

CHẤT CHỦ VẬN STING

Dẫn chiếu các đơn sáng chế liên quan

Đơn sáng chế này hưởng quyền lợi từ Đơn đăng ký sáng chế Hàn Quốc số 10-2022-0147897, nộp đơn ngày 08 tháng 11 năm 2022, nội dung được tích hợp vào bản mô tả qua dẫn chiếu toàn bộ.

Bối cảnh kỹ thuật của sáng chế

Bộ kích hoạt gen interferon (STING) là một protein có khối lượng phân tử thấp, hiện đang thu hút sự quan tâm như một mục tiêu trong các liệu pháp điều trị ung thư. STING là một protein thích ứng trong con đường cGAS (cyclic GMP-AMP synthase)-STING, đây là một con đường nhận diện có khả năng khởi phát hoạt hóa interferon loại I (IFN loại I) và các cytokine gây viêm khác, từ đó khởi phát đáp ứng miễn dịch chống virus và khối u (Chen, Q. et al. Regulation và function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. Nat. Immunol. 2016, 17, 1142–1149; Woo, S.R. et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. Immunity 2014, 41, 830–842). Ngoài ra, STING còn kích hoạt phân tử trung gian truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã STAT6 và yếu tố phiên mã điều hòa interferon 3 (IRF3) thông qua kinase TANK-binding kinase 1 (TBK1) trong các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và chống virus (Burdette DL, Vance RE, STING và the innate immune response to nucleic acids in the cytosol, 2013, Nature Immunology. 14 (1): 19–26). Các chất chủ vận STING cũng có thể khởi phát thể hiện cytokine, dẫn đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh qua trung gian tế bào T, từ đó ức chế sự phát triển của tế bào ung thư. Tuy nhiên, việc phân phối toàn thân các chất chủ vận STING có thể gây ra tình trạng viêm lan rộng.

Nhiều chất chủ vận STING đã được thử nghiệm trong môi trường tiền lâm sàng và lâm sàng. Nhiều loại chất chủ vận đang được phát triển theo các chiến lược khác nhau dưới dạng các hợp chất CDN (dinucleotide vòng) như ADU-S100, BI-STING, GSK532, JNJ-4412, SB11285, MK-1454, TAK676,...; vectơ vi khuẩn (SYNB1891, STACT-TREX-1); các hợp chất không phải dinucleotide vòng (non-CDN) như ALG-031048, JNJ-6196, MK-2118, MSA-1, MSA-2, CRD-5500,...; vắc xin nano (PC7A NP, cGAMP-NP,...); và ADC (XMT-2056, TAK500,...).

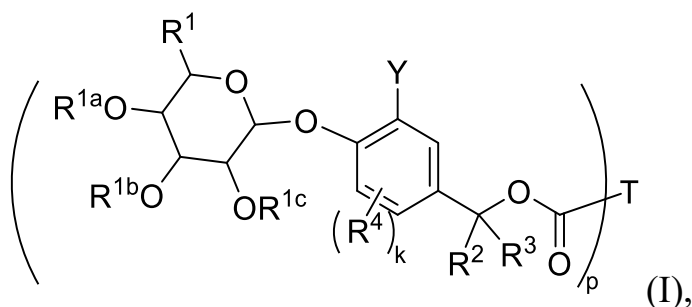
Hợp chất tiền lâm sàng được sử dụng rộng rãi nhất, DMXAA (tác nhân phá hủy mạch máu), đã từng được sử dụng trong lâm sàng kết hợp với paclitaxel và carboplatin, nhưng hiệu quả điều trị không được chứng minh ở giai đoạn 3. Ngoài ra, ADU-S100 – chất chủ vận STING đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng – đã bị đình chỉ vào năm 2020.

Các ví dụ về các chất chủ vận STING đã được bộc lộ, chẳng hạn như trong WO2021/014365 (một hợp chất vòng lớn hoạt động như chất chủ vận STING), US2021/0139473 (một hợp chất dị vòng có chứa nhóm amit hoạt động như chất điều biến protein), US2022/0073509 (một hợp chất dị vòng hoạt hóa STING), và KR 2022-0024467 (một chất chủ vận STING chứa dị vòng), mà toàn bộ nội dung của từng tài liệu trên được tích hợp vào văn bản này qua dẫn chiếu.

Tuy nhiên, các chất chủ vận STING hiện có dường như chỉ thể hiện khả dụng sinh học hạn chế và yêu cầu phải được đưa trực tiếp vào khối u do hiện tượng hoạt hóa quá mức thể hiện cytokine, hoặc phải được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác. Do đó, vẫn còn nhu cầu phát triển các chất chủ vận STING có hiệu quả điều trị.

Tóm tắt sáng chế

Trong một số khía cạnh nhất định, sáng chế này liên quan đến các hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu trúc (I), và các muối có thể chấp nhận về mặt dược phẩm của chúng.



Trong đó:

T là một phân đoạn cấu trúc chứa chất chủ vận Bộ kích hoạt gen Interferon (STING agonist),

p bằng 1 hoặc 2,

mỗi R^1 độc lập là CH_2OR^{11} hoặc $COOR^{12}$,
 mỗi R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , và R^{11} độc lập là H hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl,
 mỗi trường hợp của R^{12} độc lập là H hoặc nhóm bảo vệ carboxyl,
 mỗi R^2 và R^3 độc lập là H hoặc alkyl, hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử carbon mà chúng gắn vào tạo thành một cycloalkyl,
 mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, alkyl, CN, và NO_2 ,
 mỗi k độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3,
 mỗi Y độc lập được chọn từ H, $-C(O)NHL^uU$, $C(O)NR'(L^uU)$, $-C(O)N(L^uU)_2$, và $C(O)OH$,
 mỗi Lu là một liên kết thứ nhất,
 mỗi U độc lập được chọn từ H, alkyl, amino, azido, acetylenyl, alkylamino, heterocyclyl, alkoxy, $-COOH$, $-P(O)(OH)_2$, $-OH$, $-DBCO$, và một saccharide (đường),
 mỗi R' độc lập được chọn từ alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, mono- hoặc di-alkylamino, heteroaryl, và aryl.

Trong một vài khía cạnh, sáng chế này liên quan đến các chế phẩm dược bao gồm một hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như hợp chất có công thức (I), hoặc một muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, cùng với một tá dược được được học chấp nhận.

Trong một vài khía cạnh, sáng chế này liên quan đến một phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh có cơ chế liên quan đến bộ kích hoạt gen interferon (STING) ở một đối tượng cần được điều trị, bằng cách đưa vào cơ thể đối tượng đó một hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như hợp chất có công thức (I), hoặc một muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, hoặc một chế phẩm dược theo sáng chế.

Ở một số khía cạnh, sáng chế này liên quan đến một phương pháp kích thích đáp ứng miễn dịch ở một đối tượng cần thiết, bằng cách đưa vào cơ thể đối tượng đó một hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như hợp chất có công thức (I), hoặc một muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, hoặc một chế phẩm dược theo sáng chế.

Ở một số khía cạnh, sáng chế này liên quan đến một phương pháp điều hòa hoạt tính của protein thích ứng STING, bao gồm việc cho protein thích ứng STING

tiếp xúc với một hợp chất được mô tả trong sáng chế này, chẳng hạn như hợp chất có công thức (I), hoặc muối được chấp nhận của hợp chất đó, hoặc một chế phẩm được chứa hợp chất đó.

Mô tả Hình vẽ

HÌNH 1A: hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 214, 221 và 230) kích thích sản xuất cytokine (CXCL-10 ở người).

HÌNH 1B: hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 214, 221 và 230) kích thích sản xuất cytokine (IFN γ ở người)

HÌNH 2A: Tế bào u MDA-MB-468 được xử lý bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313).

HÌNH 2B: Tế bào u BxPC3 được xử lý bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313).

HÌNH 3A: Tăng thể hiện phân tử đồng kích thích CD86 khi tế bào THP-1 được xử lý bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313).

HÌNH 3B: Tăng thể hiện phân tử MHC lớp II HLA-DR khi tế bào THP-1 được xử lý bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313).

HÌNH 4A: Hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 277) làm tăng thể hiện CD69 trên tế bào T CD8 $^{+}$.

HÌNH 4B: Hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 277) làm tăng thể hiện CD69 trên tế bào NK.

HÌNH 5A: Hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 344 và 361) thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào T CD8 $^{+}$ đã được kích hoạt.

HÌNH 5B: Hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 344 và 361) thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào NK đã được kích hoạt.

HÌNH 6A: Biểu đồ thể hiện được động học trong huyết tương ở chuột Balb/C chưa qua xử lý sau khi dùng một liều đơn hợp chất chủ vận STING (hợp chất 221).

HÌNH 6B: Biểu đồ thể hiện được động học huyết tương ở chuột Balb/C chưa qua xử lý sau khi dùng một liều đơn hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 277).

HÌNH 6C: Biểu đồ thể hiện được động học huyết tương ở chuột Balb/C chưa qua xử lý sau khi dùng một liều đơn hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 281).

HÌNH 6D: Biểu đồ thể hiện được động học huyết tương ở chuột Balb/C chưa qua xử lý sau khi dùng một liều đơn hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274), so sánh với hợp chất đối chứng #1 và #2.

HÌNH 7A: Thể tích khối u (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 214 và 221) trong mô hình chuột đồng huyết CT26. Khi thể tích khối u đạt 70 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều $1,5 \text{ mg/kg}$ mỗi 3 hoặc 4 ngày (tổng cộng ba lần).

HÌNH 7B: Trọng lượng cơ thể (%) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 214 và 221). Khi thể tích khối u đạt 70 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều $1,5 \text{ mg/kg}$ mỗi 3 hoặc 4 ngày (tổng cộng ba lần).

HÌNH 8: Thể tích khối u (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274) trong mô hình chuột CT26 với các liều khác nhau.

HÌNH 9: Thể tích khối u (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 281) so với hợp chất đối chứng #1 trong mô hình chuột đồng huyết CT26. Khi thể tích khối u đạt 55 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều $0,5 \text{ mg/kg}$ một lần mỗi tuần trong ba tuần. So sánh với hợp chất đối chứng #1, sự phát triển trung bình của khối u theo thời gian được theo dõi.

HÌNH 10A: Thể tích khối u (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274, 313, 344 và 396) so với hợp chất đối chứng #3 trong mô hình chuột đồng huyết CT26. Khi thể tích khối u đạt 80 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều $0,3 \text{ mg/kg}$ một lần mỗi tuần trong 3 tuần. So sánh với hợp chất đối chứng #3, sự phát triển khối u theo thời gian được theo dõi.

HÌNH 10B: Trọng lượng cơ thể (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274, 313, 344 và 396) so với hợp chất đối chứng #3 trong mô hình chuột đồng huyết CT26. Khi thể tích khối u đạt 80 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều $0,3 \text{ mg/kg}$ một lần mỗi tuần trong 3 tuần. So sánh với hợp chất đối chứng #3, trọng lượng cơ thể theo thời gian được theo dõi.

HÌNH 11: Thể tích khối u (mm^3) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 313) so với hợp chất đối chứng #1 và #2 trong mô hình chuột đồng huyết EMT6. Khi thể tích khối u đạt 100 mm^3 , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch

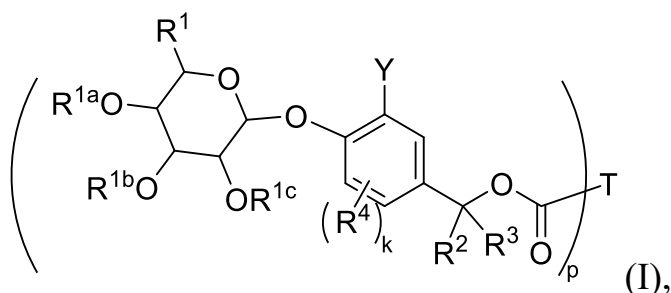
với liều 0,125 mg/kg một lần mỗi tuần trong ba tuần. So sánh với hợp chất đối chứng #1 và #2, sự phát triển trung bình của khối u theo thời gian được theo dõi.

HÌNH 12A: Thể tích khối u (mm³) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313) với các liều khác nhau trong mô hình EMT6.

HÌNH 12B: Trọng lượng cơ thể (%) sau khi điều trị bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313) với các liều khác nhau trong mô hình EMT6.

Detailed Description

Trong một vài khía cạnh, sáng chế này liên quan đến các hợp chất được thể hiện qua công thức (I), và muối được chấp nhận về mặt dược phẩm của chúng:



Trong đó:

T là một nhóm cấu trúc đặc trưng chứa chất chủ vận của bộ kích hoạt gen interferon (STING),

P bằng 1 hoặc 2,

Mỗi R¹ độc lập là CH₂OR¹¹ hoặc COOR¹²,

mỗi R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} và R¹¹ độc lập là H hoặc một nhóm bảo vệ hydroxyl,

mỗi R¹² độc lập là H hoặc một nhóm bảo vệ carboxyl,

mỗi R² và R³ độc lập là H hoặc alkyl, hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử carbon mà chúng liên kết tạo thành một vòng cycloalkyl,

mỗi R⁴ độc lập được chọn từ halogen, alkyl, CN và NO₂,

mỗi k độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3,

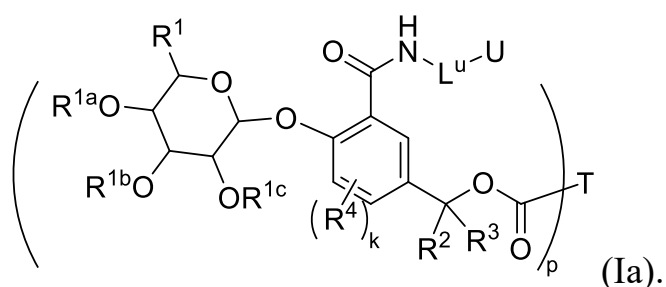
mỗi Y độc lập được chọn từ H, $-C(O)NHL^uU$, $-C(O)NR'(L^uU)$, $-C(O)N(L^uU)_2$ và $-C(O)OH$,

mỗi L^u là một liên kết thứ nhất,

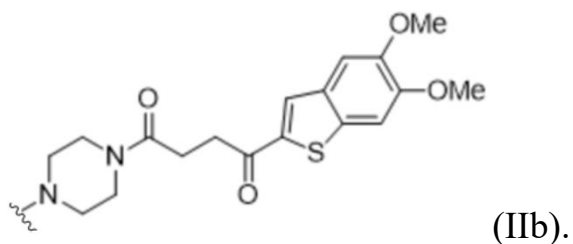
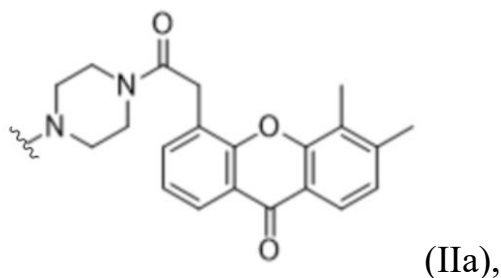
mỗi U độc lập được chọn từ H, alkyl, amino, azido, acetylenyl, alkylamino, heterocyclyl, alkoxy, $-COOH$, $-P(O)(OH)_2$, $-OH$, $-DBCO$ và một saccharide, và

mỗi R' độc lập được chọn từ alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, mono- hoặc di-alkylamino, heteroaryl và aryl.

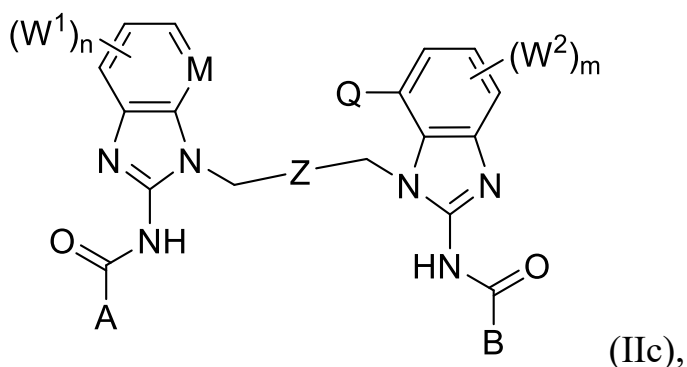
Trong một số phương án, hợp chất của công thức (I) là hợp chất của công thức (Ia):



Trong một số phương án, p bằng 1 và T là một nhóm cấu trúc đặc trưng, được thể hiện bằng một trong những công thức sau:



Trong một số phương án, T là một nhóm cấu trúc đặc trưng được thể hiện bởi công thức (IIc):



Trong đó:

T được liên kết với đoạn $-C(O)OCR^2R^3-$ trong công thức (I) thông qua W^1 , W^2 , A, B hoặc L^2 ,

M là N, $C(X^aR^a)$ hoặc $C(X^bL^1L^2)$,

Q là $-X^aR^a$ hoặc $-X^bL^2L^2-$,

mỗi W^1 và W^2 độc lập được chọn từ alkyl, amino, amido, axit carboxylic, este và hydrazido, ví dụ: $-C(O)NH$ -alkyl-N(alkyl)- hoặc $-C(O)NH$ -N(alkyl)-;

n và m độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B độc lập là aryl hoặc heteroaryl,

X^a và X^b độc lập được chọn từ CH_2 , NH, O và S.

R^a được chọn từ: hydro (H), alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkyl, $-(alkylene)carboxylic$ axit, $-(alkylene)guanidino$, $-(alkylene)NHC(O)CH_2guanidino$, $-(alkylene)O(alkylene)guanidino$ và $O(alkylene)guanidino$.

L^1 được chọn từ: alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene.

L^2 là một liên kết (bond), hoặc một nhóm nối (linker moiety) liên kết với L^1 và bao gồm một nguyên tử nitơ được liên kết với đoạn $-C(O)O(CR_2R_3)-$ của hợp chất có công thức cấu trúc (I). Bất kỳ nhóm nối phù hợp nào cũng có thể được sử dụng.

Trong một số phương án thực hiện, Q là $-X^aR^a$.

Trong một số phương án thực hiện, M là $C(X^aR^a)$.

Trong một số phương án thực hiện, Q là $-X^aR^a$ hoặc M là $C(X^aR^a)$.

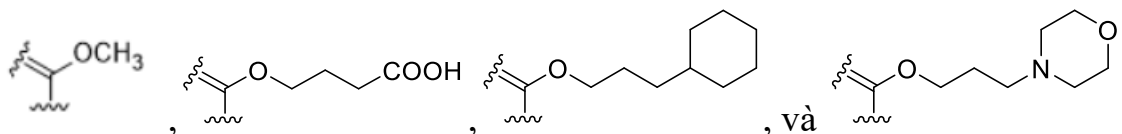
Trong một số phương án thực hiện, X^a là O.

Trong một số phương án thực hiện, R^a được chọn từ alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl, $-(alkylene)carboxylic$ axit và $-(alkylene)guanidino$.

Trong một số phương án thực hiện, nhóm alkyl là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ: alkyl với 3 nguyên tử cacbon.

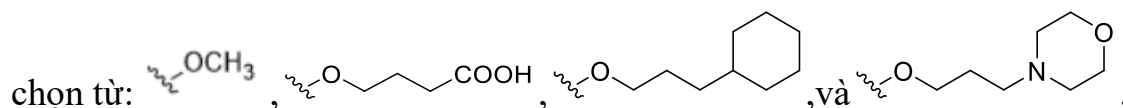
Trong một số phương án thực hiện, nhóm alkylene là alkylene có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ: alkylene với 3 nguyên tử cacbon.

Trong một số phương án thực hiện, M là $C(X^aR^a)$, ví dụ: M có cấu trúc được chọn từ:

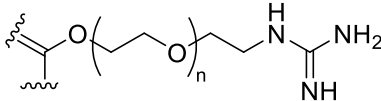


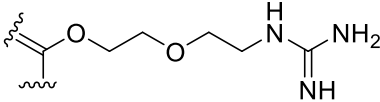
Trong đó mỗi  là một điểm nối với phần còn lại của vòng phenyl.

Trong một số phương án thực hiện, Q là $-X^aR^a$, ví dụ như Q có cấu trúc được



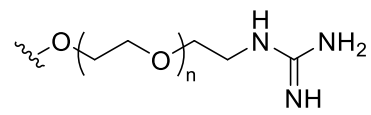
Trong đó mỗi  là một điểm nối với vòng phenyl.

Trong một số phương án thực hiện, M có cấu trúc: 

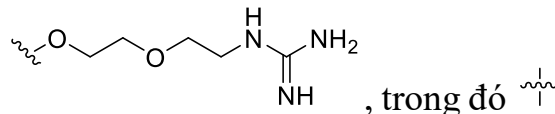
, trong đó n là một số nguyên từ 1 đến 15, ví dụ như , trong

đó mỗi  là một điểm nối với phần còn lại của vòng phenyl.

Trong một số phương án thực hiện, Q có cấu trúc:

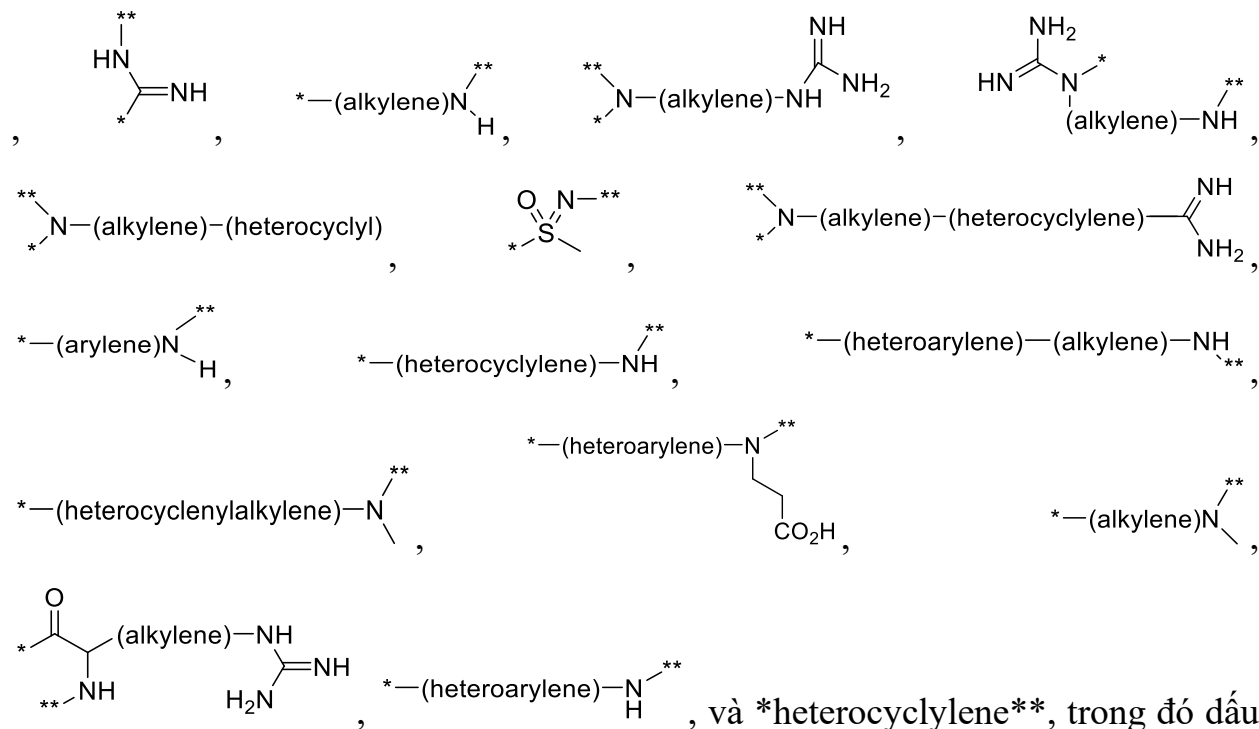
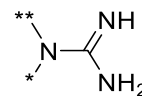


trong đó n là số nguyên từ 1 đến 15, ví dụ như
là một điểm nối với vòng phenyl.



Trong một số phương án thực hiện, M là C(XbL1L2-) hoặc Q là -XbL1L2-.

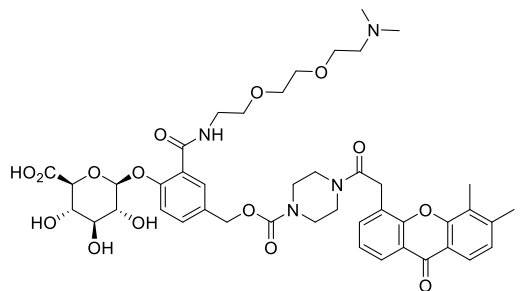
Trong một số phương án thực hiện, L² được chọn từ một liên kết, ,



* là điểm nối với L¹ và dấu ** là điểm nối với đoạn -C(O)O(CR²R³)- của hợp chất được biểu diễn theo công thức cấu trúc (I).

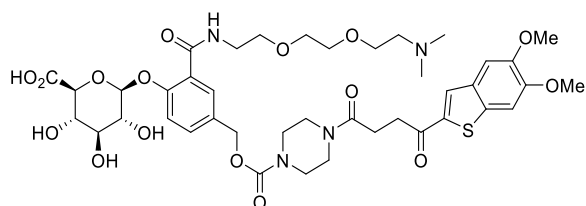
Trong một số phương án thực hiện, T được thể hiện bằng công thức (IIa).

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất là



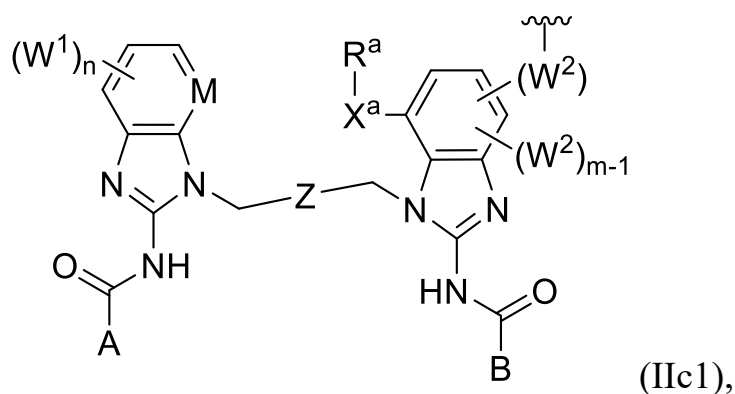
Trong một số phương án thực hiện, T được thể hiện bằng công thức (IIb).

