PCR được thu hồi từ gel, và sau đó được cắt bằng các enzym giới hạn NheI và HindIII. ADN xử lý bằng các enzym giới hạn được điện di trên gel agarosa (1%), và đoạn ADN tạo thành được thu hồi.

Đoạn ADN mà mã hóa cho vị trí nhận diện PreScission proteaza được điều chế bằng cách ủ các đoạn ADN tổng hợp,

PPINSU:

5'-AGCTTGGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 7)

và

PPINSL:

5'-GATCCCAGGGGCCCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

Các đoạn ADN, mã hóa cho hGSTP1 và vị trí nhận diện PreScission proteaza, được thắt với plasmid pcDNA3,1 được cắt bằng các enzym giới hạn NheI và BamHI để thu được vector biểu hiện pGP1p.

Ví dụ thực nghiệm 4

Tách dòng gen MEK1 người (K96R) và tạo ra plasmid biểu hiện GSTP1-MEK1 (K96R)

Gen MEK1 người được tách dòng bằng phương pháp PCR sử dụng thư viện ADN bổ sung phổi người (Clontech) làm mẫu. Đoạn mồi sử dụng cho PCR được tạo ra từ thông tin trình tự bazơ (mã truy cập ngân hàng gen: NM_002755) của gen MEK1. Các trình tự bazơ đoạn mồi được thể hiện dưới đây.

MEK1-U:

5'-AAAAGTCGACATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3' (SEQ ID NO: 9)

và

MEK1-L:

5'-TTTTGCGGCCGCAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ ID NO: 10)

Phản ứng PCR được thực hiện sử dụng Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Sản phẩm PCR tạo thành được điện di trên gel agarosa (1%), đoạn ADN khuếch đại bằng phương pháp PCR được thu hồi từ gel, và sau đó được cắt bằng các enzym giới hạn SalI và NotI. ADN xử lý bằng các enzym giới hạn được điện di trên gel agarosa (1%), và đoạn ADN tạo thành được thu

hồi. Đoạn ADN thu hồi được thất với plasmit pGEX6P-3 (GE healthcare) được cắt bằng các enzym giới hạn Sall và NotI để thu được plasmit biểu hiện pGEX6p-MEK1, và trình tự bazơ của đoạn xen vào được xác định. Ngoài ra, sự đột biến được đưa vào K96R sử dụng bộ dụng cụ đột biến điểm định vị thay đổi nhanh (Stratagene) để thu được plasmit biểu hiện pGEX6P-MEK1 (K96R).

pGEX6P-MEK1 (K96R) được cắt bằng các enzym giới hạn BamHI và NotI. ADN xử lý bằng các enzym giới hạn được điện di trên gel agarosa (1%), và đoạn ADN mã hóa cho MEK1 (K96R) được thu hồi. Đoạn ADN thu hồi được thất với plasmit pGP1p được cắt bằng các enzym giới hạn BamHI và NotI để thu được plasmit biểu hiện pGP1p-MEK1 (K96R).

Ví dụ thực nghiệm 5

Tạo ra GSTP1-MEK1 (K96R)

Sự biểu hiện của MEK1 đánh dấu GSTP1 (K96R) được thực hiện bằng hệ biểu hiện FreeStyle 293 (Invitrogen). Các tế bào FreeStyle 293-F được gieo vào 1140ml môi trường biểu hiện FreeStyle 293 với mật độ $1,1 \times 10^6$ tế bào/ml. 1730 μ l của 293fectin được pha loãng bằng 43ml môi trường Opti-MEM I, được kết hợp với 1300 μ g của plasmit biểu hiện pGP1p-MEK1 (K96R) được pha loãng bằng 43ml môi trường Opti-MEM I, được để yên trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được bổ sung vào các tế bào FreeStyle 293-F. Sau khi lắc môi trường nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C, dưới điều kiện 8% khí CO₂ và với tốc độ 125 vòng/phút trong thời gian 3 ngày, các tế bào được thu hồi và được phá vỡ hai lần bằng thiết bị khuấy đồng hóa Polytron (Kinematica) với tốc độ 20.000 vòng/phút trong thời gian 20 giây sau khi bổ sung 80ml dung dịch đệm huyền phù (HEPES 50mmol/l (pH = 8), NaCl 100mmol/l, EDTA 1mmol/l, Natri Orthovanadat 1mmol/l, Glyxerol 10% (thể tích/thể tích), chất ức chế Proteaza đầy đủ (Roche)) vào đó. Dung dịch đã phá vỡ được ly tâm với tốc độ 500g trong thời gian 10 phút, lớp nổi trên mặt được ly tâm thêm với tốc độ 100.000g trong thời gian 60 phút, và lớp nổi