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất là



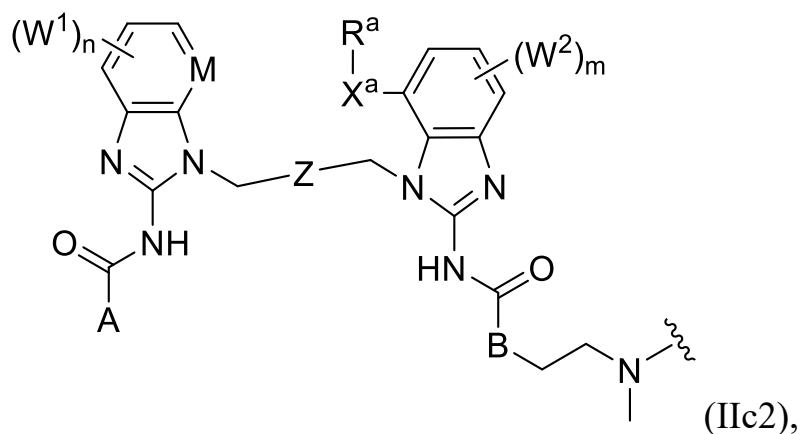
Trong một số phương án thực hiện, T được thể hiện bằng công thức (IIc).

Trong một số phương án thực hiện, T được liên kết với đoạn $-C(O)OCR^2R^3-$ thông qua W^2 , và T là một nhóm cấu trúc được biểu diễn theo công thức (IIc1):



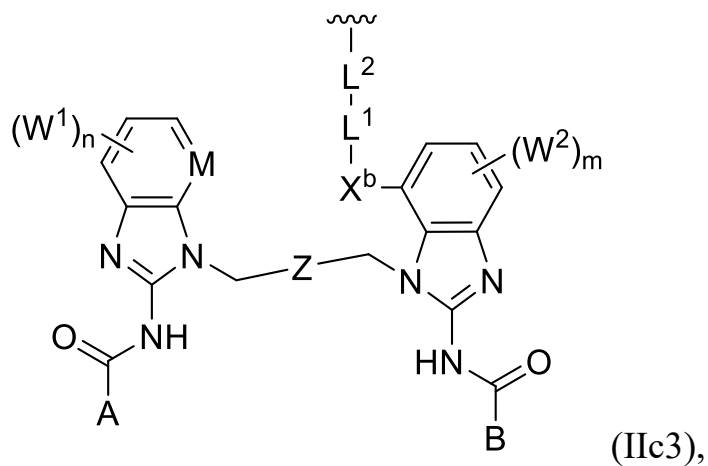
Trong đó $\sim$ là điểm nối đoạn với $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu diễn theo công thức cấu trúc (I).

Trong một số phương án thực hiện, T liên kết đoạn với $-C(O)OCR^2R^3-$ thông qua B, và T là một nhóm cấu trúc được thể hiện theo công thức (IIc2):



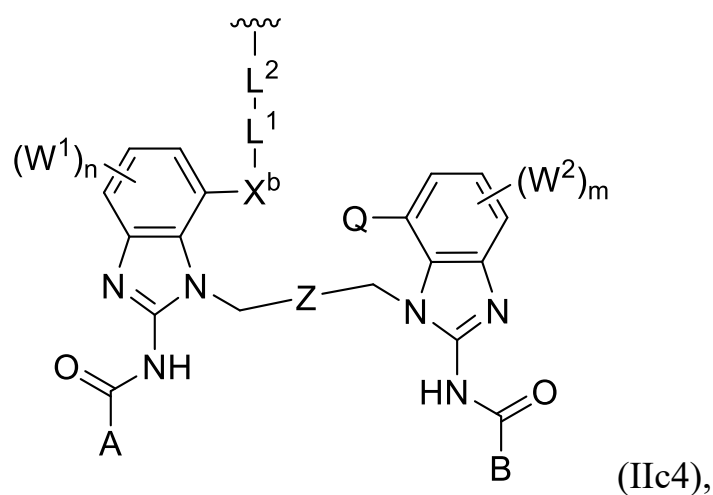
Trong đó $\sim$ là điểm nối đoạn với $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu diễn theo công thức cấu trúc (I).

Trong một vài phương án thực hiện, T liên kết đoạn với $-C(O)OCR^2R^3-$ thông qua L^2 , và T là một nhóm cấu trúc được thể hiện theo công thức (IIc3):



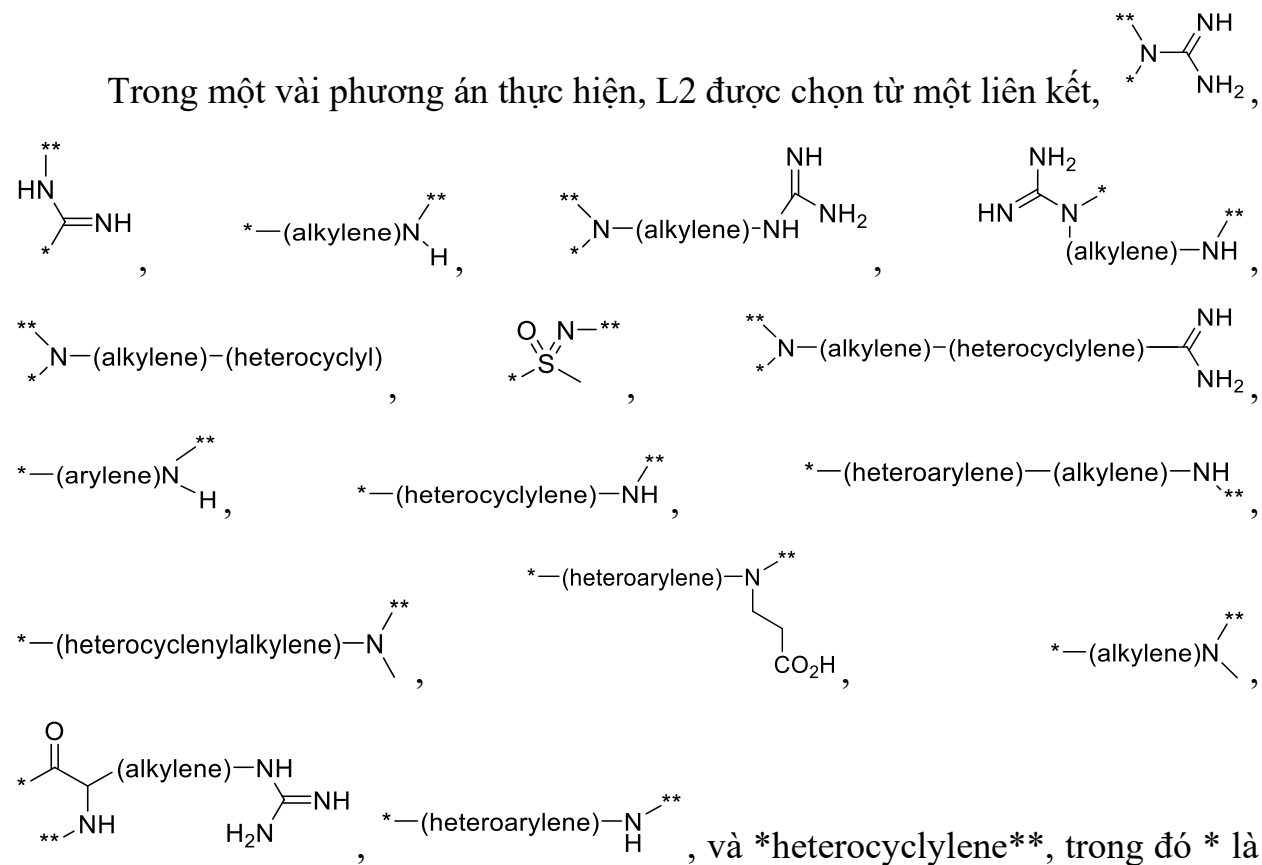
Trong đó $\sim$ là điểm nối đoạn với $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu diễn theo công thức cấu trúc (I).

Trong một số phương án thực hiện, T liên kết đoạn với $-C(O)OCR^2R^3-$ thông qua L^2 , và T là một nhóm cấu trúc được thể hiện theo công thức (IIc4):

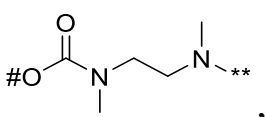


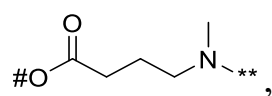
Trong đó $\sim$ là điểm nối đoạn với $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$ của hợp chất được biểu diễn theo công thức cấu trúc (I).

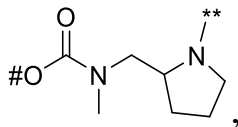
Trong một vài phương án thực hiện. L2 là liên kết thứ hai, Có thể sử dụng bất kì nhóm liên kết phù hợp nào.

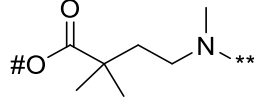
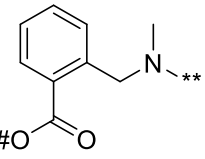


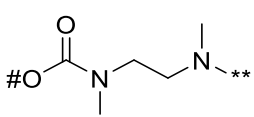
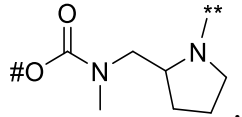
$\text{O}-\text{N}^{**}$, và N , trong đó ** biểu thị điểm nối với phần -
 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)$ - của hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc (I).

Trong một số phương án thực hiện, L2 được chọn từ ,

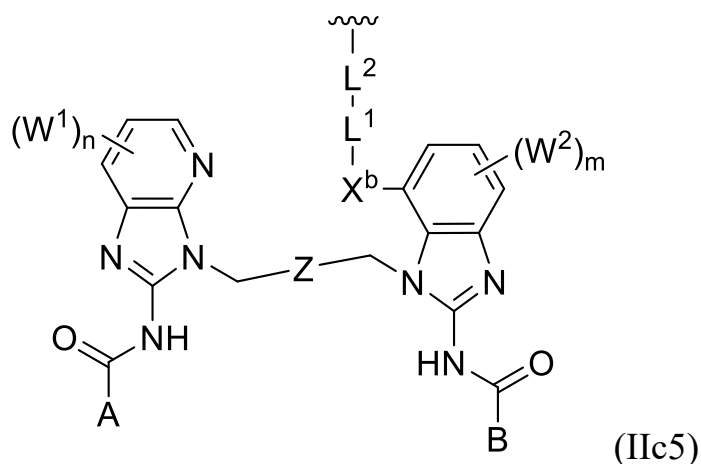
,

,

, và .

Trong một số phương án thực hiện, L² là  or .

Trong một số phương án thực hiện, p bằng 1 và T là một nhóm cấu trúc được thể hiện bằng công thức (IIc5):



Trong đó:

T được liên kết với mảnh -C(O)OCR²R³- của hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc (I) thông qua L².

Mỗi trường hợp của W¹ và W² được chọn độc lập từ nhóm anky, amino, amido, axit cacboxylic, este và hydrazido.

n và m mỗi cái được chọn độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3.

Z được chọn từ ankylen, alkenylen và alkynylen.

A và B mỗi cái được chọn độc lập là aryl hoặc heteroaryl.

X^a và X^b mỗi cái được chọn độc lập từ CH₂, NH, O và S.

Ra được chọn từ H, anky, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl, -(alkylene)carboxylic axit, -(alkylene)guanidino, -(alkylene)NHC(O)CH₂guanidino, -(alkylene)O(alkylene)guanidino, và O(alkylene)guanidino.

L¹ được chọn từ ankylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene.

L² là một liên kết, hoặc một nhóm nối với L¹ và chứa một nguyên tử nitơ nối với -C(O)O(CR²R³)- của hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc (I), hoặc một nhóm nối thứ hai, và

$\sim$ là điểm nối với -C(O)OCR²R³-.

Trong một số phương án thực hiện, L² là một liên kết nối thứ hai bao gồm #OC(O)NR⁵-L⁴-NR⁶, #OC(O)-L⁴-NR⁶, hoặc #OC(O)NR⁵-L⁴-(heterocyclylene), trong đó:

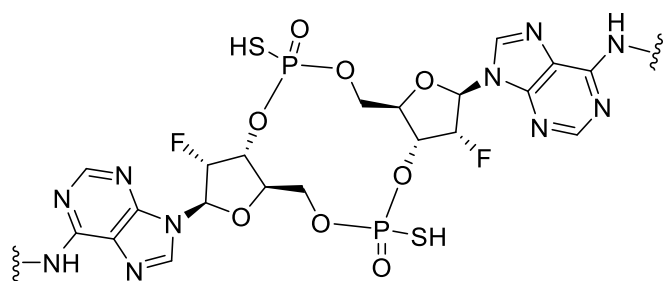
Heterocyclylene bao gồm một nguyên tử nitơ liên kết với mạch -C(O)O(CR²R³)- của hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu trúc (I), trong đó dấu # là điểm liên kết với L¹.

Mỗi trường hợp của L⁴ độc lập là alkylene hoặc arylalkylene.

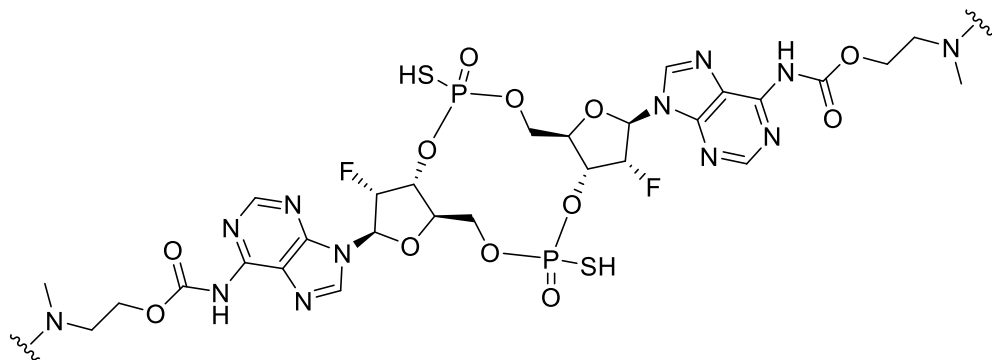
Mỗi trường hợp của R⁵ độc lập được chọn từ H, alkyl, hoặc dialkylaminoalkyl.

Mỗi trường hợp của R⁶ độc lập được chọn từ H, alkyl, hoặc dialkylaminoalkyl.

Trong một số phương án thực hiện, p bằng 2 và T là một phần nhóm được biểu diễn bởi một trong các công thức cấu trúc sau đây:



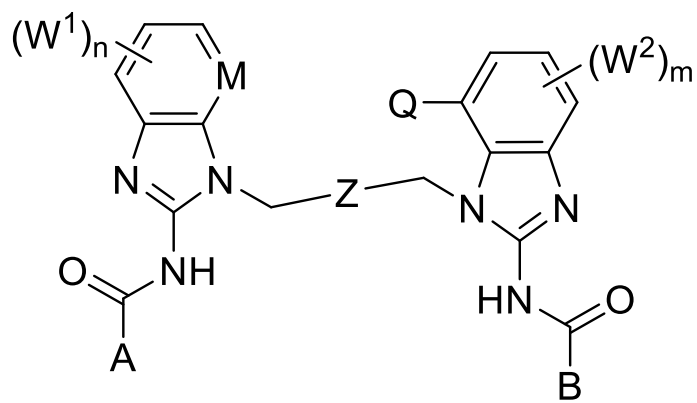
(IIId) or



(IIe),

Trong đó $\sim$ là điểm liên kết với $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}^2\text{R}^3-$.

Trong một số phương án thực hiện, T là một phần nhóm được thể hiện bởi công thức cấu trúc (IIIf), trong đó T liên kết với mỗi mạch $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}^2\text{R}^3-$ của công thức (I) một cách độc lập thông qua hai trong số các nhóm W^1 , W^2 , A, B, hoặc L^2 :



(IIIf),

Trong đó:

M là N, $\text{C}(\text{X}^a\text{R}^a)$, hoặc $\text{C}(\text{X}^b\text{L}^1\text{L}^2-)$,

Q là $-\text{X}^a\text{R}^a$ hoặc $-\text{X}^b\text{L}^1\text{L}^2-$,

mỗi trường hợp của W^1 và W^2 được chọn độc lập từ alkyl, amino, amido, axit carboxylic, este và hydrazido,

n và m được chọn độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B được chọn độc lập là dị vòng thom 5 cạnh (5-membered heteroaryl),

X^a và X^b được chọn độc lập từ CH_2 , NH, O và S,

mỗi trường hợp của R^a được chọn độc lập từ H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkyl, -(alkylene)axit carboxylic, -(alkylene)guanidino, -(alkylene)NHC(O)CH₂guanidino, -(alkylene)O(alkylene)guanidino và -O(alkylene)guanidino,

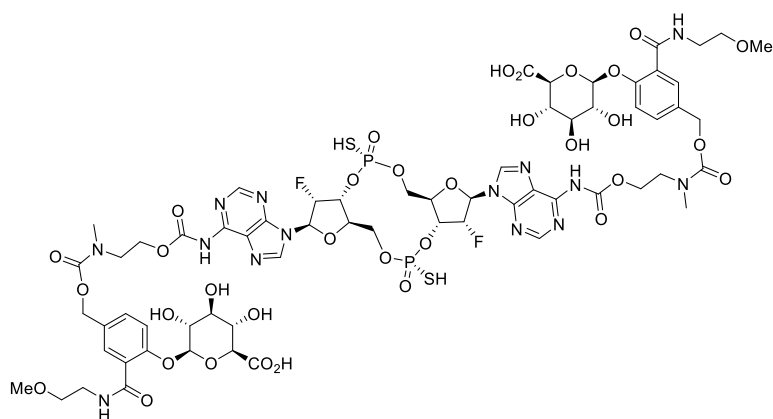
mỗi trường hợp của L^1 được chọn độc lập từ alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene,

mỗi trường hợp của L^2 được chọn độc lập là một liên kết (bond), một nhóm liên kết (linker moiety) liên kết với L^1 tương ứng và chứa nguyên tử nitơ liên kết với phân đoạn -C(O)O(CR₂R₃)- tương ứng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc (I), hoặc là một nhóm liên kết thứ hai.

Trong một số phương án thực hiện, T là một nhóm (moiety) có công thức (II_d).

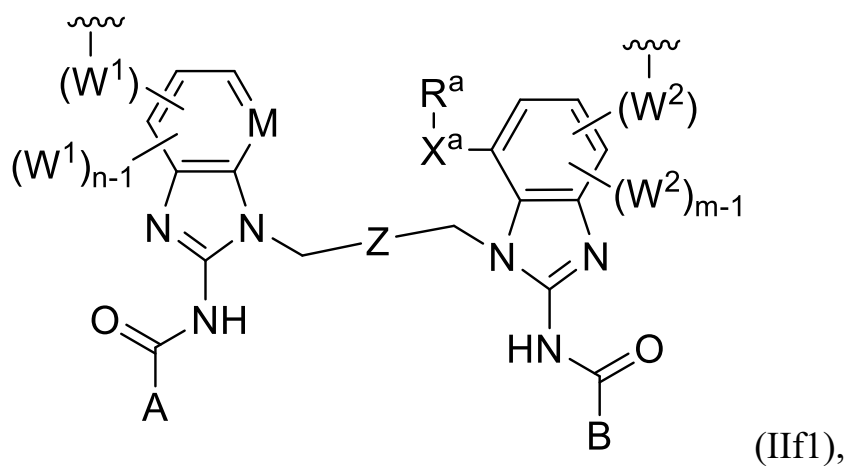
Trong một số phương án thực hiện, T là một nhóm có công thức (II_e).

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất là



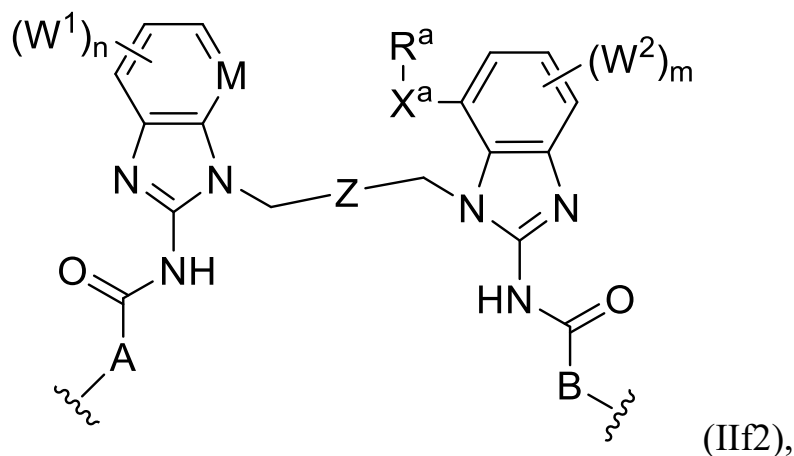
Trong một số phương án thực hiện, T là một nhóm có công thức (IIf).

Trong một số phương án thực hiện, T được nối với từng đoạn $-C(O)OCR_2R_3-$ thông qua W^1 và W^2 , và T là một nhóm được biểu thị bởi công thức (IIf1):



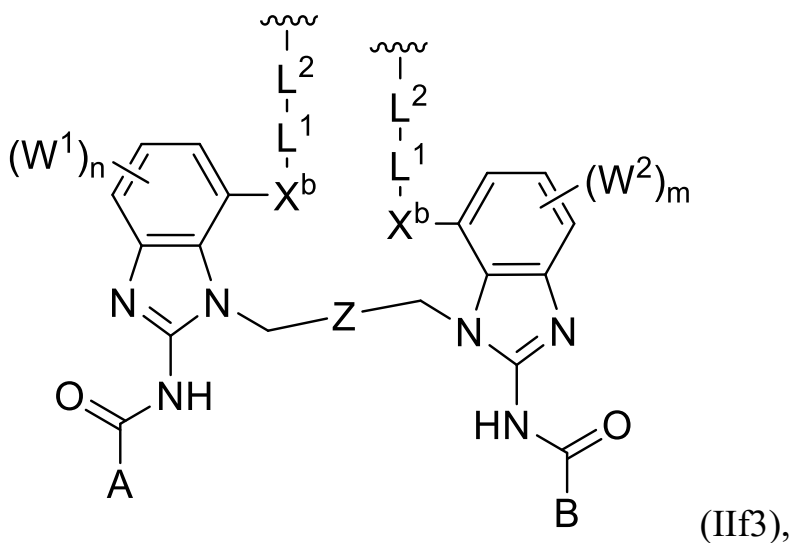
Trong đó mỗi $\sim$ là điểm nối với các đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu thị bởi công thức cấu trúc (I).

Theo một số phương án thực hiện, T được nối với từng đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ thông qua A và B, và T là một nhóm thể hiện bởi công thức (IIf2):

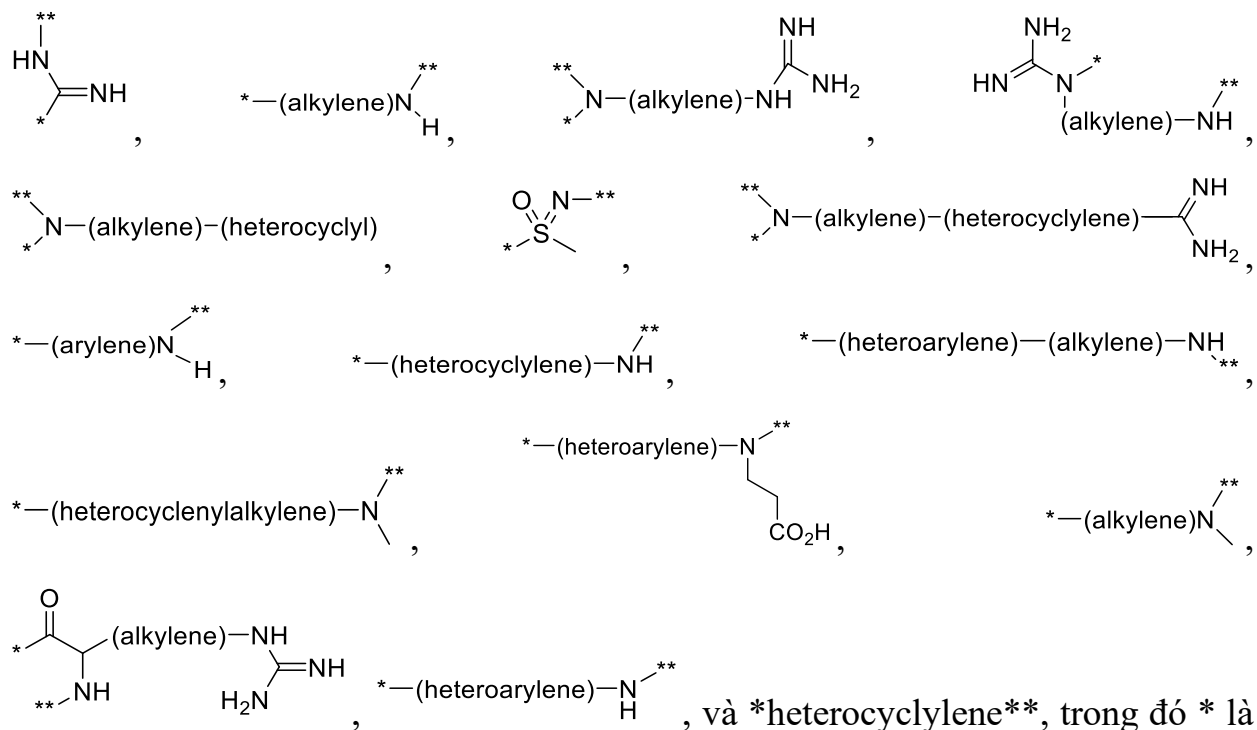


Trong đó mỗi $\sim$ là điểm liên kết với các đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu trúc (I).