trên mặt được nạp lên cột Glutathione Sepharose 4B (GE Healthcare, 2cm x 5 cm, 15,7ml). Cột được rửa bằng HEPES 50mmol/l (pH = 7,5), NaCl 0,1mol/l, DTT 1mmol/L, EDTA 1mM, Glyxerol 10% (thể tích/thể tích), và được rửa giải bằng Tris-HCl 0,1mol/l, DTT 1mmol/L, Glyxerol 10% (thể tích/thể tích), 10mmol/l glutathion. Dung dịch rửa giải được cô thành 5ml bằng Vivaspin 20-10K (GE Healthcare), và được nạp lên cột HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) được cân bằng nhờ HEPES 50mmol/l (pH = 7,5), NaCl 0,1mol/l, DTT 1mmol/l, Glyxerol 10% (thể tích/thể tích). Các phân chứa GSTP1-MEK1 (K96R) được cô bằng Vivaspin 20-10K. Nồng độ protein được xác định bằng bộ dụng cụ thử nghiệm protein BCA (Pierce).

Ví dụ thử nghiệm 1

Xác định hoạt tính ức chế BRAF (V600E) kinaza

Hợp chất thử nghiệm (2,5 μ l) hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) được bổ sung vào 37,5 μ l dung dịch phản ứng (HEPES 25mM (pH = 7,5), magie axetat 10mM, dithiotreitol 1mM) chứa 30ng enzym BRAF (V600E) và 250ng protein tái tổ hợp GSTP1-MEK1 (K96R) được điều chế sử dụng hệ biểu hiện FreeStyle 293 (Invitrogen), và hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. 10 μ l dung dịch ATP (ATP 2,5 μ M, 0,1 μ Ci [γ - 32 P]ATP) được bổ sung vào hỗn hợp tạo thành, và hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 50ml axit tricloaxetic 20% làm lạnh bằng nước đá (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được để ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 30 phút, và phần có kết tủa trong axit được chuyển sang tấm lọc GF/C (Millipore Corporation) sử dụng bộ thu hoạch tế bào (PerkinElmer). Đĩa được làm khô ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 60 phút, và 40ml MicroScinti 0 (PerkinElmer) được bổ sung vào đó. Hoạt tính phóng xạ được xác định sử dụng dụng cụ TopCount (PerkinElmer). Tỷ lệ ức chế kinaza (%) của hợp chất thử nghiệm được tính toán theo công thức

sau:

Tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - (\text{số hợp chất thử nghiệm} - \text{dung dịch trống}) / (\text{dung dịch đối chứng} - \text{dung dịch trống})) \times 100$

Số dung dịch được phản ứng không cần bổ sung hợp chất được sử dụng làm “đối chứng”, và số dung dịch không có hợp chất và enzym được sử dụng làm “dung dịch trống”.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 1. Kết quả chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế ức chế mạnh hoạt tính của BRAF (V600E) kinase.

Bảng 1

Số ví dụ	Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ 1,0 μ M
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

Ví dụ thử nghiệm 2

Hoạt tính ức chế MEK phosphoryl hóa nội bào tế bào ung thư kết tràng HT-29 in vitro

500 μ l huyền phù tế bào của tế bào ung thư kết tràng người HT-29 (mua từ American Type Culture Collection (ATCC)) được đặt vào đĩa trong một đĩa 48 lỗ (100.000 tế bào/lỗ), và các tế bào được nuôi cấy qua đêm ở nhiệt độ 37°C với sự có mặt của 5% CO₂, được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm (250 μ l/lỗ) pha loãng bằng một loạt dung dịch pha loãng gấp 3 lần và được nuôi cấy trong thời gian 2 giờ. Sau thời gian 2 giờ, môi trường nuôi cấy chứa hợp chất thử nghiệm được loại bỏ, và các tế bào được dung giải bằng dung dịch đệm mẫu SDS (100 μ l/lỗ) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 5 phút. Sau đó, các tế bào dung giải bằng dung

dịch đệm mẫu SDS được cho tiến hành áp dụng phương pháp SDS-PAGE, và protein được chuyển lên màng Sequi-Blot™ PVDF Membrane (Bio-Rad) bằng phương pháp lai thấm protein. Màng PDVF được phóng bế bằng dung dịch Block-Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd) được hòa tan trong dung dịch nước muối đệm phosphat (MP Biochemicals) tới 5% trọng lượng/thể tích, và được cho phản ứng qua đêm với kháng MEK1/2 phosphoryl hóa (Ser217/221) (truyền tín hiệu tế bào #9121) được pha loãng 1000 lần bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa Block-Ace 0,4%. Màng được rửa bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa Tween 20 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ với kháng thể đa dòng IgG thử đánh dấu bằng HRP (truyền tín hiệu tế bào #7074) pha loãng 1000 lần bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa Block-Ace 0,4%. Màng được rửa theo cách tương tự như nêu trên, phổ huỳnh quang hóa học của protein MEK1/2 phosphoryl hóa được đánh dấu bằng kháng thể, được gây ra bằng chất phản ứng phát hiện ưu thế ECL (Amersham bioscience), được phát hiện bằng thiết bị phân tích hình ảnh huỳnh quang LAS-1000 (FUJIFILM Corporation). Lấy phổ huỳnh quang của nhóm đối chứng không có hợp chất thử nghiệm là 100%, nồng độ (giá trị IC₅₀) của hợp chất cần thiết để ức chế phổ huỳnh quang dư còn 50% của nhóm đối chứng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong bảng 2. Ngoài ra, tỷ lệ ức chế phosphoryl hóa protein MEK1/2 (%) của hợp chất thử nghiệm tại nồng độ hợp chất là 0,5μM được tính toán theo công thức sau. Kết quả được thể hiện trong bảng 2 -B.

Tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - (\text{phổ huỳnh quang của hợp chất thử nghiệm} - \text{dung dịch trống}) / (\text{phổ huỳnh quang của nhóm đối chứng} - \text{dung dịch trống})) \times 100$

Từ những kết quả này, rõ ràng là, hợp chất theo sáng chế ức chế mạnh sự phosphoryl hóa MEK.

Bảng 2

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
3	<300
22	<300
32	<300
49	<300
53	<300
54	<300

Bảng 2-B

Ví dụ số	Tỷ lệ ức chế (%) tại nồng độ 0,5µM
3	86
22	83
32	83
49	63
53	79
54	100

Ví dụ thử nghiệm 3

Hoạt tính ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư kết tràng HT-29 in vitro

100µl huyền phù tế bào (3.000 tế bào/lỗ) của tế bào ung thư kết tràng người HT-29 (mua từ ATCC) được đặt vào đĩa 96 lỗ, và các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C với sự có mặt của 5% CO₂. Ngày tiếp theo, 100µl môi trường nuôi cấy chứa mỗi một hợp chất thử nghiệm pha loãng bằng dung dịch pha loãng gấp 2 lần được bổ sung vào đó, và các tế bào được nuôi cấy trong thời gian 3 ngày. Môi trường nuôi cấy chứa hợp chất thử nghiệm được loại bỏ, và các tế bào được rửa bằng dung dịch nước muối đệm phosphat (MP Biochemicals). Dung dịch axit tricloacetic 50% được bổ sung tới nồng độ cuối cùng là 10% (thể tích/thể tích), và hỗn hợp được để yên qua đêm ở nhiệt độ 4°C, bằng cách đó các tế bào được cố định lên đĩa. Sau đó, dung dịch chất màu SRB 0,4% (trọng lượng/thể tích) (được hòa tan trong axit axetic 1%) được bổ sung với

lượng 50µl/lỗ, bằng cách đổ protein tế bào được cố định và được nhuộm (Skehan et al., Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, pp. 1107-1112, 1990). Các tế bào được rửa 3 lần bằng dung dịch axit axetic 1% (200µl/lỗ), và 100µl dung dịch chiết (dung dịch đệm Tris 10mM) được bổ sung để chiết chất màu. Hệ số hấp thụ tại bước sóng hấp thụ 550nm được xác định, và số lượng tế bào được xác định là lượng protein. Lấy lượng protein của nhóm đối chứng không có dung dịch hợp chất thử nghiệm là 100%, tỷ lệ của lượng protein dư của mỗi một nhóm xử lý được xác định và nồng độ của hợp chất cần thiết để ngăn chặn lượng tế bào dư xuống 50% của nhóm đối chứng (giá trị IC₅₀) được tính toán. Kết quả được thể hiện trong bảng 3. Ngoài ra, tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào (%) của hợp chất thử nghiệm tại nồng độ hợp chất 10µM được tính toán theo công thức sau. Kết quả được thể hiện trong bảng 3 -B.

Tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - (\text{hệ số hấp thụ của hợp chất thử nghiệm} - \text{dung dịch trống}) / (\text{hệ số hấp thụ của nhóm đối chứng} - \text{dung dịch trống})) \times 100$

Từ những kết quả này, rõ ràng là, hợp chất theo sáng chế ngăn chặn mạnh mẽ sự tăng sinh của các tế bào ung thư kết tràng.

Bảng 3

Ví dụ số IC₅₀ (nM)

37 <500

43 <500

44 <500

50 <500

Bảng 3-B

Ví dụ số Tỷ lệ ức chế (%) tại nồng độ 10 μ M

37	93
43	100
44	93
50	91

Ví dụ thử nghiệm 4

Hoạt tính ức chế ERK phosphoryl hóa nội bào ở chuột bị ung thư tế bào u hắc sắc tố ác tính A-375

Tế bào u hắc sắc tố ác tính người A-375 (mua từ ATCC) được cấy vào chuột không lông 5 tuần tuổi (chuột cái F344/N Jcl-mu/mu (CLEA Japan, Inc.)) với mật độ $1,0 \times 10^7$ tế bào bằng cách tiêm dưới da. Sau thời gian từ 2 đến 5 tuần tính từ khi cấy, hợp chất thử nghiệm hòa tan trong 5% DMSO, 10% Cremophor, 20% PEG-400 và 65% nước cất được sử dụng theo đường uống cho chuột có khối u ghép với thể tích khối u từ 200 đến 800mm³ với liều lượng 25mg/kg thể trọng. Sau thời gian 4 giờ từ khi sử dụng hợp chất thử nghiệm, khối u được thu thập dưới điều kiện gây mê và khối u được đồng nhất hóa trong dung dịch đệm RIPA (1% NP-40, 0,5% natri deoxycholat, 1% SDS, 97,5% DPBS (GIBCO) có bộ dung dịch hỗn hợp chất ức chế Proteaza 3 (calbiochem) và bộ dung dịch hỗn hợp chất ức chế Phosphatase 2 (Sigma)). Protein trong dung dịch dung giải khối u được xác định sử dụng bộ dụng cụ thử nghiệm BCA Protein (Thermo), và lượng protein trong dung dịch dung giải khối u được hiệu chỉnh tới 1,25 μ g/ μ l. Dung dịch đệm mẫu 2 $\times$ SDS được bổ sung vào dung dịch protein nêu trên và hỗn hợp được xử lý ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 5 phút.

Sau đó, phương pháp SDS-PAGE được thực hiện và protein được chuyển lên màng Sequi-BlotTM PVDF Membrane (Bio-Rad) bằng phương pháp lai thấm protein. Màng được phong bế bằng dung dịch 5% (trọng lượng/thể tích) Block-Ace hòa tan trong dung dịch nước

muối đệm phosphat và được cho phản ứng qua đêm với kháng ERK1/2 phosphoryl hóa (Thr202/Tyr204) (truyền tin tế bào #9101) pha loãng 1000 lần bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa 0,4% (trọng lượng/thể tích) Block-Ace. Màng được rửa bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa Tween20 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), và được phản ứng với kháng thể đa dòng IgG thỏ đánh dấu bằng HRP (truyền tin tế bào #7074) pha loãng 1000 lần bằng dung dịch nước muối đệm phosphat chứa 0,4% Block-Ace trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Màng được rửa theo cách tương tự như nêu trên, và protein ERK1/2 phosphoryl hóa đánh dấu bằng kháng thể phát phổ huỳnh quang theo cách hóa học sử dụng chất phản ứng phát hiện ưu tiên ECL (Amersham Biosciences), và được phát hiện bằng thiết bị phân tích hình ảnh huỳnh quang LAS-1000 (Fuji Film). Tỷ lệ ức chế protein ERK1/2 phosphoryl hóa (%) của hợp chất thử nghiệm được tính toán theo công thức sau. Kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - (\text{phổ huỳnh quang của hợp chất thử nghiệm} - \text{dung dịch trống}) / (\text{phổ huỳnh quang của nhóm đối chứng} - \text{dung dịch trống})) \times 100$

Từ những kết quả này, rõ ràng là, hợp chất theo sáng chế ức chế mạnh ERK phosphoryl hóa *in vivo*.