Theo một số phương án thực hiện, T được nối với từng đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ thông qua hai L^2 , và T là một nhóm thể hiện bởi công thức (IIf3):



Trong đó mỗi $\sim$ là điểm liên kết với các đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu trúc (I).

N=C(N)N

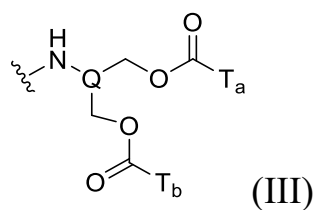
$\text{**}-\text{NH}$ H_2N $-(\text{heterocyclylene})-\text{N}$ H , và ***heterocyclylene***, trong đó * là

tương ứng của hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu trúc (I), và trong đó # là

Mỗi L^5 độc lập là một nhóm ankylene hoặc arankylene, và

dialkylaminoalkyl.

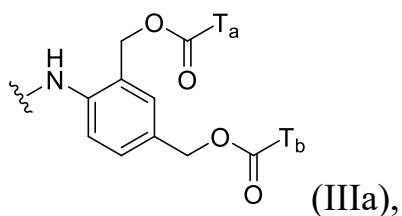
diễn theo công thức (III):



trong đó Q là một chất nối phân nhánh, Ta và Tb mỗi nhóm độc lập là một nhóm chứa chất hoạt hóa gen kích thích interferon

$\sim$ là điểm nối đến phần mảnh $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu trúc (III).

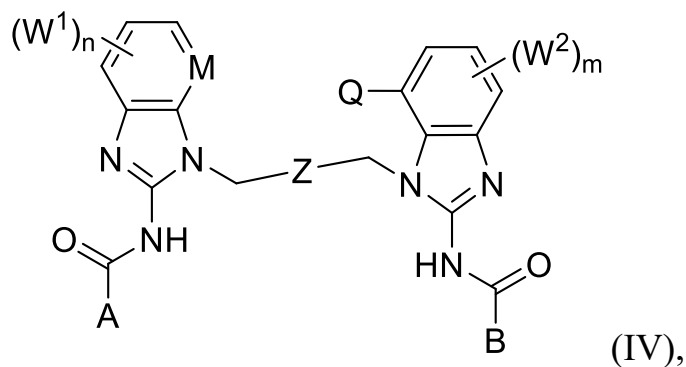
Trong một số phương án thực hiện, T là nhóm (moiety) được biểu diễn bằng công thức (IIIa):



Trong đó:

$\sim$ là điểm nối đến phần mảnh $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được thể hiện bằng công thức cấu trúc (I),

Ta và Tb riêng rẽ là một nhóm được thể hiện bằng công thức (IV):



Trong đó:

Ta và Tb mỗi cái độc lập liên kết với đoạn $-C(O)OCR^2R^3-$ của công thức (I) thông qua W^1 , W^2 , A, B, hoặc L^2 .

M là N, $C(X^aR^a)$ hoặc $C(X^bL^1L^2-)$,

Q là $-X^aR^a$ hoặc $-X^bL^1L^2-$,

Mỗi W^1 và W^2 được chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, amino, amido, axit carboxylic, este, và hydrazido, ví dụ: $-C(O)NH-(alkyl)-N(alkyl)-$;

n và m riêng rẽ độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B mỗi cái độc lập là aryl hoặc heteroaryl,

X^a và X^b mỗi cái độc lập được chọn từ CH_2 , NH, O, và S,

R^a được chọn từ H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkyl, $-(alkylene)carboxylic$ axit, $-(alkylene)guanidino$, $-(alkylene)NHC(O)CH_2guanidino$, $-(alkylene)O(alkylene)guanidino$, và $O(alkylene)guanidino$,

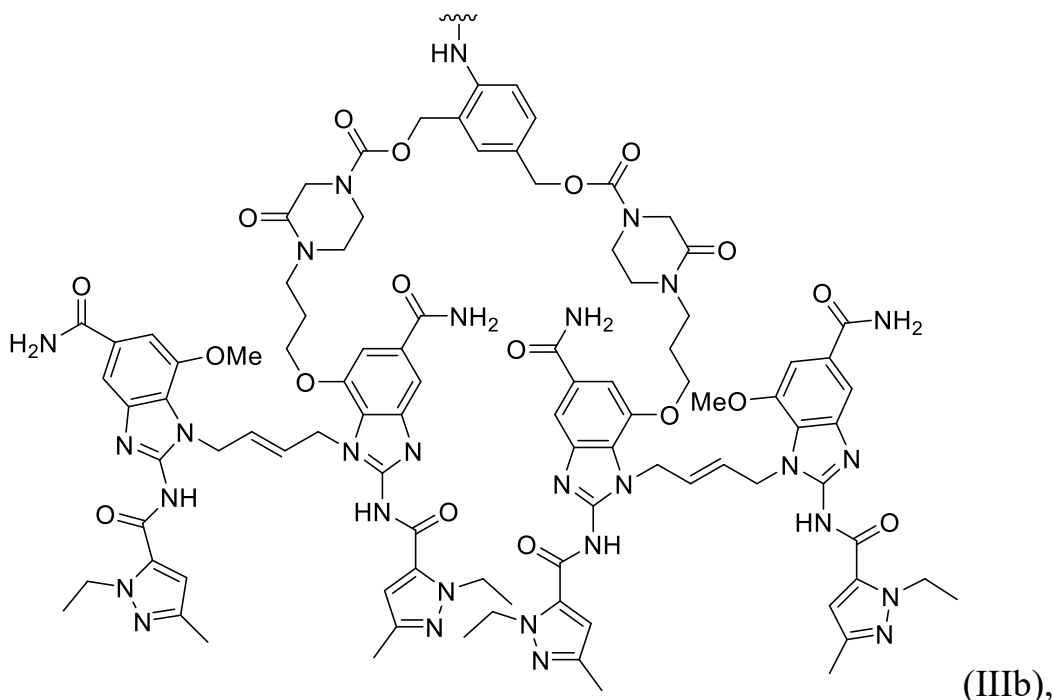
L^1 được chọn từ alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene, và heteroarylene,

L^2 là một liên kết, một nhóm liên kết được nối với L^1 và chứa một nguyên tử nitơ liên kết với phân đoạn $-C(O)O(CR^2R^3)-$ của hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu trúc (IIIa) hoặc là một liên kết thứ hai.

Theo một số phương thức thực hiện, A và B mỗi nhóm riêng rẽ, độc lập được chọn từ pyrazole hoặc oxazole có hoặc không có thế.

Theo một số phương thức thực hiện, A và B mỗi nhóm riêng rẽ, độc lập là pyrazole có thế hoặc oxazole có thế, trong đó cả pyrazole và oxazole đều được thế bằng hai nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Theo một số phương thức thực hiện, p bằng 1 và T là một nhóm được biểu diễn bằng công thức (IIIb):



~~~~~ là điểm liên kết với đoạn  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu trúc (I).

Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập là dị vòng thơm 5 cạnh, có thể được thể bởi từ 1 đến 4 nhóm được chọn riêng rẽ từ: halogen, OH, CN, NO<sub>2</sub>, amin, amit, amidin;  $-(CH_2)_qNR^wR^{w1}$ ; alkyl có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, alkenyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và alkynyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon; trong đó: mỗi q được chọn độc lập từ 0, 1, 2 hoặc 3, và R<sup>w</sup> và R<sup>w1</sup> mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, alkyl có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, alkenyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, và alkynyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon.

Ví dụ, A và B có thể được chọn riêng rẽ từ các nhóm: pyrazole, imidazole, oxazole, isoxazole, thiazole và isothiazole. Trong một số phương án thực hiện được ưu tiên, A và B đều là pyrazole.



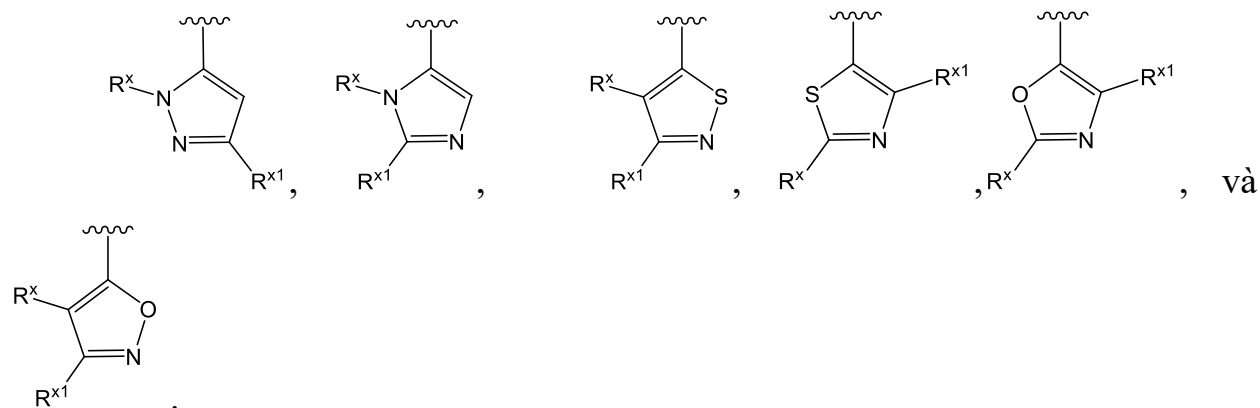
Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập là pyrazole, có hoặc không có nhóm thế. Ví dụ, trong một số phương án thực hiện được ưu tiên, A và B đều là pyrazole được thế với hai nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập là oxazole, có hoặc không có nhóm thế. Ví dụ, trong một số phương án thực hiện được ưu tiên, A và B đều là oxazole được thế với hai nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập là pyrazole hoặc oxazole, có hoặc không có nhóm thế.

Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập là pyrazole đã được thế hoặc oxazole đã được thế, trong đó pyrazole và oxazole đều được thế với hai nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

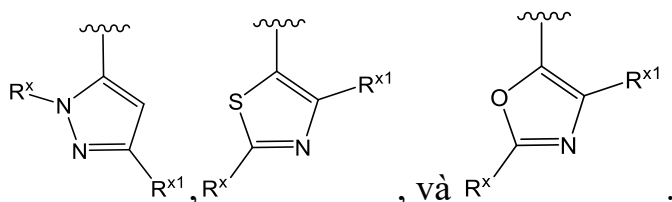
Trong một số phương án thực hiện, A và B mỗi nhóm độc lập được biểu thị bởi một trong các công thức cấu trúc sau đây:



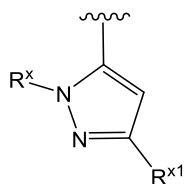
Trong đó  $R^x$  và  $R^{x1}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ: hydro, alkyl có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, haloalkyl có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, halogen, OH, -OP(O)( $R^y R^{y1}$ )<sub>2</sub>, -OR<sub>y</sub>, -NR<sup>y</sup>R<sup>y1</sup>, -OCOR<sup>y</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -SOR<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -CONR<sup>y</sup>R<sup>y1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>R<sup>y1</sup>, -OCONR<sup>y</sup>R<sup>y1</sup>, -NR<sub>y</sub>COR<sup>y1</sup>, -NR<sub>y</sub>SOR<sup>y1</sup>, -NR<sub>y</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>y1</sup>, và -NR<sup>y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y1</sup>; trong đó  $R^y$  và  $R^{y1}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, alkyl có từ 1

đến 10 nguyên tử cacbon, alkenyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, và alkynyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon.

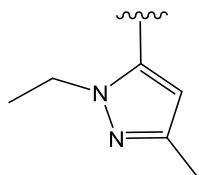
Ví dụ, A và B mỗi nhóm có thể độc lập được biểu diễn bởi một trong các công thức cấu trúc sau:



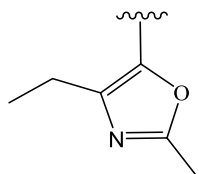
Trong một số phương án được ưu tiên, A và B được thể hiện bằng công thức cấu trúc sau:



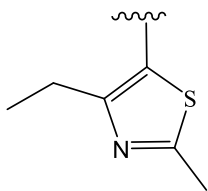
Trong một số phương án được ưu tiên, A và B được thể hiện bằng công thức cấu trúc sau:



Trong một số phương án được ưu tiên, A và B được thể hiện bằng công thức cấu trúc sau:



Trong một số phương án được ưu tiên, A và B được thể hiện bằng công thức cấu trúc sau:



Trong một số phương án thực hiện, mỗi trường hợp của liên kết đầu tiên được chọn độc lập trong từng trường hợp từ các nhóm  $*(\text{alkylene})\text{O}(\text{alkylene})^{**}$ ,  $*(\text{heteroalkylene})^{**}$ ,  $*(\text{alkylene})^{**}$ ,  $*(\text{heteroaralkylene})^{**}$ ,  $*(\text{heteroalkylene})(\text{heterocyclylene})^{**}$ ,  $*\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_1^{**}$ , và  $*(\text{alkylene})(\text{heteroarylene})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_1^{**}$ ,

trong đó \* là điểm liên kết với đoạn  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  của hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu trúc (I), \*\* là điểm liên kết với U, và t là một số nguyên từ 1 đến 15.

Trong một số phương án thực hiện, mỗi trường hợp của liên kết đầu tiên được chọn độc lập từ các nhóm sau:

$*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^{**}$ ,  
 $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}^{**}$ ,  
 $*\text{CH}_2\text{CH}_2^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2\text{CH}_2\text{heterocyclylene}^{**}$ ,  
 $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2^{**}$ ,  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{CH}_2\text{CH}_2^{**}$ , và  $*(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t\text{NH}^{**}$ .

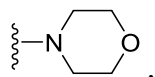
Trong một số phương án thực hiện, t là một số nguyên từ 1 đến 6. Trong các phương án thực hiện khác, t là một số nguyên từ 1 đến 3.

Trong một số phương án thực hiện, U là H. Trong các phương án thực hiện khác, U là một nhóm phản ứng. Bất kỳ nhóm phản ứng phù hợp nào cũng có thể được sử dụng, miễn là một nhóm chức bổ sung có nhóm phản ứng bổ sung tương ứng có thể liên kết với hợp chất có công thức (I) thông qua phản ứng với U. Trong một số phương án như vậy, nhóm phản ứng có thể là amino, azido, acetylenyl,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , hoặc  $-\text{OH}$ . Trong một số phương án thực hiện, U là nhóm alkylamino, dị vòng (heterocyclyl), hoặc alkoxy. Trong một số phương án thực hiện,

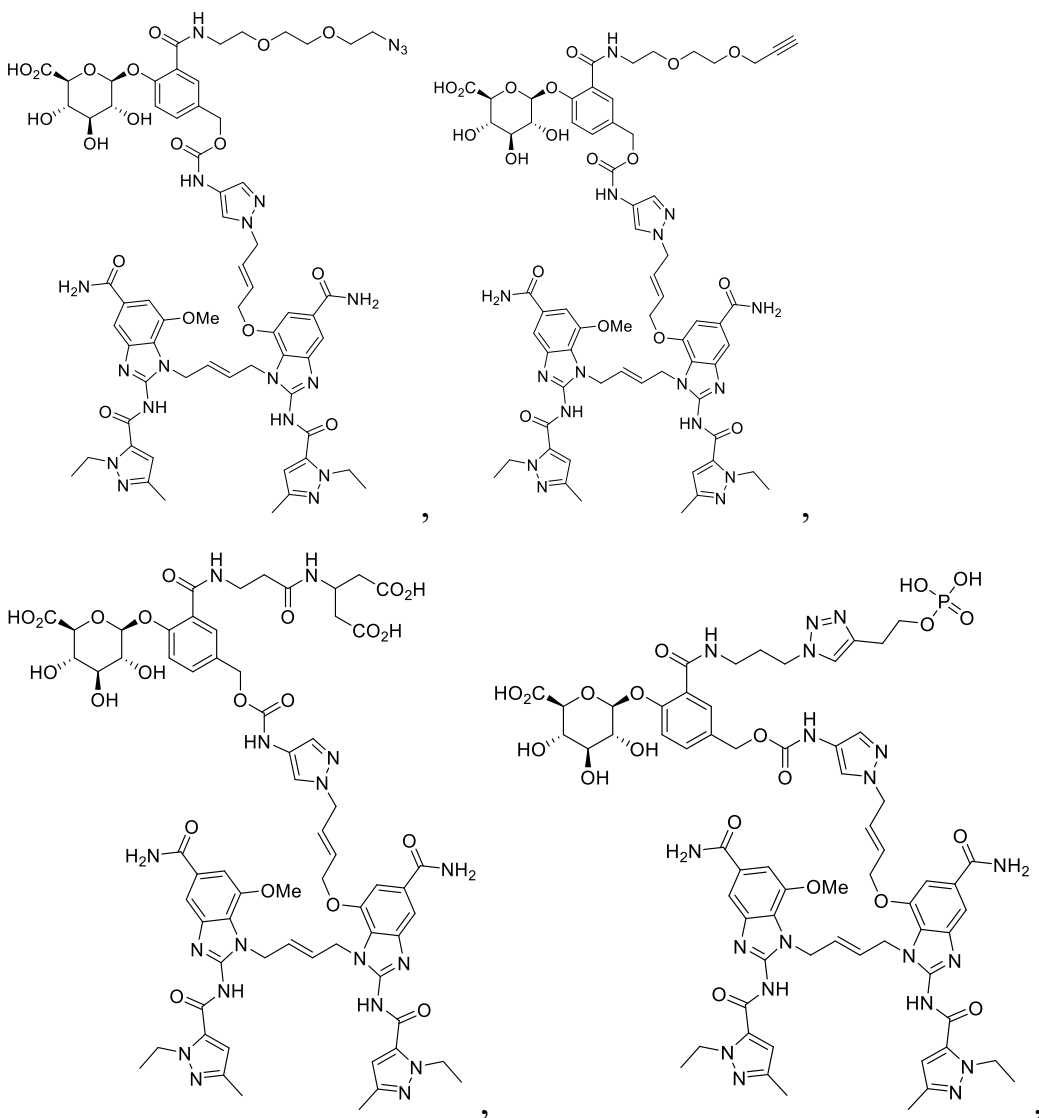
U là một dị vòng (heterocyclyl) chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, nguyên tử này chính là điểm liên kết với L<sup>u</sup>. Trong một số phương án thực hiện, U là -N(alkyl)<sub>2</sub>, ví dụ -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

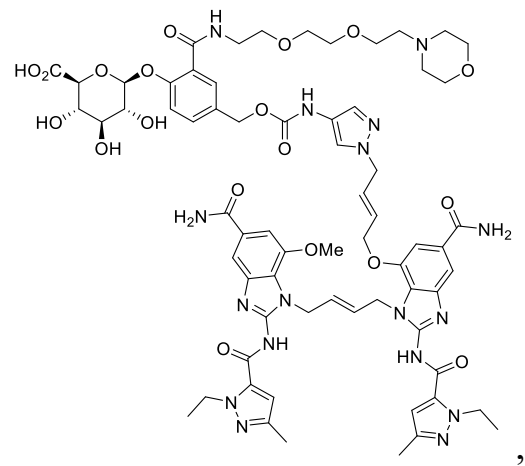
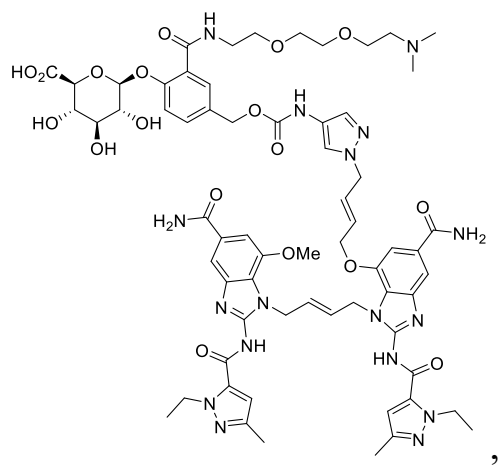
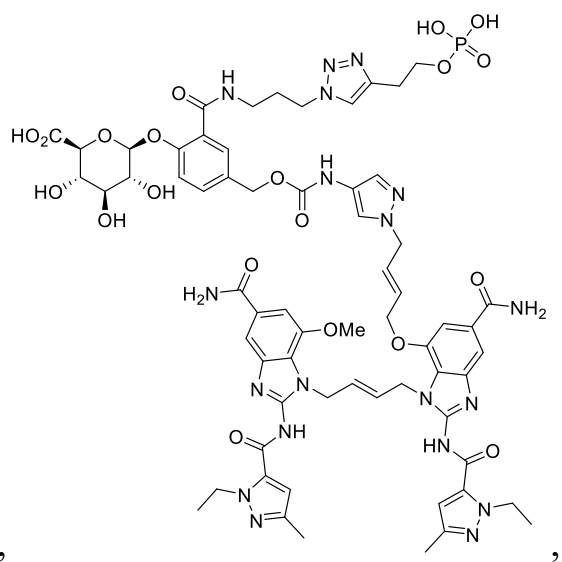
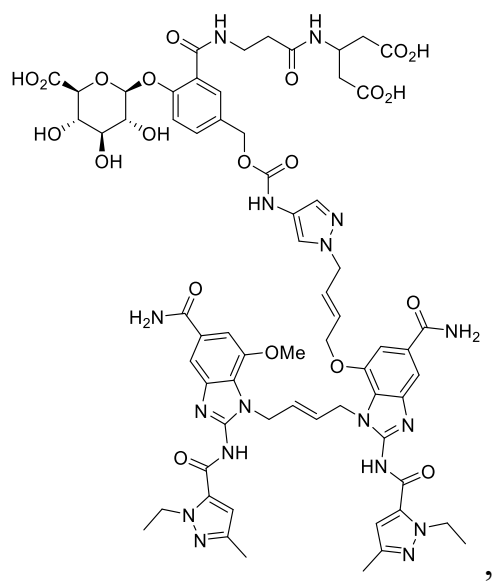
Trong một số phương án thực hiện, U là -(O)alkyl, ví dụ -OCH<sub>3</sub>.

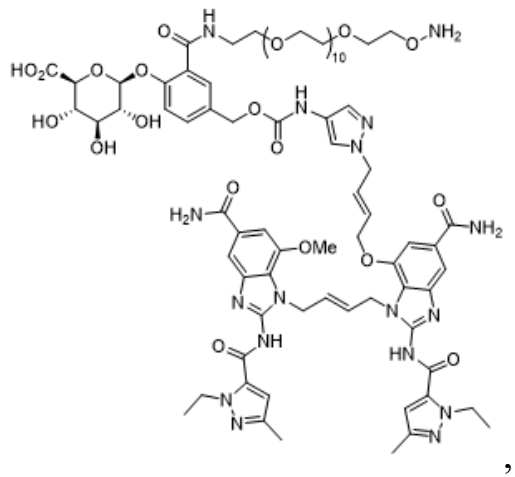
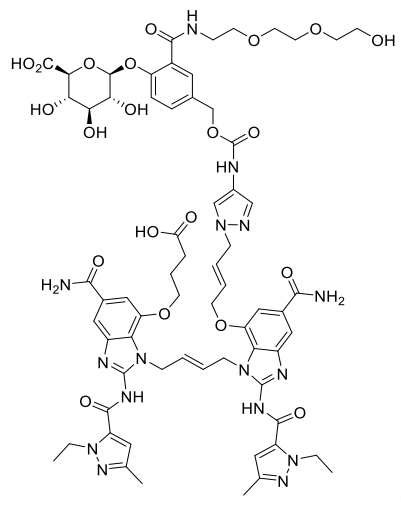
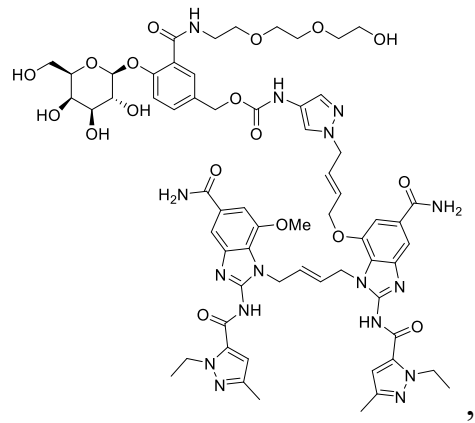
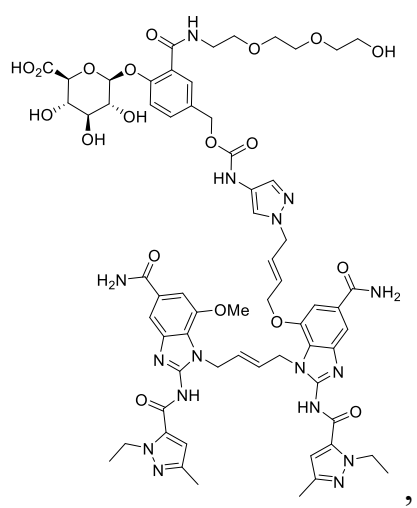
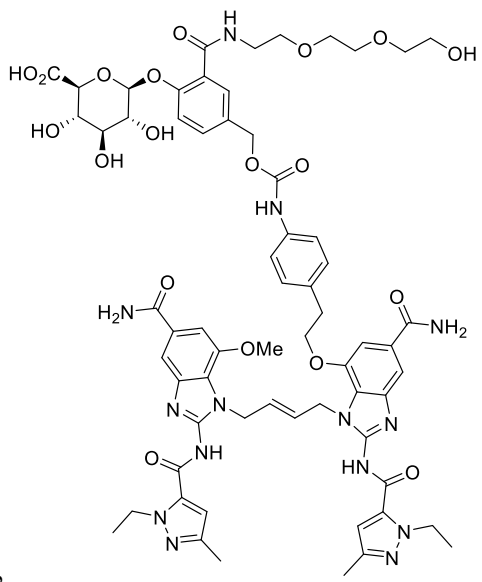
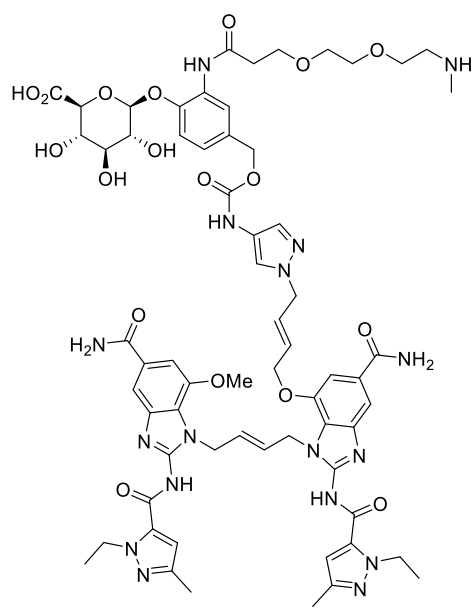
Trong một số phương án thực hiện, U là -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, hoặc

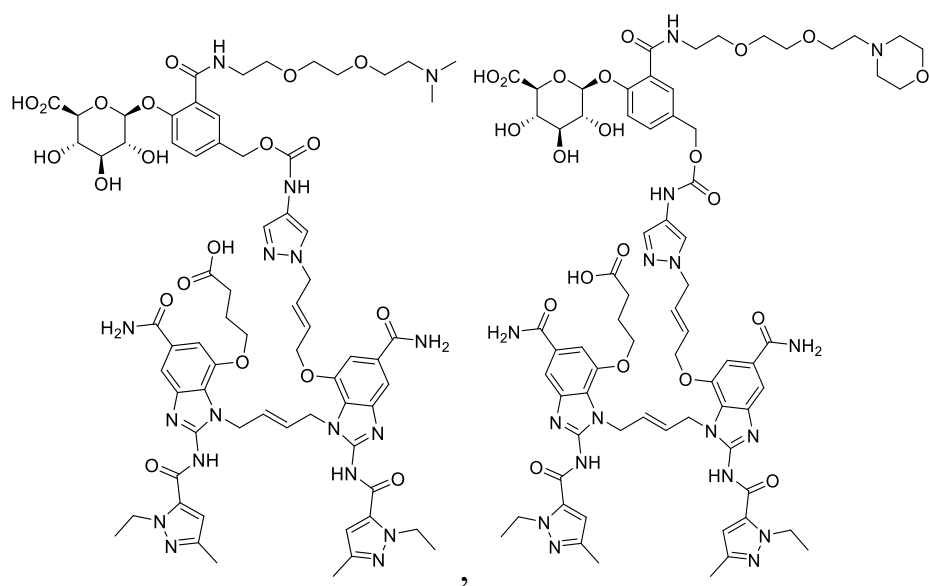
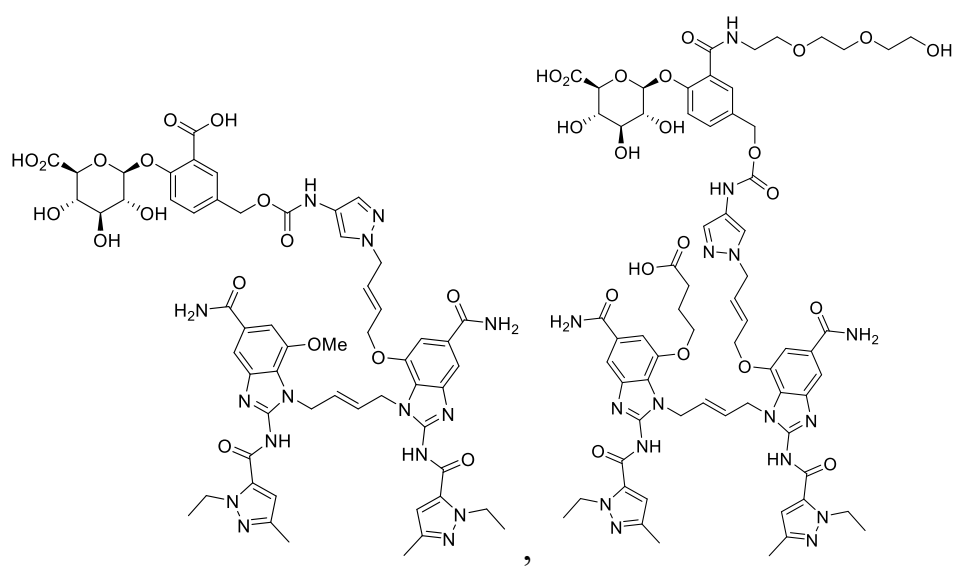
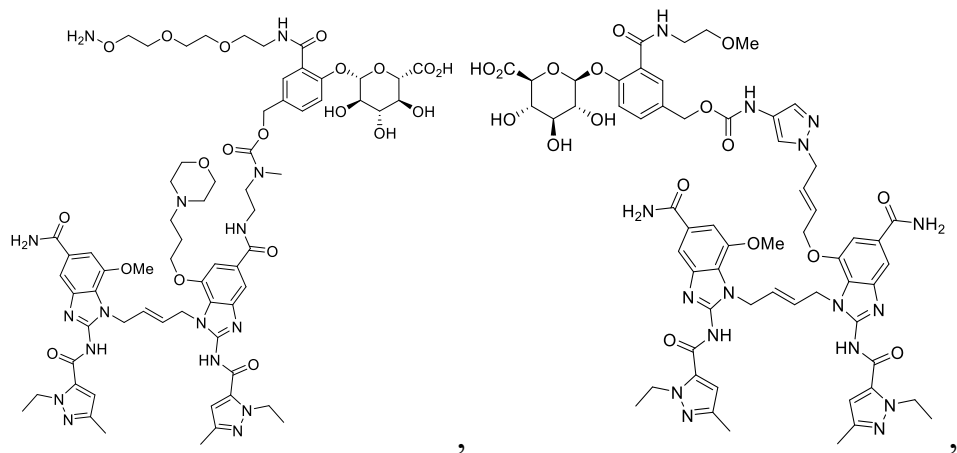


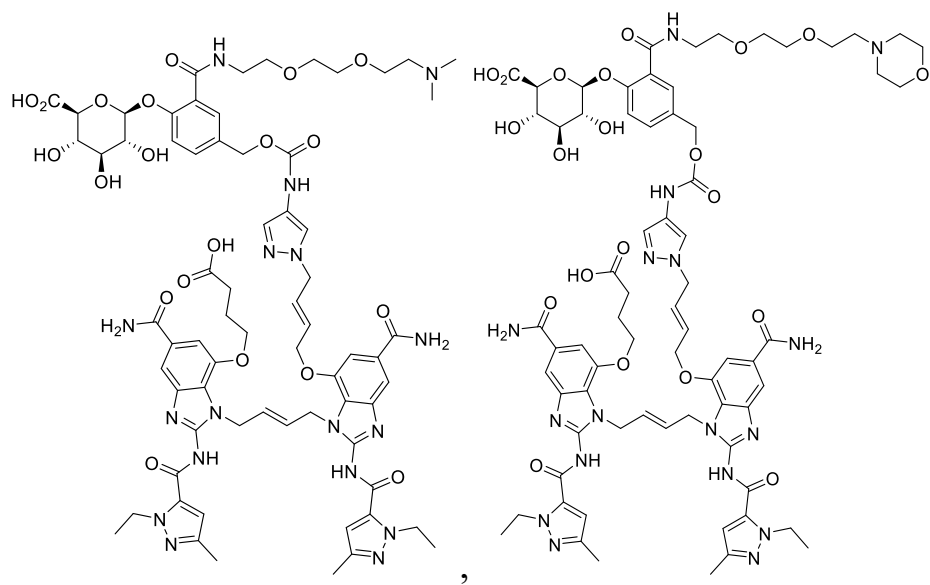
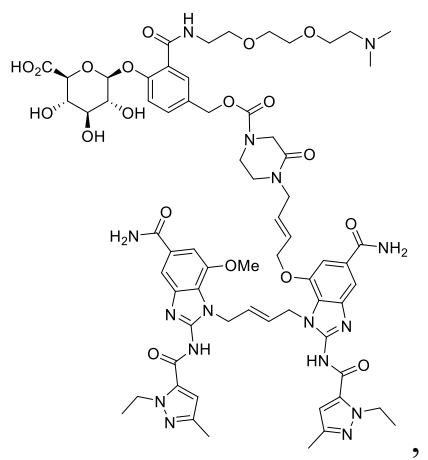
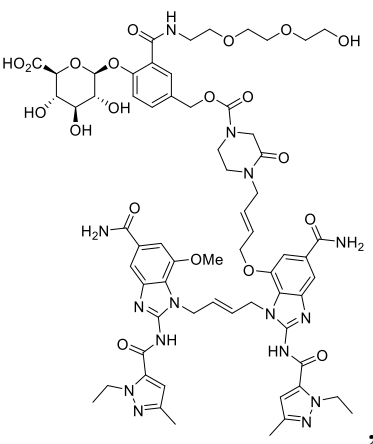
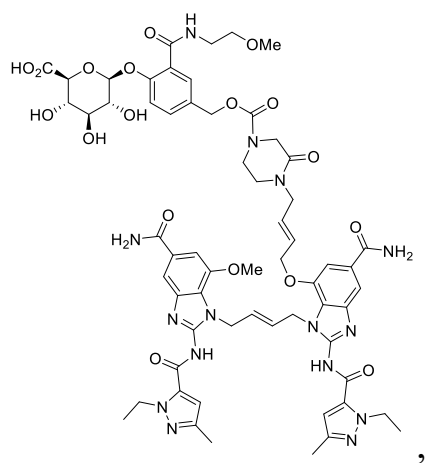
Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ





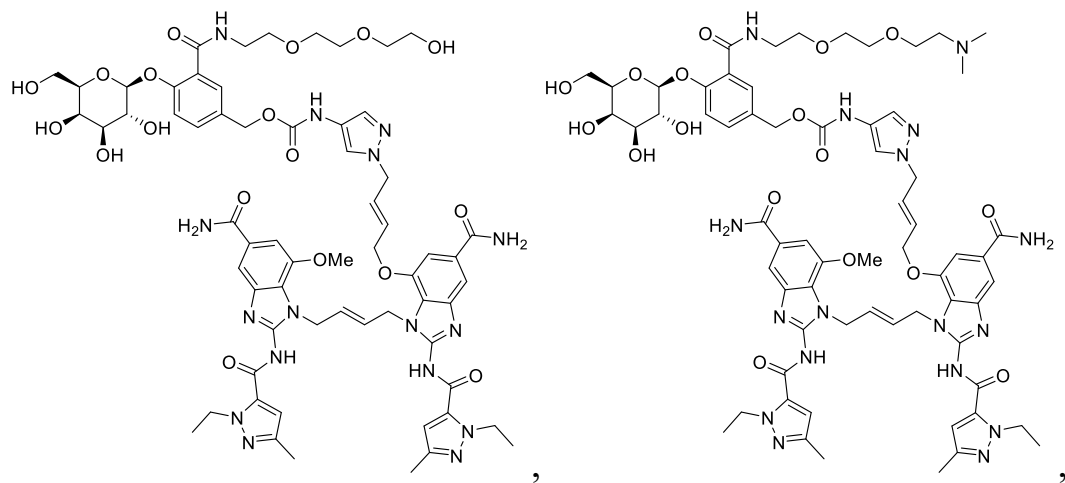
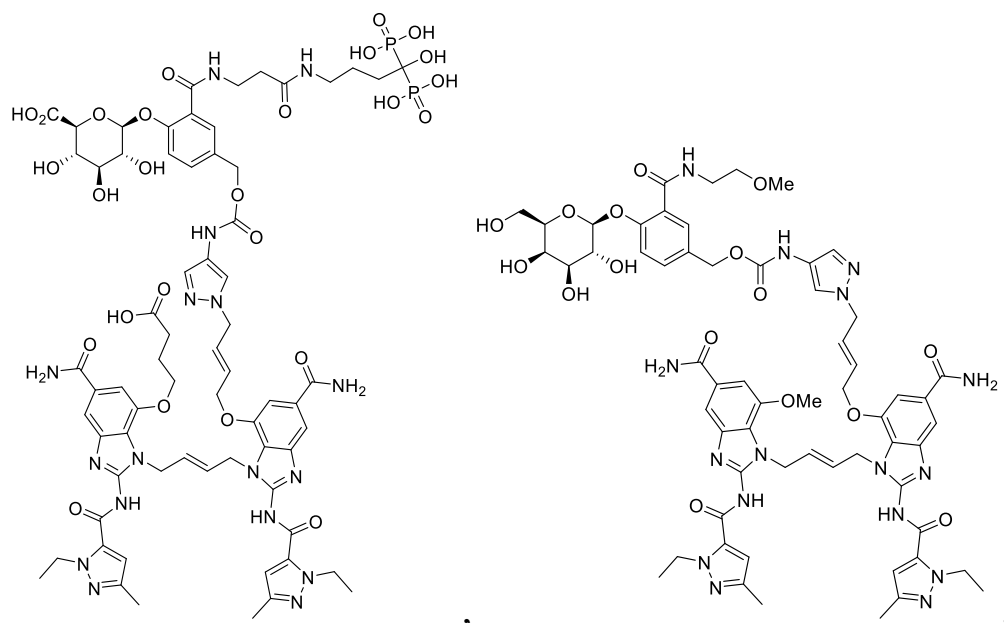
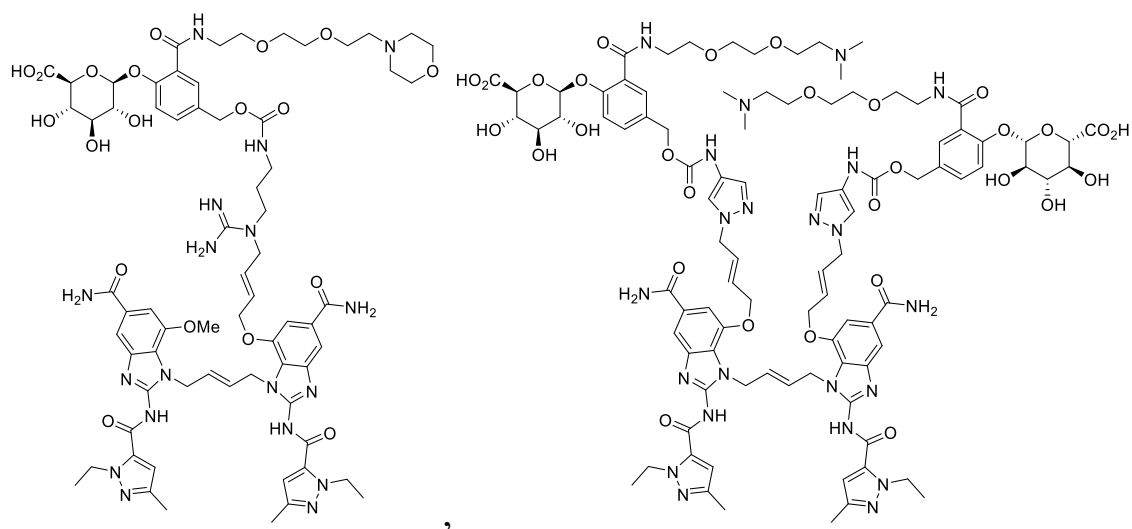


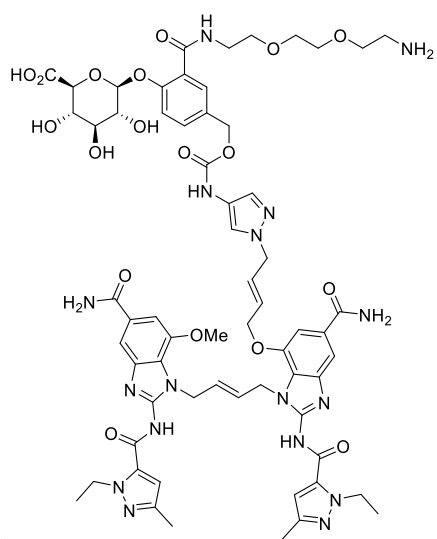
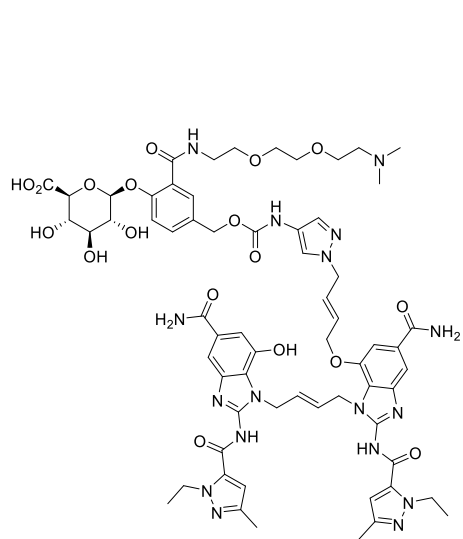
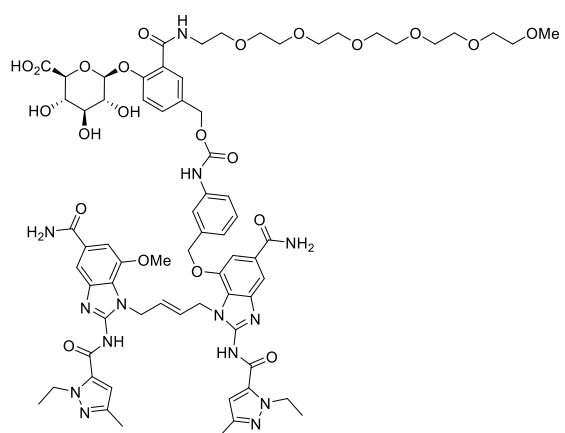


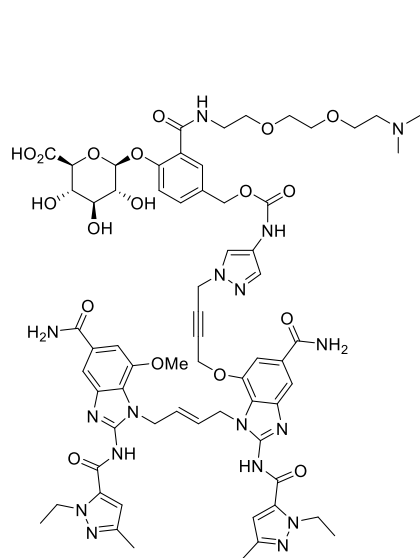




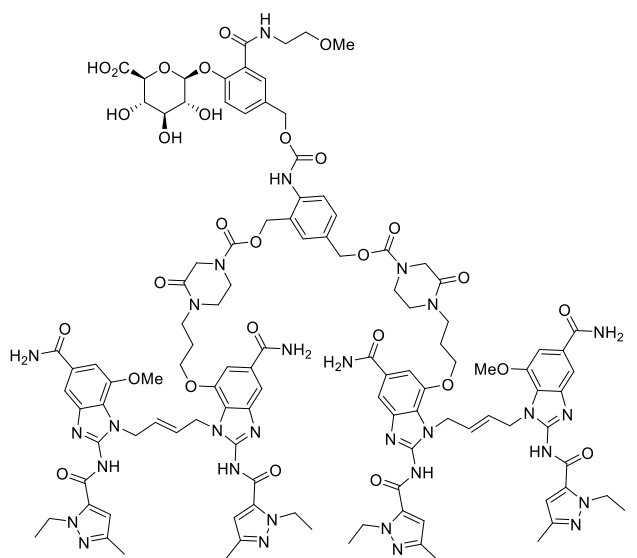




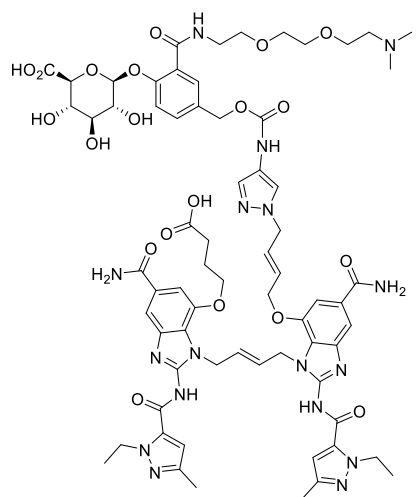




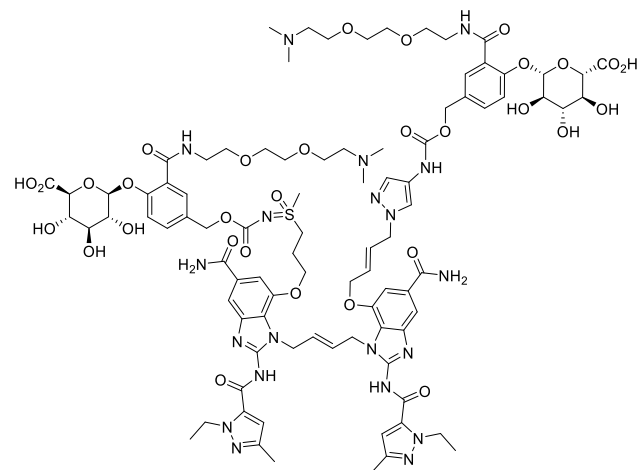
,



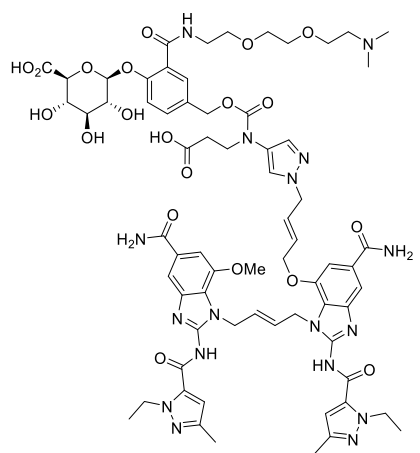
,



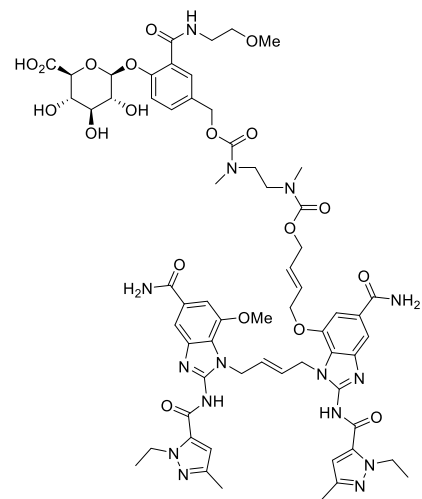
,



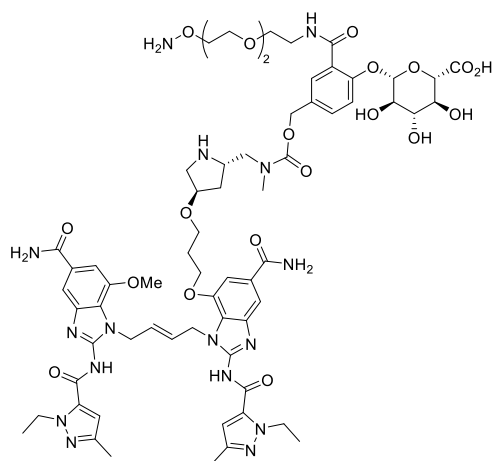
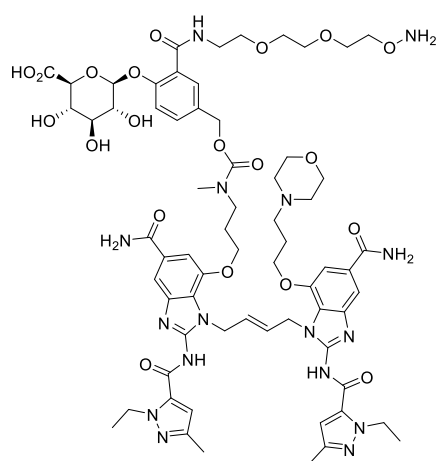
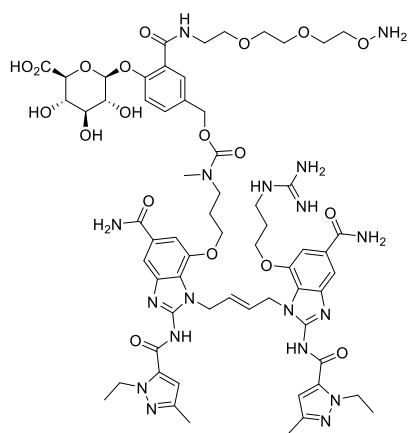
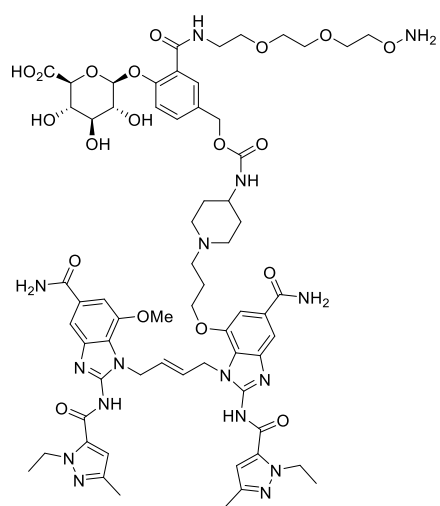
,

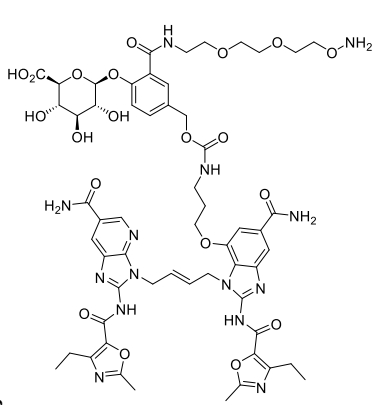
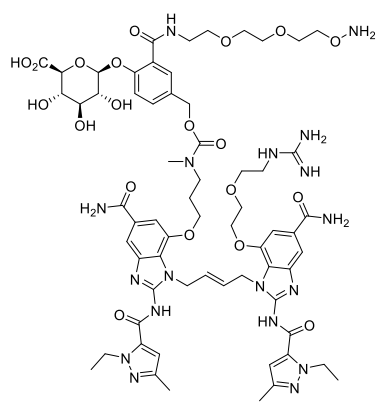
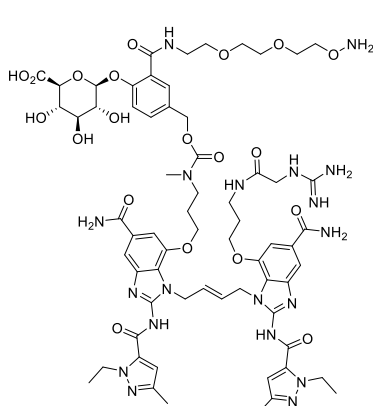
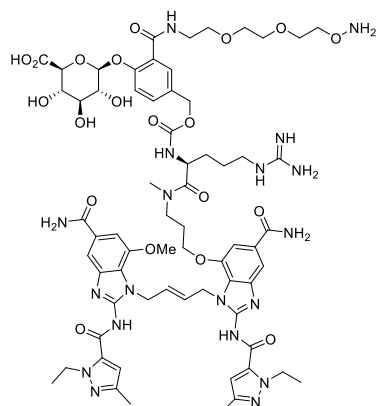
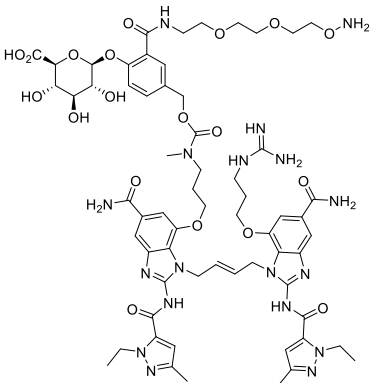
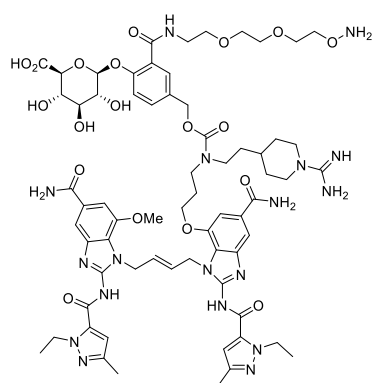
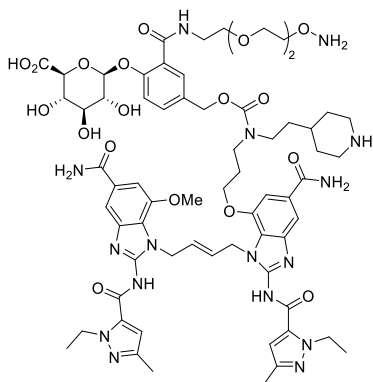
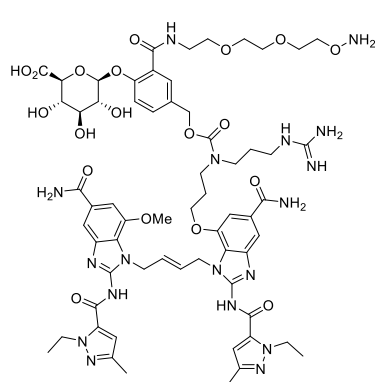


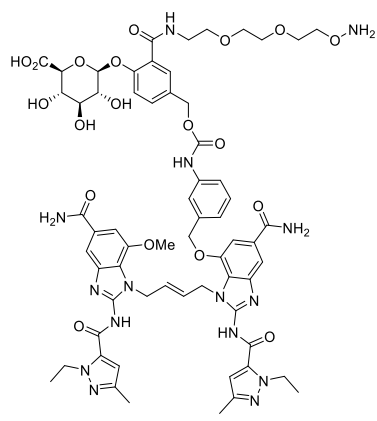
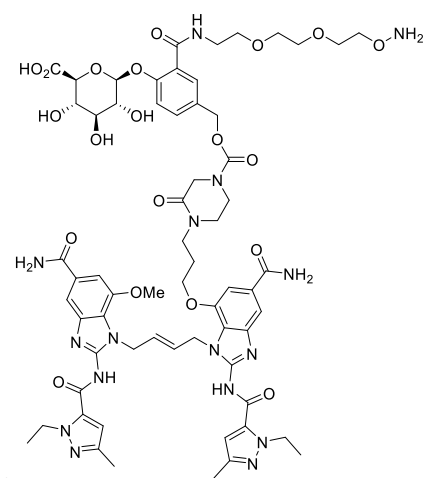
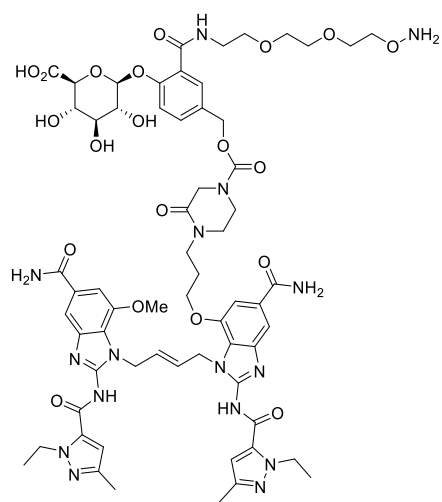
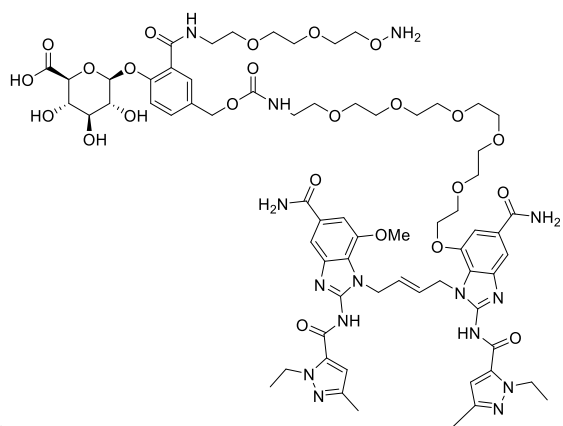
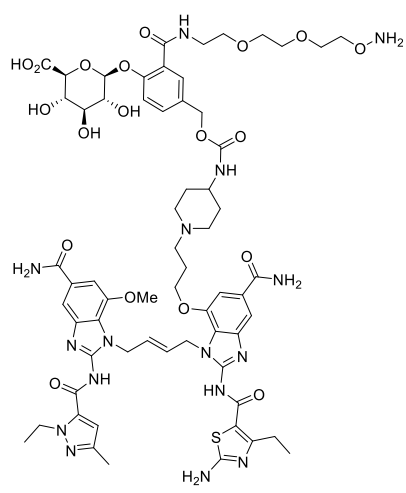
,



,

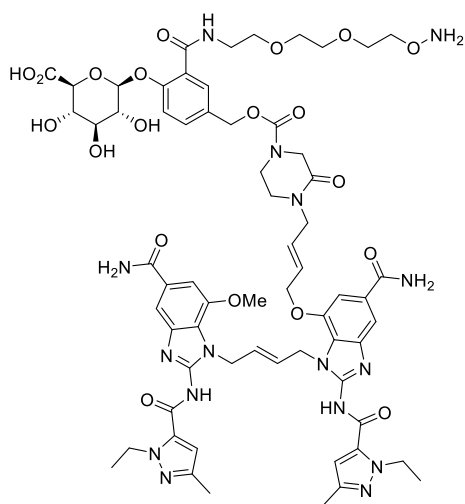




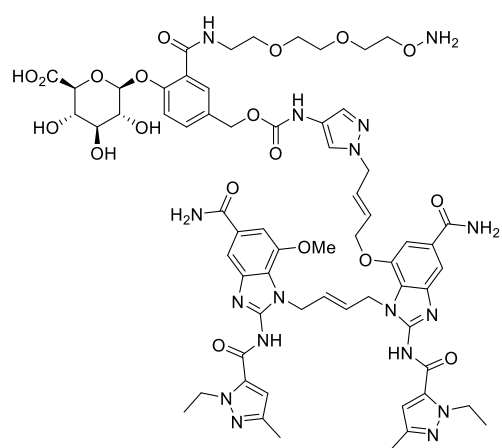




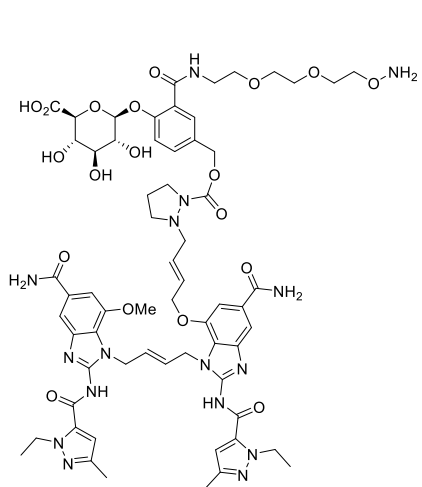




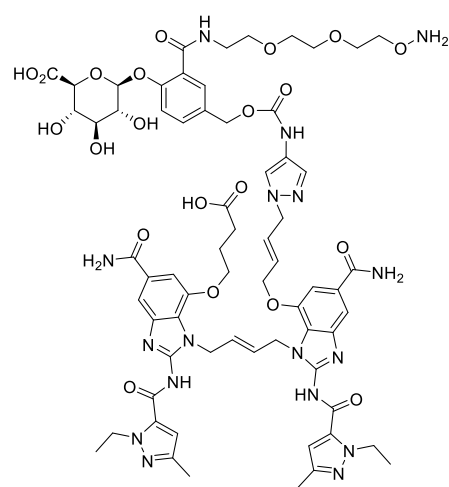
,



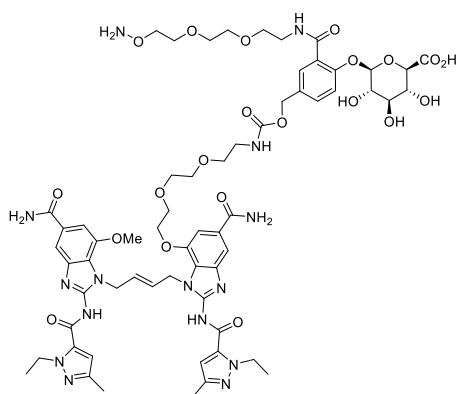
,



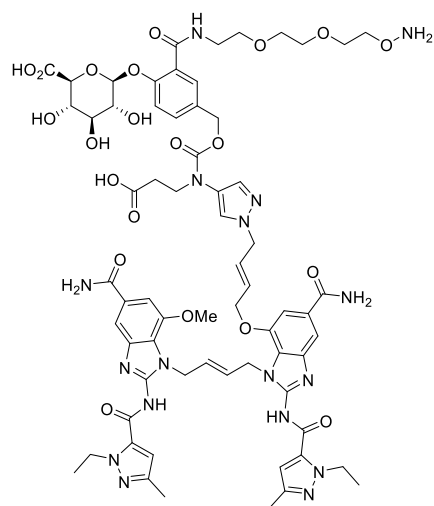
,



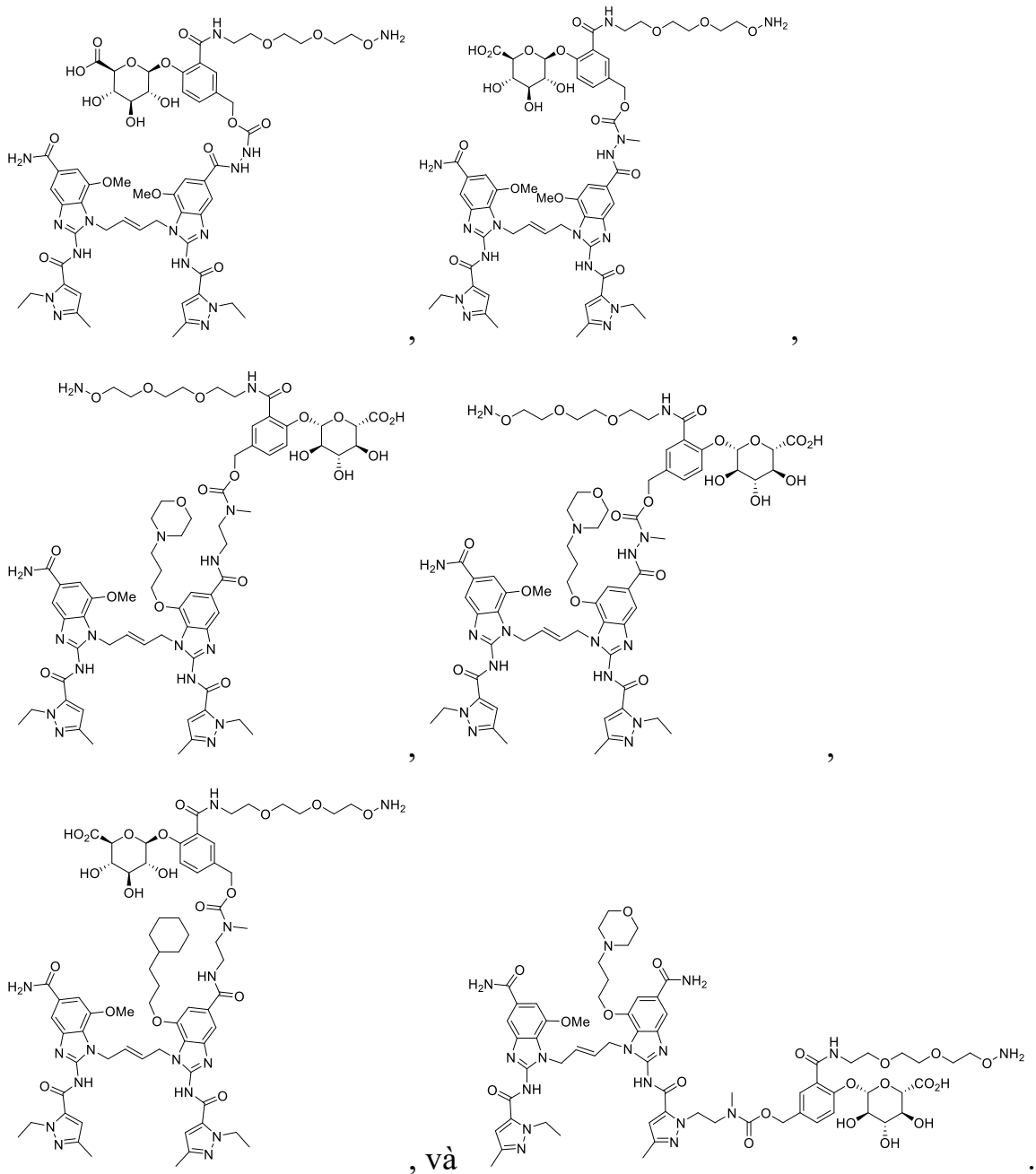
,



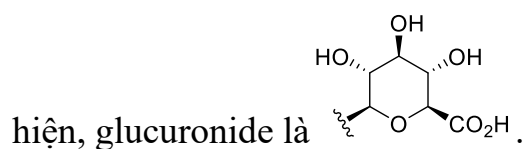
,



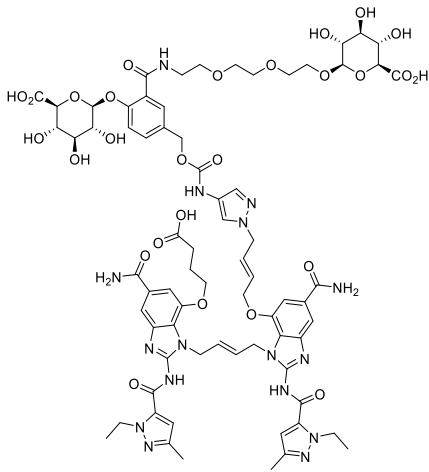
,



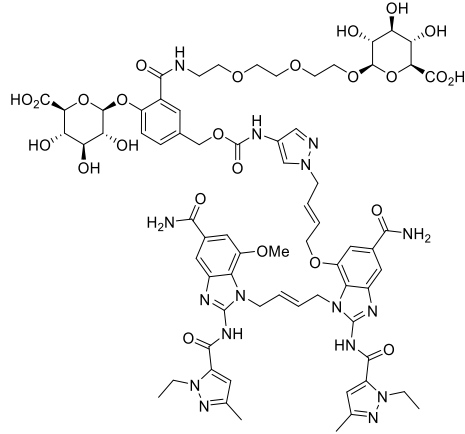
Trong một số phương án thực hiện, U là một saccharide. Trong một số phương án thực hiện, saccharide là glucuronic acid. Trong một số phương án thực



Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ

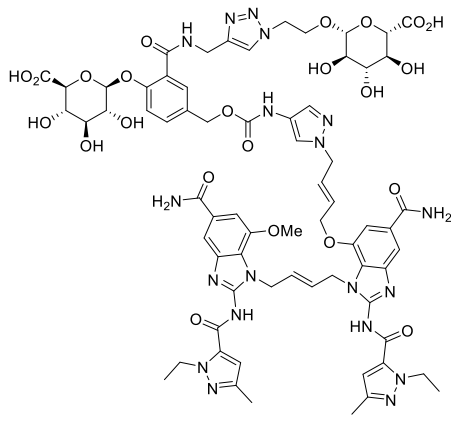


,



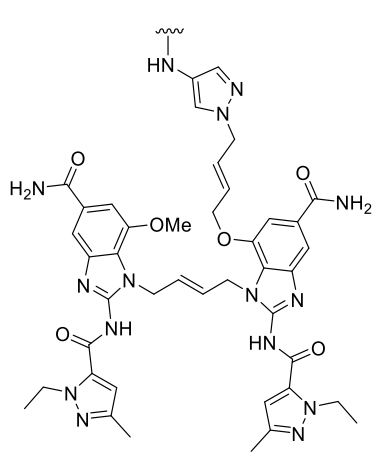
,

và

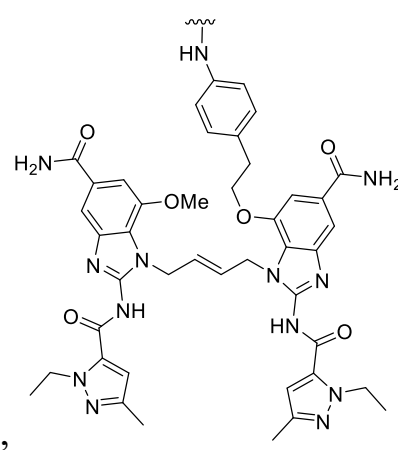


.

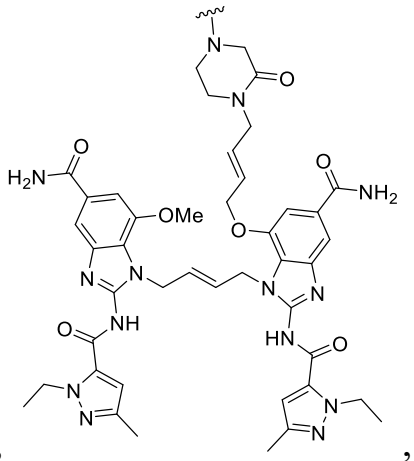
Trong một số phương án thực hiện, T được chọn từ:



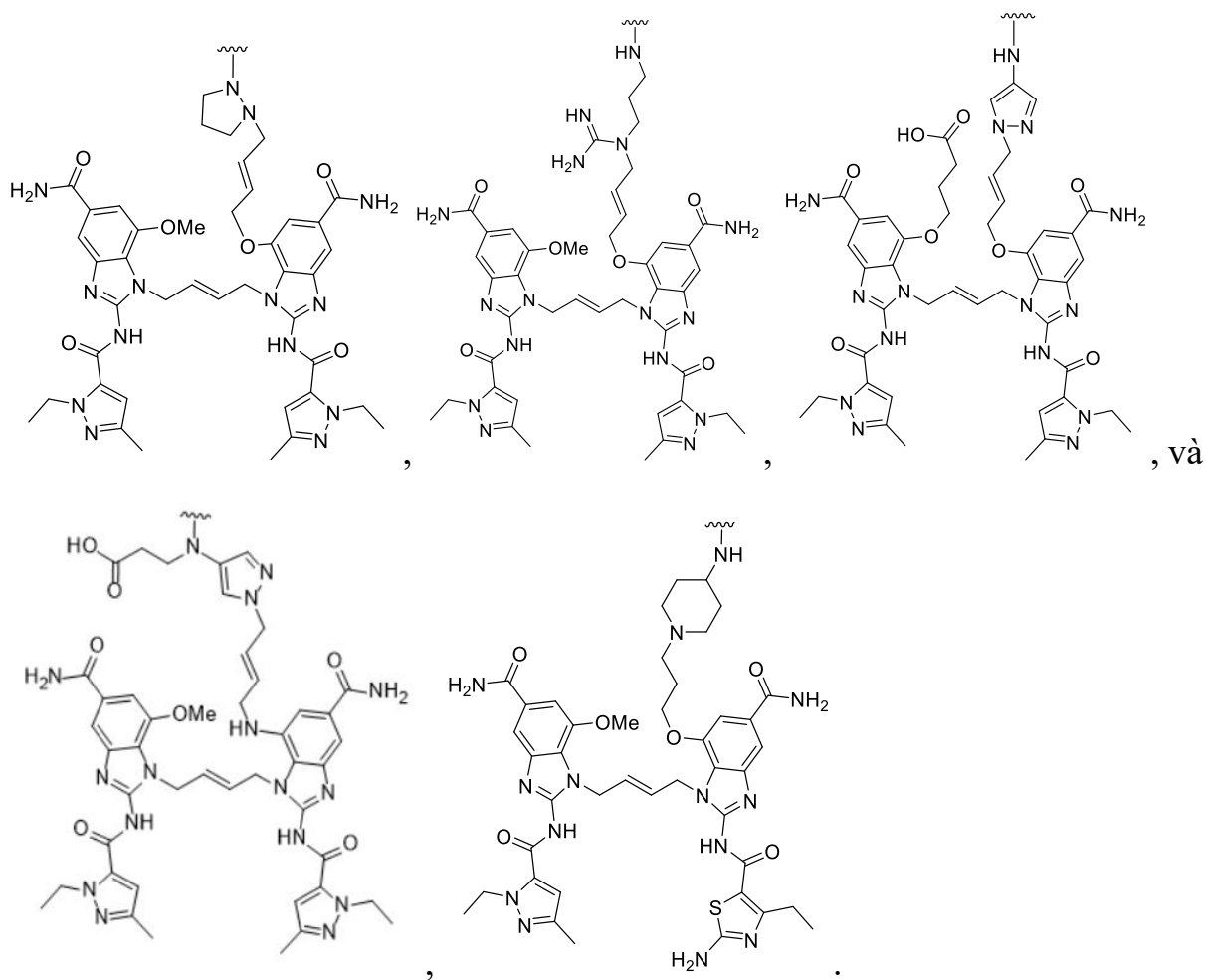
,



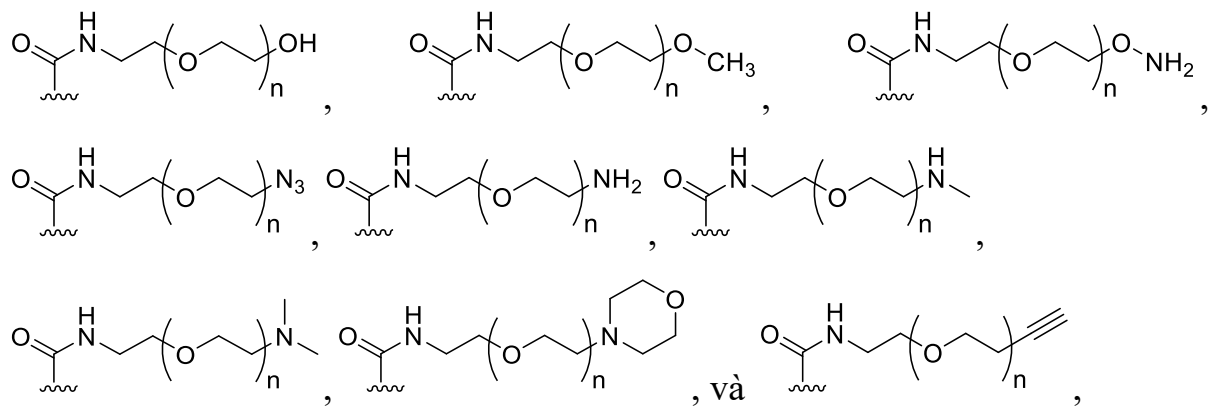
,



,

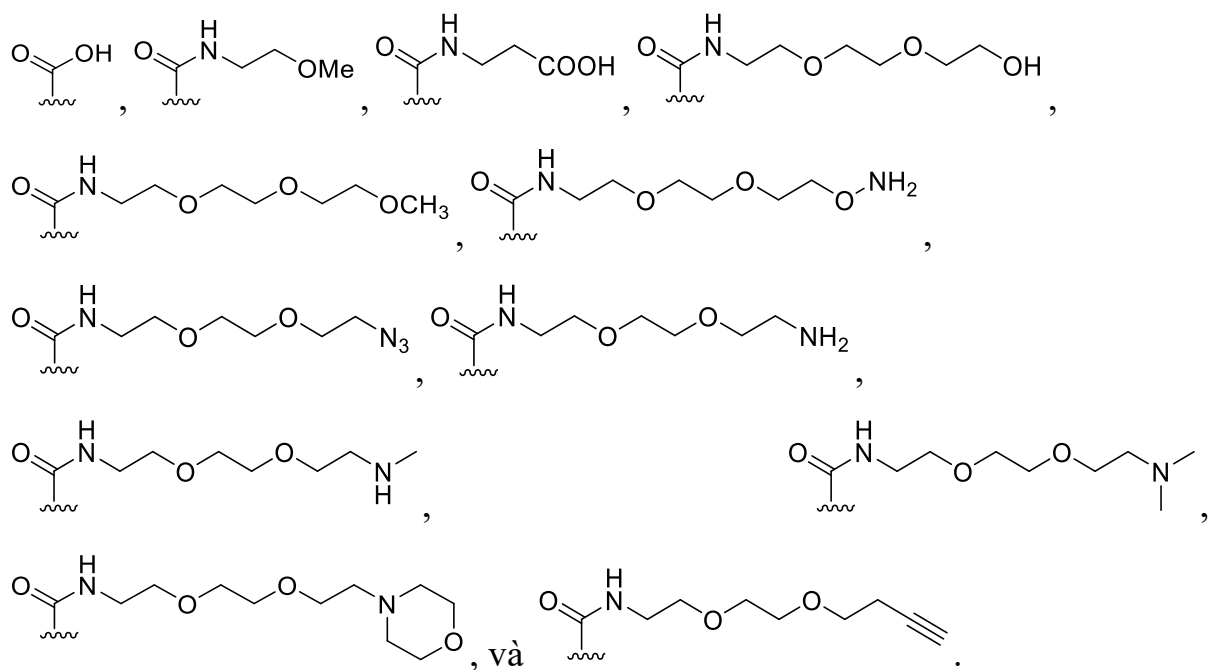


Trong một số phương án thực hiện, Y được chọn từ:

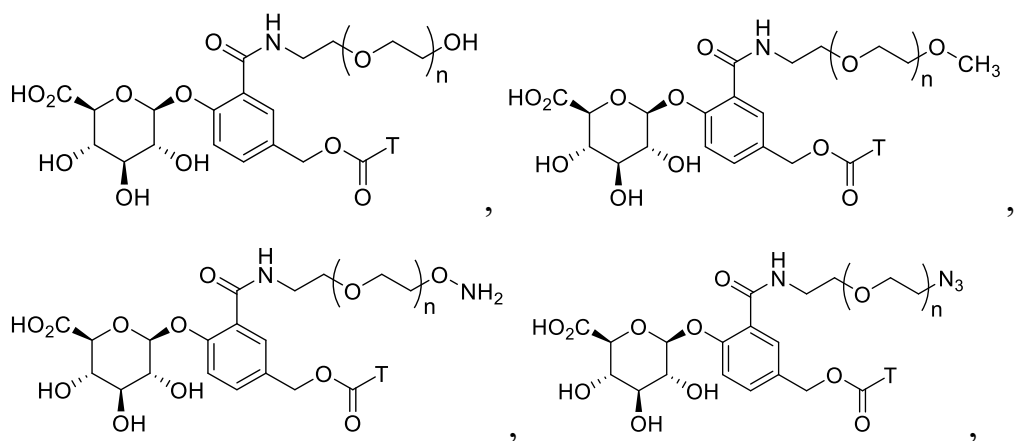


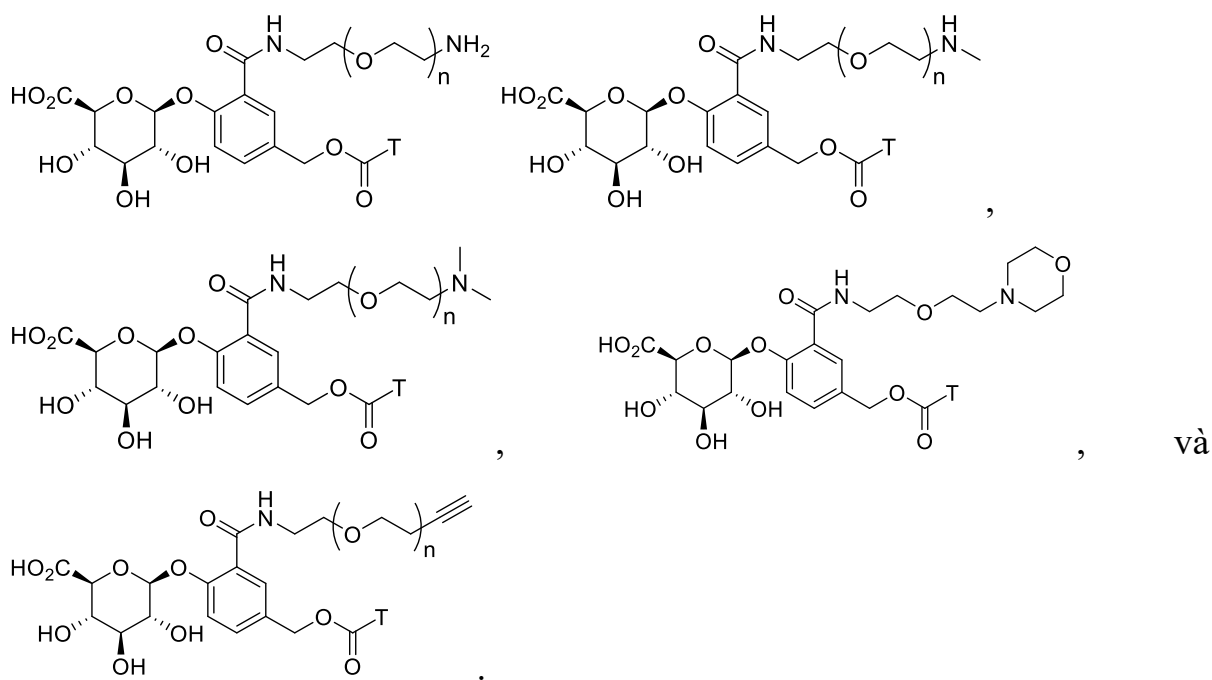
Trong đó n là một số nguyên từ 1 đến 15.

Trong một số phương án thực hiện, Y được chọn từ:



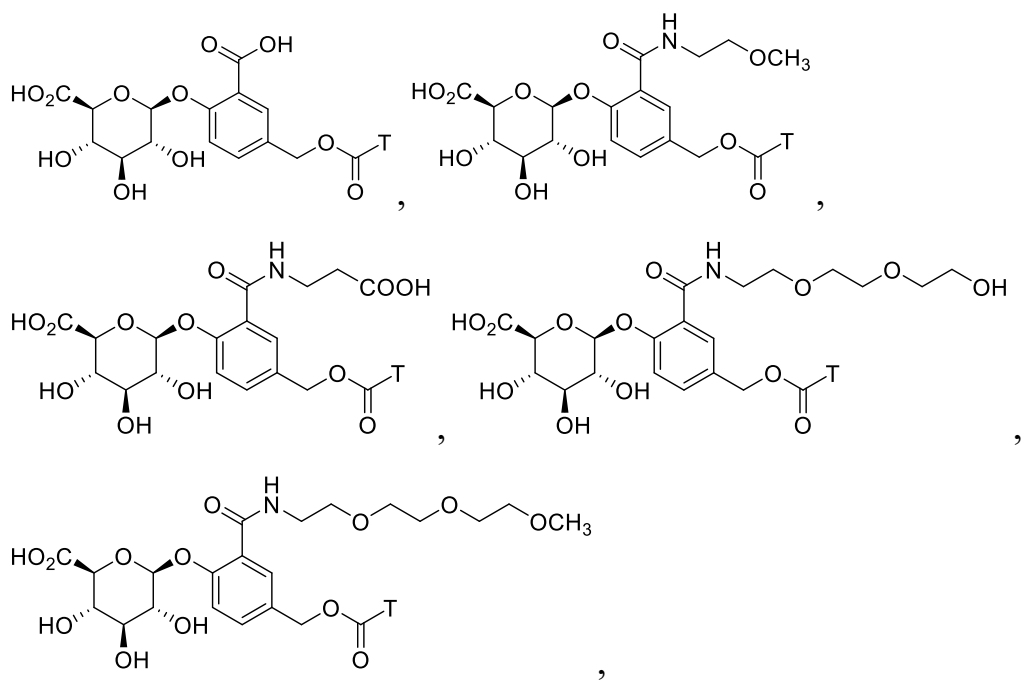
Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ:

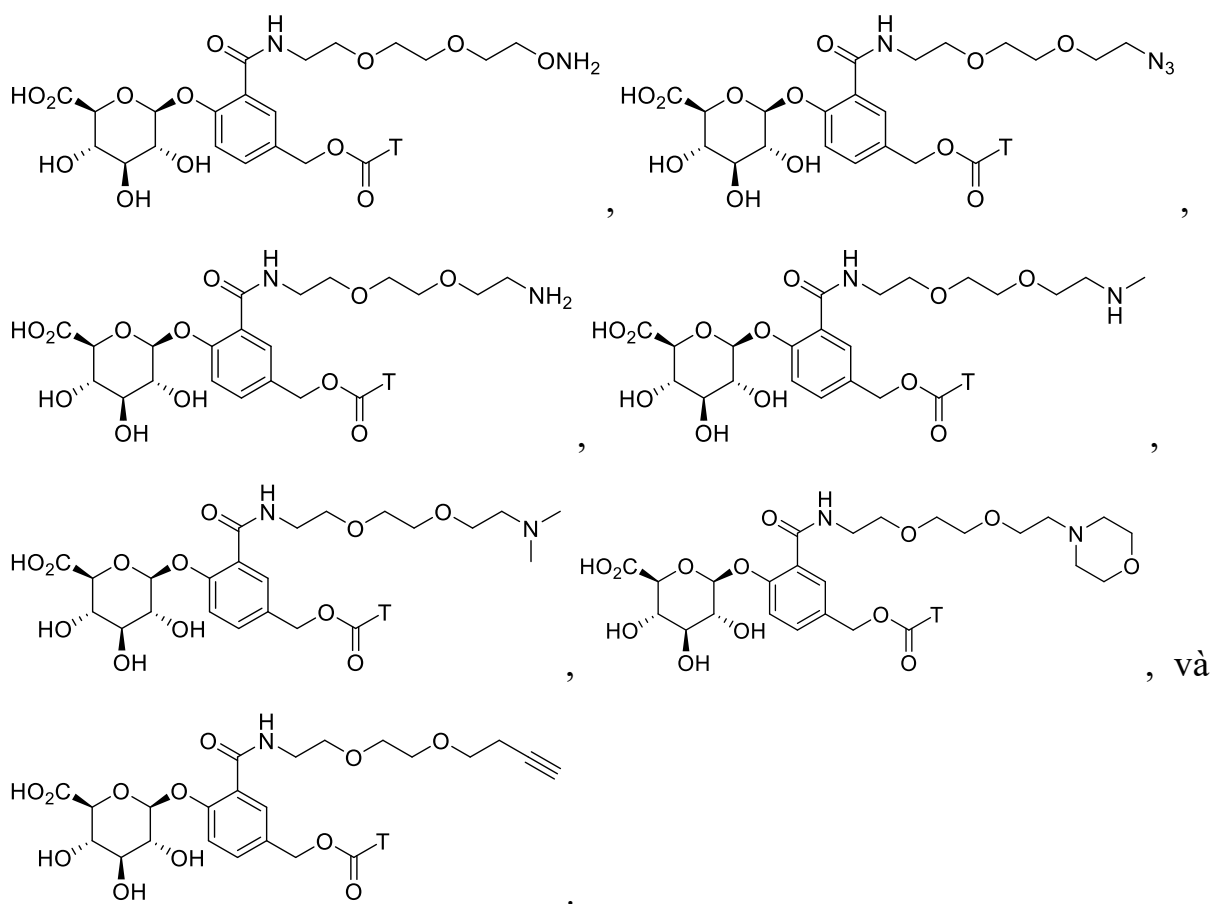




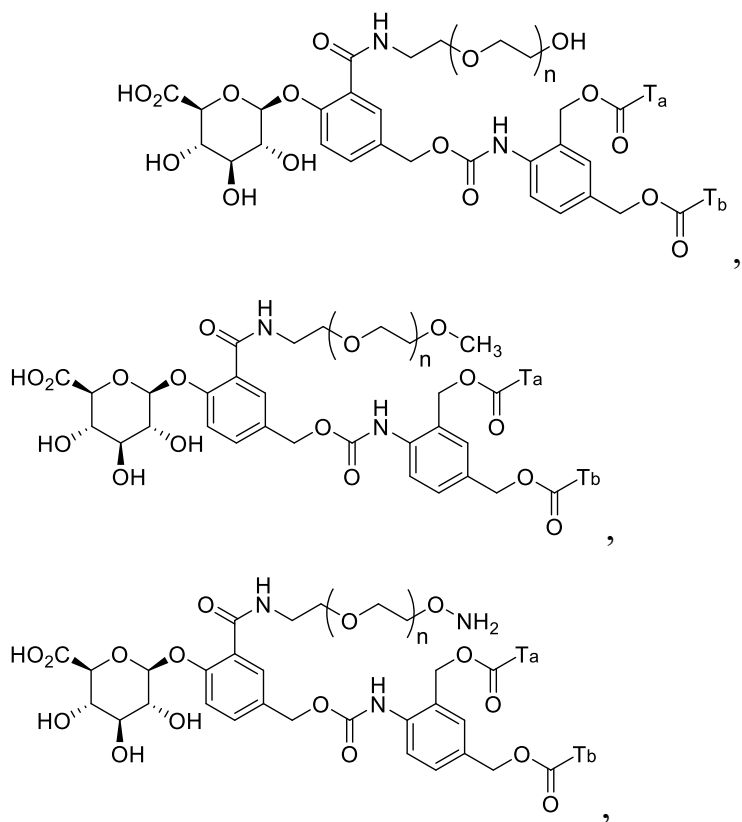
Trong đó  $n$  là số nguyên từ 1 đến 15.

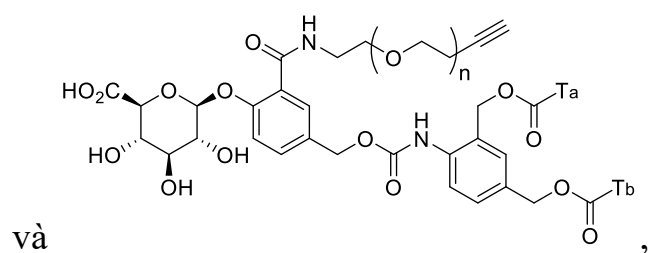
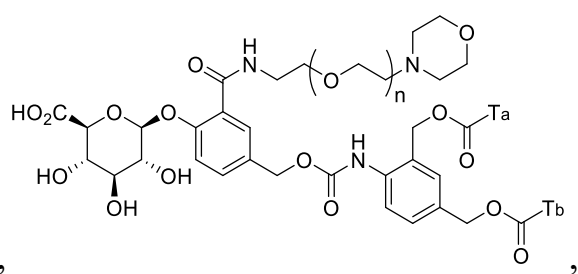
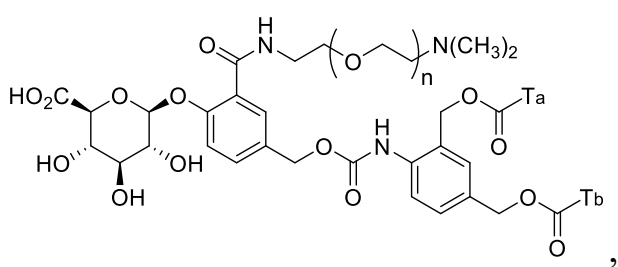
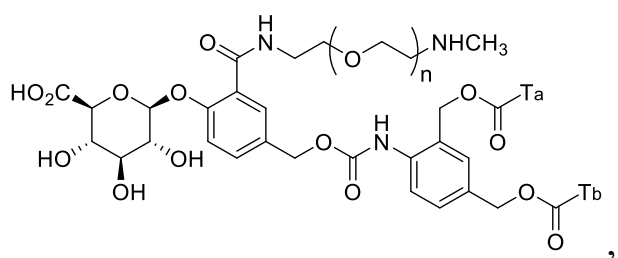
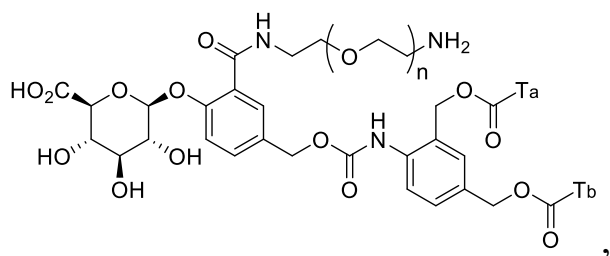
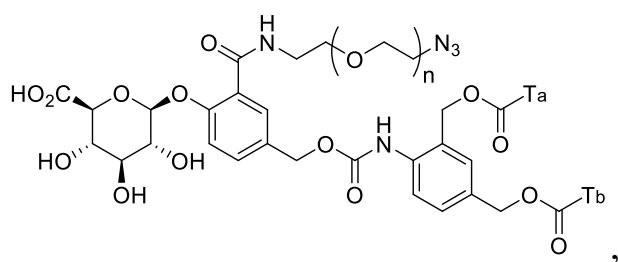
Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ:





Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ:



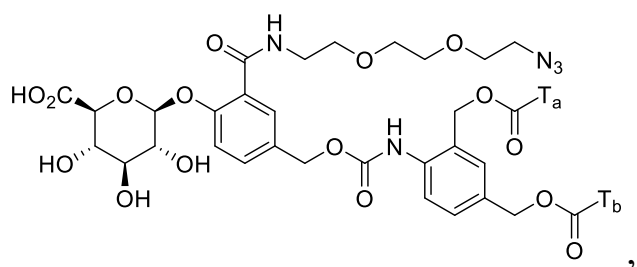
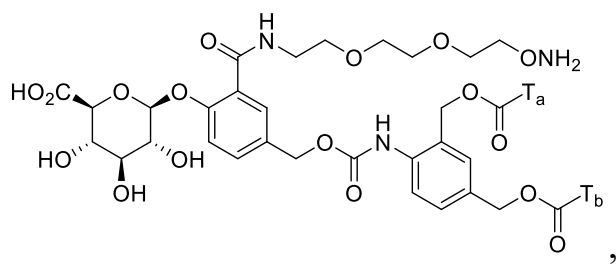
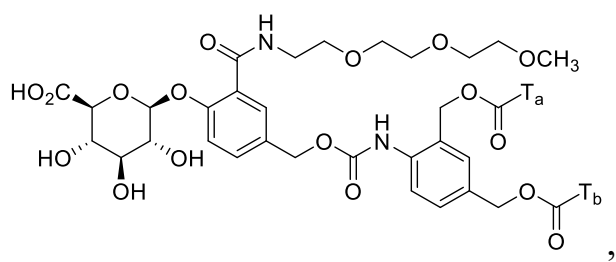
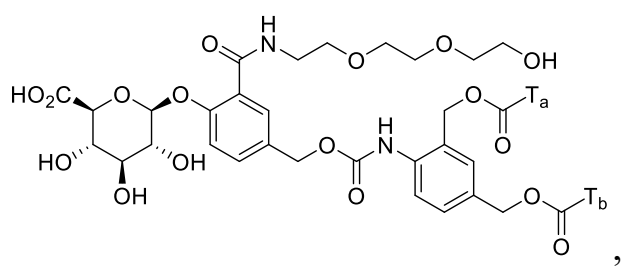
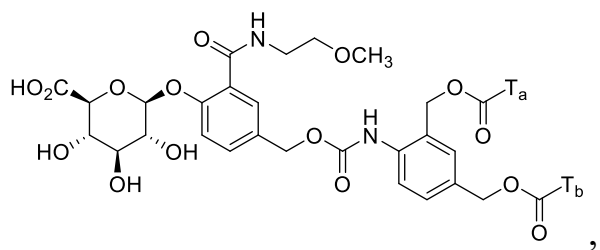
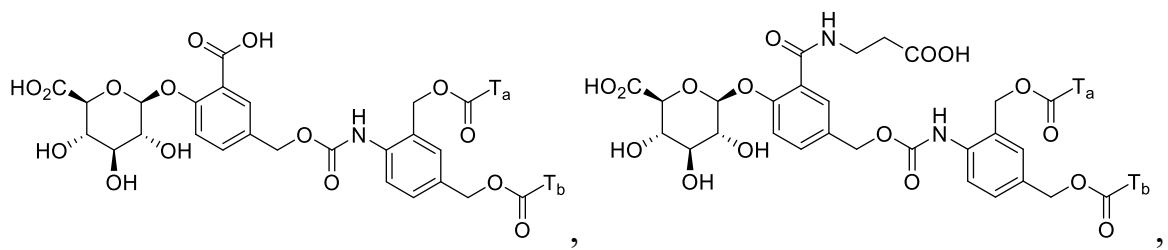


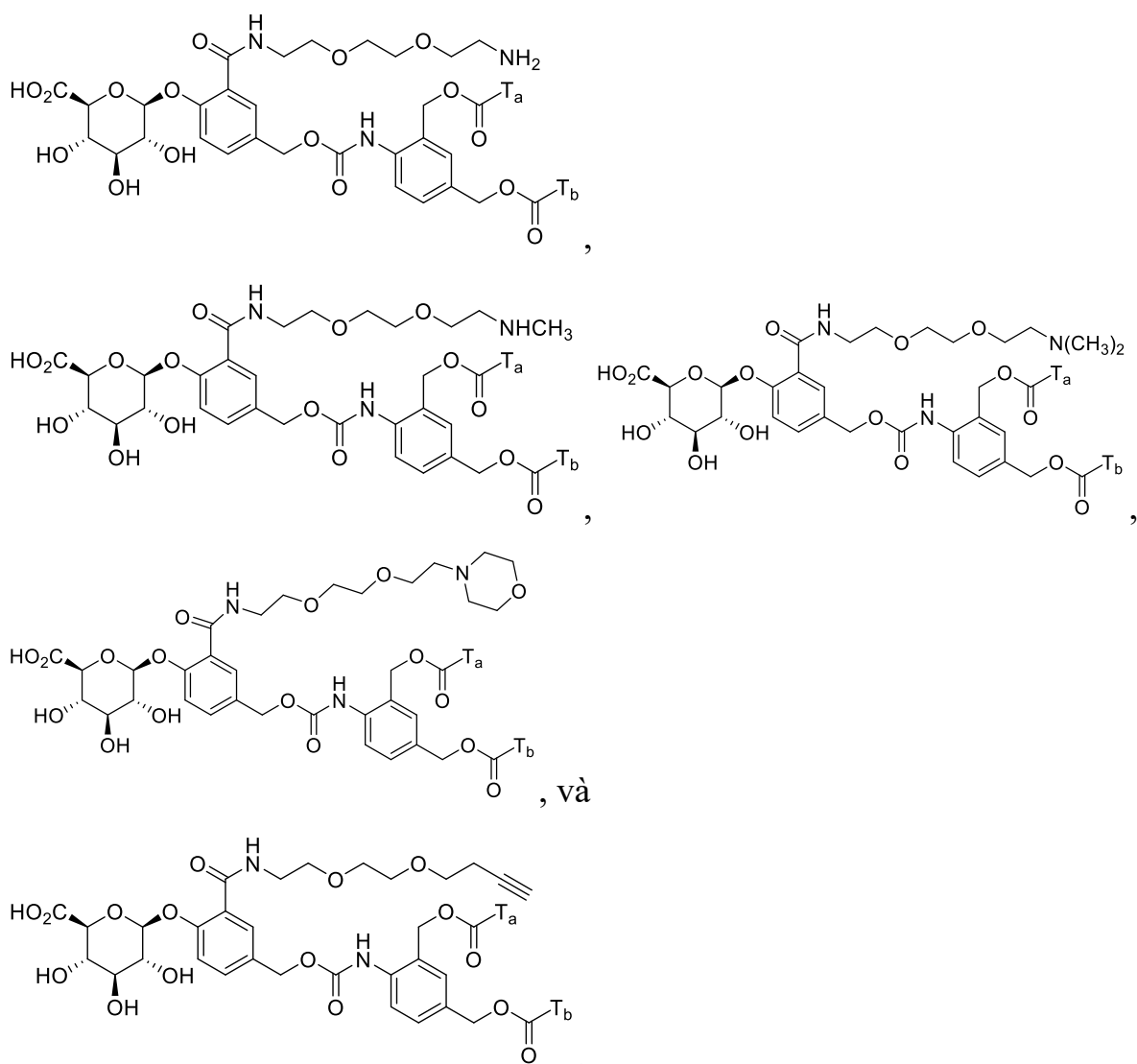
và

trong đó  $n$  là số nguyên từ 1 đến 15.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất được chọn từ:







Trong một số phương án thực hiện, sáng chế hiện tại liên quan đến các chế phẩm dược phẩm bao gồm một hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như hợp chất có công thức (I) hoặc muối được học chấp nhận của hợp chất đó, và tá dược được học chấp nhận.

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế hiện tại liên quan đến phương án điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lý có sự điều hòa bởi STING (chất kích thích gen interferon) ở một đối tượng cần được điều trị, phương án bao gồm việc đưa vào cơ thể đối tượng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được học chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế phẩm dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được học chấp nhận của hợp chất đó.

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế hiện tại liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế phẩm được phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lý có sự điều hòa bởi STING ở đối tượng cần điều trị.

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế hiện tại liên quan đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế phẩm được phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được được học chấp nhận của hợp chất đó, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lý có sự điều hòa bởi STING ở đối tượng cần điều trị.

Trong một số phương án thực hiện, bệnh lý được điều hòa bởi STING là ung thư.