Bảng 4

Ví dụ số	Tỷ lệ ức chế (%)
3	71
50	76
53	88

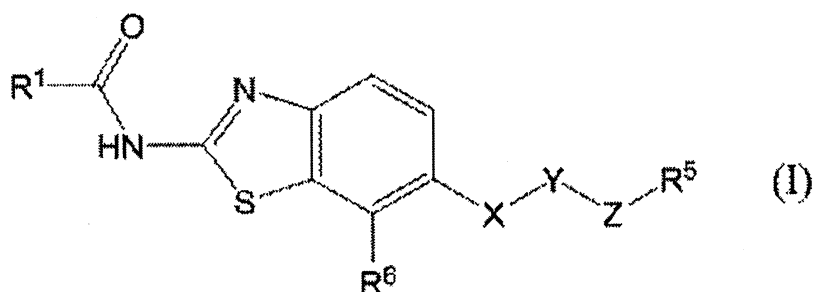
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế mạnh đối với Raf. Do đó, thuốc hữu dụng trong lâm sàng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan với Raf (ví dụ, ung thư

v.v.) có thể được tạo ra. Ngoài ra, vì hợp chất theo sáng chế cũng tuyệt vời về hiệu quả, dược động học, tính hòa tan, khả năng tương tác với các dược phẩm khác, độ an toàn và tính ổn định, nên các hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm thuốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:

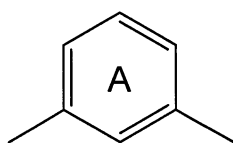


trong đó:

R¹ là metyl hoặc xyclopropyl;

X là -O-;

Y là:



trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;

Z là nhóm có công thức:

(1) -NHCO-;

(2) -NHCO-W^{1b} - trong đó W^{1b} là -CH₂- hoặc -CH(CH₃)₂-;

(3) -NHCONH-;

hoặc

(4) -CONH-

R⁵ là phenyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(a) nguyên tử halogen,

(b) C₁₋₆ alkyl tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) xyano; và

(c) C₁₋₆ alkoxy tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, và

R⁶ là nhóm xyano,

hoặc muối của nó.

2. 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid, hoặc muối của nó.

3. 2-clo-N-[3-({7-xyano-2-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}oxy)phenyl]-3-(1-xyano-1-metyletyl)benzamid.

4. N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của nó.

5. N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[4-(triflometyl)phenyl]carbonyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

6. N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của nó.

7. N-{7-xyano-6-[3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

8. N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid, hoặc muối của nó.

9. N-{7-xyano-6-[4-flo-3-({[3-(triflometyl)phenyl]axetyl}amino)phenoxy]-1,3-benzothiazol-2-yl}xyclopropanecarboxamid.

10. N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanamid, hoặc muối của nó.

11. N-(3-{[2-(axetylamin)-7-xyano-1,3-benzothiazol-6-yl]oxy}phenyl)-2-(3-

bromophenyl)-2-metylpropanamit.

12. N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamit, hoặc muối của nó.

13. N-{6-[3-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl}axetamit.

14. N-[6-(3-{{[4-tert-butylphenyl]carbamoyl}amino}phenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit, hoặc muối của nó.

15. N-[6-(3-{{[4-tert-butylphenyl]carbamoyl}amino}phenoxy)-7-xyano-1,3-benzothiazol-2-yl]axetamit.

16. Thuốc chứa hợp chất theo điểm 1.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> HỢP CHẤT BENZOTHAZOL DÙNG LÀM THUỐC CHỐNG UNG THƯ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 091469

<150> JP 2008-307581

<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256

<151> 2009-05-25

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 64

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen BRAF người

<400> 1

aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60

ggct

64

<210> 2

<211> 35

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen BRAF người

<400> 2

aaaagtcgac tcagtggaca ggaaacgcac catat

35

<210> 3

<211> 29

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen BRAF người

<400> 3

ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag

29

<210> 4

<211> 29

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen BRAF người

<400> 4

ctccatcgag atttctctgt agctagacc

29

<210> 5

<211> 31

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen GSTP1 người

<400> 5

atatgctagc accatgccgc cctacaccgt g

31

<210> 6

<211> 32

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn môi để tách dòng gen GSTP1 người

<400> 6

tataaagctt ctgtttcccg ttgccattga tg

32

<210> 7

<211> 42

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> ADN tổng hợp của vị trí nhận diện PreScission proteaza

<400> 7

agcttggagg tggactggaa gttctgtcc agggggcccct gg

42

<210> 8

<211> 42

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> ADN tổng hợp của vị trí nhận diện PreScission proteaza

<400> 8

gatcccaggg gccctggaa cagaacttc agtcacctc ca

42

<210> 9

<211> 38

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi để tách dòng gen MEK1 (K96R) người

<400> 9

aaaagtcgac atgccaaga agaagccgac gcccatcc

38

<210> 10

<211> 37

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn mồi để tách dòng gen MEK1 (K96R) người

<400> 10

tttgcggcc gcaggggact cgctcttgt tgcttcc

37