Trong một số phương án thực hiện, ung thư được lựa chọn từ: ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư gan, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư não, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma Kaposi và u ác hắc tố (melanoma).

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế này liên quan đến một phương pháp kích thích đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có nhu cầu, phương pháp bao gồm việc đưa vào cơ thể đối tượng hợp chất theo công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế phẩm được chứa hợp chất theo công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó.

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế này liên quan đến việc sử dụng hợp chất theo công thức (I), hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế phẩm được chứa hợp chất theo công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó để kích thích đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có nhu cầu.

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế này liên quan đến hợp chất theo công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó, hoặc chế

phẩm được chứa hợp chất theo công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó được sử dụng để kích thích đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có nhu cầu.

Trong một số phương án thực hiện, việc kích thích đáp ứng miễn dịch có hiệu quả trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh lý được điều hòa bởi STING ở đối tượng.

Trong một số phương án thực hiện, bệnh lý được điều hòa bởi STING là ung thư.

Trong một số phương án thực hiện, ung thư được lựa chọn từ: ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư gan, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư não, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma Kaposi và u ác hắc tố (melanoma).

Trong một số phương án thực hiện, sáng chế này liên quan đến một phương pháp điều hòa hoạt tính của protein tiếp hợp STING, phương pháp bao gồm việc tiếp xúc protein tiếp hợp STING với hợp chất theo Công thức (I) hoặc muối được được lý chấp nhận của hợp chất đó.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất làm tăng hoạt tính của protein tiếp hợp STING.

Trong một số phương án thực hiện, bệnh lý được điều hòa bởi STING là ung thư, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm virus, bệnh nhiễm nấm, rối loạn do miễn dịch, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh hệ thần kinh ngoại biên, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh tim mạch, bệnh dị ứng hoặc viêm. Trong các phương án cụ thể, bệnh lý được điều hòa bởi STING là ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm.

Trong một số phương án thực hiện, ung thư là ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư gan,

ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư não, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma Kaposi và u ác hắc tố.

Trong một số phương án thực hiện, chế phẩm được có thể chứa thêm một lượng có hiệu lực điều trị của một tác nhân hóa trị.

Trong một số phương án thực hiện, chế phẩm được có thể bao gồm một hoặc nhiều tác nhân điều trị phối hợp; và có thể bao gồm thêm một tá dược được được lý chấp nhận.

Trong một số phương án thực hiện, tác nhân điều trị phối hợp là một tác nhân có tác dụng phòng ngừa, cải thiện hoặc điều trị đối với các bệnh lý được điều hòa bởi STING, hoặc là tác nhân có khả năng làm giảm thể hiện của các tác dụng phụ phát sinh khi dùng tác nhân điều trị bệnh lý do STING điều hòa, hoặc (nhưng không giới hạn) là tác nhân có tác dụng tăng cường miễn dịch. Khi được áp dụng dưới dạng một chế phẩm kết hợp với chất chủ vận STING được đại diện bởi hợp chất này, tác nhân đó cho thấy hiệu quả điều trị hữu ích và/hoặc cải thiện độ ổn định của chất phân giải protein, và/hoặc giảm các tác dụng phụ có thể phát sinh khi sử dụng chất chủ vận STING đại diện bởi hợp chất này, và/hoặc bất kỳ tác nhân nào có khả năng tối đa hóa hiệu quả điều trị thông qua việc tăng cường miễn dịch đều có thể được áp dụng kết hợp.

Các tác nhân điều trị phối hợp có thể sử dụng bao gồm, ví dụ: auristatin, bexarotene, bicalutamide, BMS 184476, bleomycin, semadotin, chlorambucil, cyclophosphamide, docetaxol, docetaxel, carboplatin, carmustine, cisplatin, cryptophycin, decitabine, dolastatin, doxorubicin, mibobulin isethionate, rhizoxin, sertenef, streptozocin, mitomycin, methotrexate, các taxane, nilutamide, nivolumab, Onapristone, paclitaxel, procarbazine, tamoxifen, tasonermine, tretinoin, vinblastine, vincristine, các chất đối kháng PD-1, chất đối kháng CTLA-4, các phân tử đồng kích thích B7, interleukin-2, interleukin-7, v.v.

Trong một số phương án thực hiện, ung thư có thể là ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư

gan, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư não, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma Kaposi và u ác hắc tố (melanoma); tuy nhiên, bất kỳ loại ung thư biểu mô nào mà chất chủ vận STING được đại diện bởi hợp chất có thể mang lại hiệu quả điều trị đều có thể áp dụng. Trong một số phương án thực hiện, sáng chế này cung cấp một phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh lý được điều hòa bởi STING, bao gồm việc đưa chế phẩm dược vào cơ thể người bệnh. Ngoài ra, hợp chất theo Công thức (I) trong sáng chế này có thể được sử dụng như một chất bổ trợ trong điều trị các bệnh truyền nhiễm khác, hoặc các bệnh hay rối loạn khác bao gồm ung thư, dưới bất kỳ dạng tautomer, đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng nào của hợp chất đó.

### **Liệu pháp kết hợp**

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất, đồng phân quang học, đồng phân lập thể, dạng hòa tan, tautomer hoặc muối được dược dụng chấp nhận của hợp chất đó, hoặc một chế phẩm dược bao gồm các dạng này, có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung khác (ví dụ: điều trị bằng thuốc hoặc các phương pháp điều trị khác).

Liệu pháp kết hợp, ví dụ, có thể bao gồm sự kết hợp của hai liệu pháp hoặc ba liệu pháp (ví dụ: liệu pháp ba thuốc với ba tác nhân điều trị), hoặc nhiều hơn. Liều dùng của một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung (ví dụ: các điều trị không dùng thuốc hoặc các phương pháp điều trị khác) có thể được giảm so với liều tiêu chuẩn khi các liệu pháp này được sử dụng đơn lẻ.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất, đồng phân quang học, đồng phân lập thể, dạng hòa tan, tautomer hoặc muối được dược dụng chấp nhận của hợp chất đó, hoặc một chế phẩm dược chứa các dạng này, có thể được sử dụng trước, sau hoặc đồng thời với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung nêu trên.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất có thể được dùng đồng thời, ví dụ, trong cùng một chế phẩm dược, hoặc có thể được dùng riêng rẽ. Khi được

dùng riêng rẽ, việc dùng này có thể diễn ra đồng thời hoặc tuần tự. Việc dùng tuần tự có thể được thực hiện cách nhau trong thời gian ngắn hoặc dài.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất và liệu pháp bổ sung có thể bao gồm việc sử dụng một tác nhân hạn chế tác dụng phụ. Ví dụ về các tác nhân hạn chế tác dụng phụ là các tác nhân có thể được sử dụng để điều trị buồn nôn, bao gồm dronabinol, granisetron, metoclopramide, ondansetron và prochlorperazine, hoặc các muối được dùng chấp nhận của các chất này.

Trong một số phương án thực hiện, hợp chất và liệu pháp bổ sung có thể bao gồm liệu pháp không dùng thuốc (ví dụ: phẫu thuật hoặc xạ trị). Các ví dụ về điều trị không dùng thuốc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xạ trị, liệu pháp lạnh (cryotherapy), tăng thân nhiệt (hyperthermia), phẫu thuật (ví dụ: phẫu thuật cắt bỏ mô khối u), và liệu pháp truyền tế bào T thích nghi (adoptive T cell transfer – ACT).

Trong một số phương án thực hiện, các tác nhân điều trị có thể được phối hợp là các hợp chất được sử dụng trong điều trị ung thư hoặc các tình trạng liên quan, và các steroid phù hợp bao gồm: 21-acetoxy pregnenolone, alcomethasone, algestone, amcinonide, beclomethasone, betamethasone, desonide, chloroprednisone, clobetasol, clocortolone, cloprednol, corticosterone, cortisone, cortibazole, deflazacort, desonide, desoximethasone, dexamethasone, diflorasone, diflucortolone, difuprednate, enoxolone, fluazacort, fluchloronide, flumethasone, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluocortolone, fluorometholone, fluperolone acetate, fluprednidene acetate, fluprednisolone, flurvàrenolide, fluticasone propionate, formocortal, halocinonide, halobetasol propionate, halomethasone, hydrocortisone, prednol etabonate, mazipredone, medrisone, meprednisone, methylprednisolone, mometasone furoate, paramethasone, predcarbate, prednisolone, prednisolone 25-diethylaminoacetate, prednisolone sodium phosphate, prednisone, prednival, prednylidene, rimexolone, thixocortol, triamcinolone, triamcinolone acetonide,

triamcinolone venetonide, triamcinolone hexacetonide và các muối hoặc dẫn xuất của chúng, nhưng không giới hạn ở các chất này.

Trong một số phương án thực hiện, tác nhân sinh học có thể là một tác nhân sinh học (ví dụ: một cytokine (chẳng hạn như interferon hoặc interleukin như IL-2)) được sử dụng trong điều trị ung thư hoặc các tình trạng liên quan đến ung thư. Trong một số phương án thực hiện, tác nhân sinh học là một tác nhân sinh học dựa trên immunoglobulin, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng (ví dụ: kháng thể người hóa, kháng thể người hoàn toàn, protein dung hợp với vùng Fc hoặc các đoạn chức năng của chúng). Các thuốc liên hợp kháng thể – thuốc cũng được bao gồm.

Trong một số phương án thực hiện, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể là một kháng thể đơn hiệu, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng, một protein dung hợp, ví dụ như protein dung hợp thụ thể-Fc, cụ thể hơn là chất ức chế CTLA-4 (ví dụ: kháng thể ức chế hoặc chất ức chế phân tử nhỏ) (chẳng hạn như kháng thể kháng CTLA-4 hoặc protein dung hợp), chất ức chế hoặc đối kháng PD-1 (ví dụ: kháng thể ức chế hoặc chất ức chế phân tử nhỏ), chất ức chế hoặc đối kháng PDL-1 (ví dụ: kháng thể ức chế hoặc chất ức chế phân tử nhỏ), chất ức chế hoặc đối kháng PDL-2 (ví dụ: kháng thể ức chế, protein dung hợp Fc hoặc chất ức chế phân tử nhỏ) (chẳng hạn như protein dung hợp PDL-2/Ig), và các chất tương tự, nhưng không giới hạn ở các ví dụ nêu trên.

Trong một số phương án thực hiện, tác nhân chống ung thư có thể là, ví dụ, một tác nhân hóa trị hoặc một liệu pháp nhắm trúng đích. Cụ thể, các tác nhân chống ung thư bao gồm chất ức chế phân bào, kháng sinh xen vào phân tử DNA (intercalating antibiotics), chất ức chế yếu tố tăng trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, enzym, chất ức chế topoisomerase, chất điều biến đáp ứng sinh học, tác nhân alkyl hóa, chất đối kháng chuyển hóa (antimetabolites), các chất tương tự axit folic, chất tương tự pyrimidine, chất tương tự purine và các chất ức chế liên quan, alkaloid vinca, epipodophyllotoxin, kháng sinh, L-asparaginase, chất ức chế topoisomerase, interferon, các phức chất phối trí bạch kim (platinum coordination



complexes), anthracenedione, các dẫn xuất ure có gốc thể, dẫn xuất methylhydrazine, chất ức chế tuyến thượng thận, corticosteroid, progestin, estrogen, chất kháng estrogen, vàrogen, chất kháng vàrogen và các chất tương tự hormone hướng sinh dục (gonadotropin analogues). Các tác nhân chống ung thư bổ sung có thể bao gồm leucovorin (LV), irinotecan, oxaliplatin, capecitabine, paclitaxel, docetaxel, chất ức chế ALK, chất ức chế thụ thể kinase (RTK)/thụ thể yếu tố tăng trưởng (ví dụ: chất ức chế các thành phần phía sau như chất ức chế SHP2, SOS1), chất ức chế Raf, MEK, ERK, PI3K, PTEN, AKT hoặc mTOR, chất ức chế Ras, vaccine Ras, chất ức chế con đường kinase MAP (MAPK inhibitors), chất phá vỡ hoặc ức chế con đường RAS-RAF-ERK hoặc PI3K-AKT-TOR hoặc tín hiệu PI3K-AKT, chất đối kháng PD-1 hoặc PD-L1, chất điều biến miễn dịch loại imide (ImiD), chất chủ vận GITR, tế bào T biến đổi gen (ví dụ, tế bào CAR-T), kháng thể hai đặc hiệu (ví dụ: BiTE), các chất chống PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 và OX40, chất ức chế EGFR, chất ức chế IGF-1R; và các chất tương tự, nhưng không giới hạn ở các ví dụ nêu trên.

Trong một số phương án thực hiện, các tác nhân chống tạo mạch (anti-angiogenic agents) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất hóa học tổng hợp in vitro, kháng thể, vùng gắn kháng nguyên, đồng vị phóng xạ, cũng như các dạng phối hợp hoặc liên hợp của chúng.

Trong một số phương án thực hiện, chất ức chế quá trình tự thực bào (autophagy inhibitor) có thể là chloroquine, 3-methyladenine, hydroxychloroquine (Plaquenil™), bafilomycin A1, 5-amino-4-imidazole carboxamide riboside (AICAR), axit okadaic, các loại độc tố tảo ức chế tự thực bào có khả năng ức chế phosphatase protein loại 2A hoặc loại 1, cAMP, và các thuốc làm tăng mức cAMP như adenosine, LY204002, N6-mercaptopurine riboside, và vinblastine, nhưng không giới hạn ở những ví dụ nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân đã được mô tả ở đây hoặc các tác nhân thích hợp khác, tùy thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị. Do đó, trong một số phương án thực hiện, một hoặc

nhiều hợp chất của sáng chế này sẽ được dùng đồng thời với các liệu pháp khác như đã mô tả. Khi được sử dụng trong liệu pháp phối hợp, các hợp chất mô tả ở đây có thể được dùng đồng thời hoặc riêng biệt với tác nhân thứ hai. Việc phối hợp có thể bao gồm: dùng đồng thời cả hai tác nhân trong cùng một dạng bào chế; dùng đồng thời trong các dạng bào chế riêng biệt; hoặc dùng riêng biệt theo trình tự. Cụ thể, một hợp chất mô tả trong sáng chế này và bất kỳ tác nhân nào được mô tả có thể được bào chế chung trong cùng một dạng bào chế và được dùng đồng thời. Ngoài ra, hợp chất của bản sáng chế và bất kỳ liệu pháp nào mô tả tại đây có thể được dùng đồng thời nhưng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt. Trong một phương án khác, hợp chất của sáng chế này có thể được dùng trước hoặc sau bất kỳ liệu pháp nào được mô tả, và ngược lại. Trong một số phương án thực hiện với phác đồ dùng riêng biệt, hợp chất của bản sáng chế và bất kỳ liệu pháp nào được mô tả có thể được dùng cách nhau vài phút, vài giờ hoặc vài ngày.

Trong một số phương án thực hiện của bất kỳ phương pháp nào được mô tả tại đây, liệu pháp đầu tiên (ví dụ, một hợp chất của phát minh) và một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung có thể được sử dụng theo bất kỳ thứ tự nào, đồng thời hoặc theo trình tự.

Hợp chất mô tả ở trên trong dạng bào chế được phẩm của phát minh này chứa một lượng có hiệu quả điều trị hoặc có hiệu quả phòng ngừa. Liều lượng ưu tiên của hợp chất theo phát minh này thay đổi tùy thuộc vào tình trạng và cân nặng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, đường dùng và thời gian điều trị, nhưng có thể được lựa chọn phù hợp bởi người có chuyên môn trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất có công thức (I) của phát minh này có thể được sử dụng với liều từ 0,0001 đến 1000 mg/kg, ưu tiên từ 0,01 đến 500 mg/kg, chia làm một hoặc nhiều lần dùng trong ngày.

Trong thành phần mô tả ở trên, hợp chất có công thức (I) có thể được trộn với tỷ lệ từ 0,0001 đến 50% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của toàn bộ thành phần.

## **Dạng bào chế dược phẩm**

Các thành phần và phương pháp của sáng chế này có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể cần thiết. Trong một số phương án thực hiện, cá thể là động vật có vú như người hoặc động vật có vú không phải người. Khi dùng cho động vật, chẳng hạn như người, thành phần hoặc hợp chất được ưu tiên sử dụng dưới dạng dạng bào chế dược phẩm bao gồm, ví dụ, hợp chất của sáng chế và chất mang dược phẩm chấp nhận được. Các chất mang dược phẩm chấp nhận được là những chất đã được biết đến trong kỹ thuật và bao gồm, ví dụ, dung dịch nước như nước hoặc dung dịch đệm sinh lý hoặc các dung môi, tá dược khác như glycol, glycerol, dầu (ví dụ dầu ô liu), hoặc este hữu cơ dùng tiêm. Trong các phương án ưu tiên, khi các dạng bào chế dược phẩm này dùng cho người, đặc biệt là các đường dùng xâm lấn (ví dụ: đường tiêm hoặc cấy ghép, là các đường đi qua mà thuốc không cần phải vận chuyển hoặc khuếch tán qua hàng rào biểu mô), dung dịch nước phải không có pyrogen hoặc gần như không có pyrogen. Các tá dược có thể được lựa chọn, ví dụ, để đạt hiệu ứng phóng thích chậm của tác nhân hoặc để nhắm mục tiêu chọn lọc đến một hoặc nhiều loại tế bào, mô hoặc cơ quan. Dạng bào chế dược phẩm có thể ở dạng đơn vị liều như viên nén, viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), hạt, dạng đông khô để pha lại, bột, dung dịch, siro, thuốc đặt, dung dịch tiêm hoặc các dạng tương tự. Thành phần cũng có thể có trong hệ thống dẫn thuốc qua da, ví dụ như miếng dán da. Thành phần cũng có thể có trong dung dịch thích hợp cho bôi ngoài da như kem dưỡng, kem hoặc mỡ bôi.

Chất mang dược phẩm chấp nhận được có thể bao gồm các tác nhân sinh lý chấp nhận được, có tác dụng, ví dụ, ổn định, tăng độ tan hoặc tăng khả năng hấp thu của một hợp chất, chẳng hạn như hợp chất của sáng chế. Các tác nhân sinh lý chấp nhận được này bao gồm, ví dụ, các loại cacbohydrat như glucose, sucrose hoặc dextran, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc glutathione, các tác nhân tạo phức (chelating agents), protein có khối lượng phân tử thấp hoặc

các chất ổn định hoặc tá dược khác. Việc lựa chọn chất mang dược phẩm chấp nhận được, bao gồm cả tác nhân sinh lý chấp nhận được, phụ thuộc ví dụ vào đường dùng của dạng bào chế. Dạng bào chế hoặc thành phần dược phẩm có thể là hệ dẫn thuốc tự nhũ tương hóa (self-emulsifying drug delivery system) hoặc hệ dẫn thuốc tự vi nhũ tương hóa (self-microemulsifying drug delivery system). Thành phần dược phẩm cũng có thể là liposome hoặc ma trận polymer khác, trong đó có thể được kết hợp, ví dụ, một hợp chất của sáng chế. Liposome, ví dụ, bao gồm phospholipid hoặc các lipid khác, là các chất mang không độc hại, sinh lý chấp nhận được và có thể chuyển hóa được, tương đối dễ chế tạo và sử dụng.

"dược phẩm chấp nhận được" được sử dụng trong sáng chế này để chỉ những hợp chất, vật liệu, thành phần và/hoặc dạng liều mà trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, phù hợp để tiếp xúc với các mô của con người và động vật mà không gây độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hay biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

"chất mang dược phẩm chấp nhận được" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là một vật liệu, thành phần hoặc chất mang dược phẩm phù hợp, chẳng hạn như chất độn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao bọc, ở dạng lỏng hoặc rắn. Mỗi chất mang phải "chấp nhận được" theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của công thức và không gây hại cho bệnh nhân.

Một số ví dụ về các vật liệu có thể dùng làm chất mang dược phẩm chấp nhận được bao gồm: (1) các loại đường như lactose, glucose và sucrose; (2) tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; (3) cellulose và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose và cellulose acetate; (4) bột tragacanth; (5) malt; (6) gelatin; (7) talc; (8) các tá dược như bơ cacao và sáp đặt trực tràng; (9) các loại dầu như dầu đậu phộng, dầu hạt bông, dầu hoa cúc, dầu mè, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu nành; (10) các glycols như propylene glycol; (11) các polyol như glycerin, sorbitol, mannitol và polyethylene glycol; (12) các este như ethyl oleate và ethyl laurate; (13) agar; (14) các chất đệm như magiê hydroxide và nhôm hydroxide; (15) axit alginic; (16) nước không có pyrogen;

(17) dung dịch muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) cồn etylic; (20) các dung dịch đệm phosphate; và (21) các chất không độc khác tương thích được sử dụng trong các công thức dược phẩm.

Một thành phần dược phẩm (dạng bào chế) có thể được dùng cho đối tượng theo nhiều đường dùng khác nhau bao gồm, ví dụ: đường uống (như dung dịch nước hoặc dung dịch không nước, huyền dịch, viên nén, viên nang (bao gồm viên nang rỗng và viên nang gelatin), viên lớn, bột, hạt, hoặc kem bôi lên lưỡi); hấp thu qua niêm mạc miệng (ví dụ dưới lưỡi); dưới da; qua da (ví dụ như miếng dán trên da); và tại chỗ (ví dụ kem, mỡ hoặc bình xịt bôi lên da). Hợp chất cũng có thể được bào chế để hít vào. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể chỉ đơn giản được hòa tan hoặc huyền dịch trong nước vô trùng. Chi tiết về các đường dùng phù hợp và các công thức thích hợp có thể được tìm thấy trong các bằng sáng chế, ví dụ như U.S. Pat. Nos. 6,110,973; 5,763,493; 5,731,000; 5,541,231; 5,427,798; 5,358,970 và 4,172,896, cũng như các bằng sáng chế được trích dẫn trong đó.

Các công thức bào chế có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị một cách thuận tiện và có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Lượng hoạt chất có thể kết hợp với chất mang để tạo thành một liều đơn vị sẽ thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được điều trị và phương thức dùng thuốc cụ thể. Lượng hoạt chất này nói chung là lượng đủ để tạo ra hiệu quả điều trị. Thông thường, tính theo tổng khối lượng 100%, lượng hoạt chất này sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 99%, ưu tiên từ khoảng 5% đến khoảng 70%, và ưu tiên cao nhất là từ khoảng 10% đến khoảng 30%.

Phương pháp điều chế các công thức hoặc chế phẩm này bao gồm bước kết hợp hợp chất có hoạt tính, chẳng hạn một hợp chất được mô tả trong sáng chế này, với chất mang và, nếu cần thiết, với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nhìn chung, công thức bào chế được điều chế bằng cách phối hợp đồng đều và chặt chẽ hợp chất của sáng chế này với chất mang dạng lỏng, chất mang rắn mịn, hoặc cả hai, sau đó, nếu cần, tạo hình cho sản phẩm.

Các công thức theo sáng chế phù hợp với đường uống có thể ở dạng viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), viên thuốc dẹt (cachets), viên nén, viên nhộng, viên ngậm (thường sử dụng nền có hương vị, như sucrose và keo arabic hoặc tragacanth), dạng đông khô, bột, hạt, hoặc dung dịch hay hỗn dịch trong chất lỏng nước hoặc không nước, hoặc nhũ tương dầu-trong-nước hay nước-trong-dầu, hoặc ở dạng elixir, siro, hoặc viên mềm (pastilles, sử dụng nền trơ như gelatin và glycerin, hoặc sucrose và keo arabic), và/hoặc ở dạng nước súc miệng và tương tự, mỗi dạng chứa một lượng xác định hợp chất được mô tả trong sáng chế này làm hoạt chất. Các chế phẩm hoặc hợp chất cũng có thể được dùng dưới dạng viên lớn (bolus), hỗn hợp mềm (electuary) hoặc dạng bột nhào.

Để bào chế dạng thuốc rắn dùng đường uống (viên nang – bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin, viên nén, viên nhộng, viên bao đường, bột, hạt và các dạng tương tự), hoạt chất được trộn với một hoặc nhiều chất mang được chấp nhận về dược dụng, chẳng hạn như natri citrat hoặc dicalci phosphat, và/hoặc bất kỳ thành phần nào sau đây: (1) Chất độn hoặc chất làm đầy, như tinh bột, lactose, sucrose, glucose, mannitol và/hoặc axit silicic; (2) Chất kết dính, chẳng hạn như carboxymethylcellulose, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucrose và/hoặc keo arabic; (3) Chất giữ ẩm, chẳng hạn như glycerol; (4) Chất rã, như agar-agar, calci carbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat và natri carbonat; (5) Chất làm chậm hòa tan, chẳng hạn như paraffin; (6) Chất tăng hấp thu, chẳng hạn như các hợp chất ammonium bậc bốn; (7) Chất hoạt hóa bề mặt, như cetyl alcohol và glycerol monostearat; (8) Chất hấp phụ, chẳng hạn như cao lanh và đất sét bentonit; (9) Chất bôi trơn, như talc, calci stearat, magnesi stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của các chất này; (10) Chất tạo phức, như các loại cyclodextrin đã biến tính hoặc chưa biến tính; (11) Chất tạo màu. Đối với viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), viên nén và viên nhộng, các chế phẩm dược cũng có thể chứa chất đệm pH. Chế phẩm rắn tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang mềm

và cứng chứa gelatin, sử dụng các tá dược như lactose hoặc đường sữa, cũng như polyethylene glycol có khối lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Viên nén có thể được sản xuất bằng cách nén hoặc đúc khuôn, có thể kèm theo một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất kết dính (chẳng hạn như gelatin hoặc hydroxypropylmethyl cellulose), chất bôi trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất rã (chẳng hạn như natri starch glycolat hoặc carboxymethylcellulose natri liên kết chéo), chất hoạt hóa bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đúc khuôn có thể được sản xuất bằng cách đúc trong máy chuyên dụng một hỗn hợp bột hoạt chất đã được làm ẩm bằng một chất pha loãng lỏng trợ.

Viên nén và các dạng thuốc rắn dùng đường uống khác của chế phẩm dược, chẳng hạn như viên bao đường, viên nang (bao gồm viên nang rắn và viên nang gelatin), viên nhộng và hạt, có thể được rạch rãnh hoặc bào chế với các lớp bao hoặc vỏ, chẳng hạn như bao tan trong ruột và các loại bao khác đã được biết đến rộng rãi trong kỹ thuật bào chế dược phẩm. Các dạng bào chế này cũng có thể được thiết kế để giải phóng hoạt chất chậm hoặc có kiểm soát, ví dụ bằng cách sử dụng hydroxypropylmethyl cellulose với tỷ lệ khác nhau để tạo ra hồ sơ giải phóng mong muốn, hoặc bằng ma trận polymer, liposome và/hoặc vi cầu. Chế phẩm cũng có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào chất tiệt trùng dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng có thể được hòa tan trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác ngay trước khi sử dụng. Những chế phẩm này cũng có thể chứa thêm chất làm mờ (opacifying agents), và có thể được thiết kế sao cho hoạt chất chỉ được giải phóng tại một phần nhất định của đường tiêu hóa, và có thể giải phóng chậm theo thời gian. Ví dụ về chất bao vi thể có thể sử dụng bao gồm các chất polymer và sáp. Hoạt chất cũng có thể được vi bao, nếu thích hợp, cùng với một hoặc nhiều tá dược đã được mô tả ở trên.

Dạng thuốc lỏng dùng đường uống bao gồm các nhũ tương dược dụng, thuốc đông khô để hoàn nguyên, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, siro và thuốc

bổ ngọt (elixir). Ngoài hoạt chất, các dạng thuốc lỏng còn có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong ngành dược, chẳng hạn như nước hoặc dung môi khác, cyclodextrin và các dẫn xuất của chúng, chất hòa tan, chất nhũ hóa, chẳng hạn như ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, các loại dầu (đặc biệt là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm lúa mì, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu mè), glycerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyethylene glycol và các este axit béo của sorbitan, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Ngoài các chất pha loãng trợ, chế phẩm đường uống cũng có thể chứa các phụ tá như chất làm ướt, chất nhũ hóa và phân tán, chất tạo ngọt, tạo hương, tạo màu, tạo mùi và chất bảo quản.

Hỗn dịch, ngoài hoạt chất, còn có thể chứa các chất làm tăng độ phân tán, chẳng hạn như rượu isostearyl ethoxyl hóa, các este của polyoxyethylene sorbitol và sorbitan, cellulose vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonite, thạch agar-agar, nhựa khô (tragacanth) và các hỗn hợp của chúng.

Dạng bào chế dùng ngoài da hoặc qua da bao gồm bột, xit, thuốc mỡ, thuốc dán, kem bôi, sữa bôi, gel, dung dịch, miếng dán và chế phẩm hít. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với tá dược được chấp nhận về dược dụng, cùng với các chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy khí nếu cần.

Các thuốc mỡ, thuốc dán, kem và gel có thể chứa, ngoài hoạt chất, các tá dược như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, nhựa khô (tragacanth), các dẫn xuất cellulose, polyethylene glycol, silicon, bentonite, axit silicic, bột talc, kẽm oxit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Miếng dán qua da còn có ưu điểm là cung cấp hoạt chất được kiểm soát vào cơ thể. Các dạng bào chế này có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc phân tán hoạt chất vào môi trường thích hợp. Có thể sử dụng thêm các chất tăng cường hấp thu để tăng tốc độ khuếch tán của hoạt chất qua da. Tốc độ khuếch tán này có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng màng kiểm soát tốc độ phóng thích hoặc phân tán hoạt chất trong nền gel hoặc ma trận polyme.



“tiêm ngoài đường tiêu hóa” hoặc “được tiêm ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng trong sáng chế này, có nghĩa là các đường dùng ngoài tiêu hóa và ngoài da, thường là đường tiêm, bao gồm nhưng không giới hạn ở các đường tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm động mạch, tiêm tủy sống, tiêm bao khớp, tiêm quanh nhãn cầu, tiêm tim, tiêm trong da, tiêm phúc mạc, tiêm khí quản, tiêm dưới da, tiêm dưới biểu bì, tiêm khớp, tiêm dưới bao, tiêm dưới nhện, tiêm tủy sống và tiêm xương ức, cũng như truyền dịch. Chế phẩm được dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất, phối hợp với một hoặc nhiều dung môi vô trùng có tính đẳng trương, có thể là nước hoặc không chứa nước, ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, hoặc bột vô trùng có thể hòa tan hoặc phân tán lại thành dung dịch vô trùng ngay trước khi sử dụng. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất ức chế vi khuẩn, các chất hòa tan để điều chỉnh độ đẳng trương so với máu của người nhận, hoặc chất làm đặc và chất treo.

Ví dụ về các tá dược lỏng có thể sử dụng được (cả chứa nước và không chứa nước) trong các chế phẩm được theo nội dung của sáng chế này bao gồm: nước, ethanol, polyol (như glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, và các chất tương tự), các hỗn hợp phù hợp của các chất này, dầu thực vật như dầu ô liu, và các este hữu cơ có thể tiêm được như ethyl oleate. Tính lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng các chất tạo màng như lecithin, bằng cách duy trì kích thước tiểu phân thích hợp trong trường hợp hỗn dịch, hoặc bằng các chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa các tá dược bổ trợ như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc phòng ngừa sự phát triển của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách bổ sung các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ như paraben, chlorobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Ngoài ra, có thể thêm các chất điều chỉnh độ đẳng trương như đường, natri clorid, và các chất tương tự vào chế phẩm. Hơn nữa, việc kéo dài hấp thu

của dạng thuốc tiêm cũng có thể đạt được thông qua bổ sung các chất làm chậm hấp thu, chẳng hạn như aluminum monostearate và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của thuốc, người ta mong muốn làm chậm quá trình hấp thu thuốc từ đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Điều này có thể thực hiện được bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng chứa chất tinh thể hoặc vô định hình có độ tan kém trong nước. Tốc độ hấp thụ của thuốc khi đó sẽ phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của thuốc, và tốc độ hòa tan này lại phụ thuộc vào kích thước và dạng tinh thể. Ngoài ra, việc trì hoãn hấp thu của dạng thuốc tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể đạt được bằng cách hòa tan hoặc phân tán thuốc trong dung môi dầu.

Các dạng thuốc tiêm depot (dạng lưu trữ kéo dài) có thể được bào chế bằng cách tạo vi nang chứa hoạt chất trong các chất nền vi mô bằng polymer phân hủy sinh học như polylactide-polyglycolide. Tùy thuộc vào tỷ lệ giữa thuốc và polymer, cũng như bản chất của loại polymer được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Các polymer phân hủy sinh học khác có thể bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydride). Các chế phẩm tiêm depot cũng có thể được bào chế bằng cách bao bọc thuốc trong liposome hoặc vi nhũ tương tương thích với mô cơ thể.

Để sử dụng trong các phương pháp theo nội dung của sáng chế này, các hợp chất hoạt tính có thể được sử dụng dưới dạng nguyên chất hoặc dưới dạng chế phẩm được chứa thành phần hoạt tính với hàm lượng, ví dụ, từ 0,1 đến 99,5% (ưu tiên hơn là 0,5 đến 90%), kết hợp với tá dược phù hợp dùng trong dược phẩm.

Các phương pháp đưa thuốc vào cơ thể cũng có thể được thực hiện thông qua các thiết bị có thể sạc lại hoặc phân hủy sinh học. Trong những năm gần đây, nhiều thiết bị polymer giải phóng chậm đã được phát triển và thử nghiệm trên cơ thể sống nhằm giải phóng thuốc có kiểm soát, bao gồm cả các chế phẩm sinh học có nguồn gốc protein. Một loạt polymer tương thích sinh học (bao gồm hydrogel), gồm cả polymer phân hủy sinh học và không phân hủy sinh học, có thể được sử

dụng để tạo thành thiết bị cấy ghép (implant) nhằm giải phóng kéo dài hợp chất tại vị trí đích cụ thể.

Liều lượng thực tế của các hoạt chất trong các chế phẩm được có thể được điều chỉnh sao cho đạt được hiệu quả điều trị mong muốn đối với từng bệnh nhân, chế phẩm và đường dùng, mà không gây độc cho người bệnh.

Mức liều được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể hoặc sự kết hợp các hợp chất được sử dụng, hoặc dạng este, muối hoặc amide của chúng; đường dùng thuốc; thời điểm sử dụng; tốc độ thải trừ của hợp chất (hoặc các hợp chất) đang sử dụng; thời gian điều trị; các thuốc, hợp chất và/hoặc vật liệu khác được phối hợp với hợp chất đang dùng; tuổi tác, giới tính, cân nặng, tình trạng sức khỏe tổng quát và tiền sử bệnh lý của bệnh nhân được điều trị; cùng các yếu tố tương tự khác đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực y khoa.

Bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có trình độ chuyên môn thông thường trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê đơn liều lượng hợp lý của chế phẩm được cần thiết. Ví dụ, bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có thể bắt đầu với liều thấp hơn mức cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn, sau đó tăng dần liều lượng cho đến khi đạt được hiệu quả đó. “Liều lượng điều trị hiệu quả” (therapeutically effective amount) được hiểu là nồng độ của hợp chất đủ để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn. Thông thường, liều lượng hiệu quả của hợp chất sẽ thay đổi tùy theo cân nặng, giới tính, tuổi tác và tiền sử bệnh lý của đối tượng sử dụng. Các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều lượng hiệu quả có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh nhân, bệnh lý đang điều trị, tính ổn định của hợp chất, và nếu cần, loại tác nhân điều trị khác được sử dụng phối hợp với hợp chất trong sáng chế này. Liều tổng thể lớn hơn có thể được đưa vào cơ thể bằng nhiều lần sử dụng thuốc. Các phương pháp xác định hiệu quả và liều lượng đã được những người có chuyên môn trong lĩnh vực biết đến và áp dụng (Isselbacher et al. (1996) Harrison’s Principles of Internal Medicine, 13th ed., trang 1814-1882, nội dung được đưa vào đây theo tham chiếu).

Nhìn chung, một liều lượng mỗi ngày của hợp chất hoạt hóa dùng trong chế phẩm và các thương pháp nêu trong sáng chế sẽ là lượng của hợp chất, là liều thấp nhấp mà vẫn mang lại hiệu quả trị liệu. Một liều lượng như vậy sẽ được dựa vào các yếu tố nêu trên.

Nếu cần, liều lượng hoạt chất hiệu quả trong một ngày có thể được chia thành một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều liều nhỏ hơn, dùng riêng biệt với khoảng cách thời gian phù hợp trong ngày, có thể ở dạng đơn vị liều. Trong một số trường hợp cụ thể của sáng chế này, hoạt chất có thể được dùng hai hoặc ba lần mỗi ngày. Trong các trường hợp ưu tiên, hoạt chất sẽ được dùng một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân nhận điều trị này có thể là bất kỳ động vật nào cần thiết, bao gồm các loài linh trưởng, đặc biệt là người; các động vật có vú khác như ngựa, gia súc, lợn, cừu, mèo, và chó; gia cầm; cũng như các vật nuôi nói chung.

Trong một số trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc phối hợp với một loại tác nhân điều trị khác.

Sáng chế này bao gồm việc sử dụng các muối hợp pháp dược lý của các hợp chất trong các chế phẩm và phương pháp của sáng chế. Trong một số trường hợp, các muối được xem xét bao gồm, nhưng không giới hạn, các muối amoni bậc alkyl, dialkyl, trialkyl hoặc tetra-alkyl. Trong một số trường hợp, các muối được xem xét bao gồm, nhưng không giới hạn, muối của L-arginine, benethamine, benzathine, betaine, calcium hydroxide, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-(diethylamino)ethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, hydrabamine, 1H-imidazole, lithium, L-lysine, magnesium, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine, piperazine, potassium, 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, sodium, triethanolamine, tromethamine, và các muối kẽm. Trong một số trường hợp, các muối được xem xét bao gồm, nhưng không giới hạn, các muối kim loại Na, Ca, K, Mg, Zn hoặc các muối kim loại khác. Trong một số trường hợp khác, các muối được xem xét bao gồm, nhưng không giới hạn, các muối của các axit như: 1-hydroxy-2-naphthoic axit, 2,2-

dichloroacetic axit, 2-hydroxyethanesulfonic axit, 2-oxoglutaric axit, 4-acetamidobenzoic axit, 4-aminosalicylic axit, acetic axit, adipic axit, L-ascorbic axit, L-aspartic axit, benzenesulfonic axit, benzoic axit, (+)-camphoric axit, (+)-camphor-10-sulfonic axit, capric axit (axit decanoic), caproic axit (axit hexanoic), caprylic axit (axit octanoic), carbonic axit, cinnamic axit, citric axit, cyclamic axit, dodecylsulfuric axit, ethane-1,2-disulfonic axit, ethanesulfonic axit, formic axit, fumaric axit, galactaric axit, gentisic axit, D-glucoheptonic axit, D-gluconic axit, D-glucuronic axit, glutamic axit, glutaric axit, glycerophosphoric axit, glycolic axit, hippuric axit, hydrobromic axit, hydrochloric axit, isobutyric axit, lactic axit, lactobionic axit, lauric axit, maleic axit, L-malic axit, malonic axit, mvaëlic axit, methanesulfonic axit, naphthalene-1,5-disulfonic axit, naphthalene-2-sulfonic axit, nicotinic axit, nitric axit, oleic axit, oxalic axit, palmitic axit, pamoic axit, phosphoric axit, proprionic axit, L-pyroglutamic axit, salicylic axit, sebacic axit, stearic axit, succinic axit, sulfuric axit, L-tartaric axit, thiocyanic axit, p-toluenesulfonic axit, trifluoroacetic axit, và các muối của undecylenic axit.

Các muối dạng axit hợp pháp dược phẩm cũng có thể tồn tại dưới dạng các solvat khác nhau, chẳng hạn như solvat với nước, methanol, ethanol, dimethylformamide và các dung môi tương tự. Hỗn hợp của các solvat này cũng có thể được điều chế. Nguồn gốc của solvat này có thể là từ dung môi kết tinh, vốn có trong dung môi sử dụng để chuẩn bị hoặc kết tinh, hoặc đến từ các dung môi ngoại lai.

Các tác nhân làm ướt, chất nhũ hóa và chất bôi trơn như natri lauryl sulfate và magiê stearat, cũng như các chất tạo màu, chất làm bong tróc, chất phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương và tạo mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong các chế phẩm.

Ví dụ về các chất chống oxy hóa hợp pháp dược phẩm bao gồm: (1) Các chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, chẳng hạn như axit ascorbic, cysteine hydrochloride, natri bisulfate, natri metabisulfite, natri sulfite và các chất tương tự; (2) Các chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu, chẳng hạn như ascorbyl

palmitate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), lecithin, propyl gallate, alpha-tocopherol và các chất tương tự; (3) Các chất tạo phức với kim loại, chẳng hạn như axit citric, ethylenediamine tetraacetic axit (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric và các chất tương tự.

## **Định nghĩa**

Trừ khi được định nghĩa khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng trong đơn này sẽ có nghĩa theo cách hiểu chung của những người có kỹ năng chuyên môn trong lĩnh vực. Nói chung, cách đặt tên và các kỹ thuật liên quan đến hóa học, nuôi cấy tế bào và mô, sinh học phân tử, sinh học tế bào và ung thư, thần kinh học, hóa thần kinh, virology, miễn dịch học, vi sinh, dược lý, di truyền học, cũng như hóa học protein và axit nucleic được mô tả ở đây đều là những kiến thức phổ biến, được sử dụng rộng rãi trong ngành.

Các phương pháp và kỹ thuật được trình bày trong sáng chế này nói chung được thực hiện theo các phương pháp truyền thống đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực, trừ khi có chỉ dẫn khác, và được mô tả trong nhiều tài liệu tham khảo chung cũng như chuyên sâu được trích dẫn và bàn luận xuyên suốt bản mô tả này. Tham khảo ví dụ: Principles of Neural Science, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, Intuitive Biostatistics, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish và cộng sự, Molecular Cell Biology, ấn bản thứ 4, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths và cộng sự, Introduction to Genetic Analysis, ấn bản thứ 7, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); và Gilbert và cộng sự, Developmental Biology, ấn bản thứ 6, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Các thuật ngữ hóa học được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có định nghĩa khác, được áp dụng theo cách sử dụng truyền thống trong ngành, ví dụ như trong The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, Parker S., biên tập, McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Tất cả các tài liệu nêu trên, cũng như bất kỳ ấn phẩm, bằng sáng chế hoặc đơn xin cấp bằng sáng chế nào được tham chiếu trong đơn này đều được tích hợp tham chiếu vào tài liệu hiện tại. Trong trường hợp có mâu thuẫn, nội dung của bản mô tả hiện tại, bao gồm cả các định nghĩa cụ thể, sẽ được ưu tiên áp dụng.

Thuật ngữ “tác nhân” (agent) được sử dụng trong sáng chế này để chỉ một hợp chất hóa học (như hợp chất hữu cơ hoặc vô cơ, hỗn hợp các hợp chất hóa học), một đại phân tử sinh học (như axit nucleic, kháng thể, bao gồm cả các phần của nó cũng như kháng thể người hóa, kháng thể lai và kháng thể đơn dòng), một protein hoặc phần của nó, ví dụ như peptide, lipid, carbohydrate, hoặc một chiết xuất được tạo ra từ nguyên liệu sinh học như vi khuẩn, thực vật, nấm, hoặc tế bào hay mô động vật (đặc biệt là động vật có vú). Các tác nhân bao gồm, ví dụ, các tác nhân có cấu trúc đã biết và cả những tác nhân có cấu trúc chưa được xác định.

Các thuật ngữ “bệnh nhân,” “đối tượng,” hoặc “cá thể” được sử dụng thay thế cho nhau và chỉ một con người hoặc một động vật không phải người. Các thuật ngữ này bao gồm các loài động vật có vú, chẳng hạn như người, linh trưởng, động vật gia súc (bao gồm bò, lợn, v.v.), động vật đồng hành (ví dụ: chó, mèo, v.v.) và các loài gặm nhấm (ví dụ: chuột và chuột nhắt).

“Điều trị” một tình trạng hoặc một bệnh nhân chỉ việc thực hiện các biện pháp nhằm đạt được kết quả có lợi hoặc mong muốn, bao gồm cả kết quả lâm sàng. Kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, giảm nhẹ hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, giảm phạm vi bệnh, duy trì trạng thái ổn định (tức không xấu đi) của bệnh, ngăn ngừa sự lan rộng của bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc làm giảm bớt trạng thái bệnh, và sự thuyên giảm (dù là một phần hoặc hoàn toàn), có thể phát hiện được hoặc không phát hiện được. “Điều trị” cũng có thể hiểu là kéo dài thời gian sống so với thời gian sống dự kiến nếu không được điều trị.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” là một thuật ngữ đã được công nhận trong ngành, và khi được sử dụng liên quan đến một tình trạng, chẳng hạn như tái phát cục bộ

(ví dụ: đau), một bệnh như ung thư, một hội chứng phức hợp như suy tim hoặc bất kỳ tình trạng y tế nào khác, được hiểu rõ trong ngành và bao gồm việc sử dụng một chế phẩm làm giảm tần suất hoặc trì hoãn sự khởi phát các triệu chứng của tình trạng y tế đó ở một đối tượng so với đối tượng không nhận được chế phẩm. Do đó, việc phòng ngừa ung thư bao gồm, ví dụ, giảm số lượng các khối u ung thư có thể phát hiện được trong nhóm bệnh nhân được điều trị dự phòng so với nhóm đối chứng không điều trị, và/hoặc trì hoãn sự xuất hiện của các khối u ung thư có thể phát hiện được ở nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không điều trị, ví dụ như với mức độ có ý nghĩa thống kê và/hoặc lâm sàng.

“Việc dùng” hoặc “sự dùng” một chất, hợp chất hoặc tác nhân cho một đối tượng có thể được thực hiện bằng một trong nhiều phương pháp khác nhau đã được những người có chuyên môn trong ngành biết đến. Ví dụ, một hợp chất hoặc tác nhân có thể được dùng qua đường tĩnh mạch, động mạch, dưới da, tiêm cơ, tiêm trong phúc mạc, tiêm dưới da, qua mắt, dưới lưỡi, đường uống (bằng cách nuốt), qua mũi (bằng cách hít), tiêm vào tủy sống, tiêm vào não, và qua da (bằng cách hấp thụ, ví dụ qua ống dẫn trên da). Một hợp chất hoặc tác nhân cũng có thể được đưa vào bằng các thiết bị polyme có thể nạp lại hoặc phân hủy sinh học hoặc các thiết bị khác, ví dụ như miếng dán hoặc bơm, hoặc các dạng bào chế giúp giải phóng kéo dài, chậm hoặc kiểm soát hợp chất hoặc tác nhân. Việc dùng cũng có thể được thực hiện, ví dụ, một lần, nhiều lần, và/hoặc trong một hoặc nhiều khoảng thời gian kéo dài.

Phương pháp thích hợp để dùng một chất, hợp chất hoặc tác nhân cho một đối tượng cũng sẽ phụ thuộc, ví dụ, vào tuổi tác và/hoặc tình trạng thể chất của đối tượng, cũng như các đặc tính hóa học và sinh học của hợp chất hoặc tác nhân (ví dụ: độ hòa tan, khả năng tiêu hóa, sinh khả dụng, tính ổn định và độc tính). Trong một số trường hợp, một hợp chất hoặc tác nhân được dùng qua đường uống, ví dụ, cho đối tượng bằng cách nuốt. Trong một số trường hợp khác, hợp chất hoặc tác nhân dùng đường uống được bào chế dưới dạng giải phóng kéo dài



hoặc giải phóng chậm, hoặc được dùng bằng thiết bị hỗ trợ giải phóng chậm hoặc kéo dài như vậy.

Như được sử dụng trong sáng chế này, cụm từ “dùng phối hợp” (conjoint administration) chỉ bất kỳ hình thức nào trong việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân điều trị khác nhau sao cho tác nhân thứ hai được dùng trong khi tác nhân điều trị đã dùng trước đó vẫn còn tác dụng trong cơ thể (ví dụ, hai tác nhân cùng có hiệu quả đồng thời trên bệnh nhân, có thể bao gồm hiệu ứng hiệp lực giữa hai tác nhân). Ví dụ, các hợp chất điều trị khác nhau có thể được dùng trong cùng một dạng bào chế hoặc trong các dạng bào chế riêng biệt, có thể dùng đồng thời hoặc lần lượt. Do đó, một cá thể nhận được phương pháp điều trị như vậy có thể hưởng lợi từ hiệu quả kết hợp của các tác nhân điều trị khác nhau.

“Một liều lượng hiệu quả về mặt điều trị” hoặc “một liều lượng hiệu quả điều trị” của một loại thuốc hoặc tác nhân là lượng thuốc hoặc tác nhân mà khi được dùng cho đối tượng sẽ có hiệu quả điều trị như mong muốn. Hiệu quả điều trị đầy đủ không nhất thiết xảy ra chỉ sau một lần dùng liều, và có thể chỉ xảy ra sau khi dùng một chuỗi liều. Do đó, một liều lượng hiệu quả điều trị có thể được dùng qua một hoặc nhiều lần dùng. Liều lượng hiệu quả cụ thể cần thiết cho một đối tượng sẽ phụ thuộc, ví dụ, vào kích thước cơ thể, tình trạng sức khỏe và tuổi tác của đối tượng, cũng như bản chất và mức độ của tình trạng cần điều trị, chẳng hạn như ung thư hoặc MDS (Hội chứng rối loạn sinh tủy). Người có chuyên môn có thể dễ dàng xác định liều lượng hiệu quả cho từng trường hợp cụ thể thông qua các thí nghiệm thông thường.

Như được sử dụng trong sáng chế này, các thuật ngữ “tùy chọn” hoặc “có thể tùy chọn” có nghĩa là sự kiện hoặc điều kiện được mô tả tiếp theo có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và mô tả bao gồm cả trường hợp sự kiện hoặc điều kiện đó xảy ra cũng như trường hợp nó không xảy ra. Ví dụ, “alkyl có thể được thế” nghĩa là nhóm alkyl đó có thể được thế hoặc cũng có thể không được thế.

Được hiểu rằng các nhóm thế và mẫu thế trên các hợp chất trong sáng chế này có thể được người có chuyên môn trong lĩnh vực lựa chọn sao cho tạo ra các

hợp chất có tính ổn định về mặt hóa học và có thể dễ dàng tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực, cũng như các phương pháp được trình bày dưới đây, bắt đầu từ các vật liệu nguồn có sẵn. Nếu một nhóm thế được thế bởi nhiều hơn một nhóm khác, được hiểu rằng các nhóm này có thể nằm trên cùng một nguyên tử carbon hoặc trên các nguyên tử carbon khác nhau, miễn là tạo thành cấu trúc ổn định.

Như được sử dụng trong sáng chế này, thuật ngữ “có thể được thế” chỉ việc thay thế từ một đến sáu nguyên tử hydro trong cấu trúc cho trước bằng nhóm thế được chỉ định, bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm thế: hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, halogen, alkyl, nitro, silyl, acyl, acyloxy, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, amino, aminoalkyl, cyano, haloalkyl, haloalkoxy, -OCO-CH<sub>2</sub>-O-alkyl, -OP(O)(O-alkyl)<sub>2</sub> hoặc -CH<sub>2</sub>-OP(O)(O-alkyl)<sub>2</sub>. Ưu tiên hơn, “có thể được thế” chỉ việc thay thế từ một đến bốn nguyên tử hydro trong cấu trúc cho trước bằng các nhóm thế kể trên. Ưu tiên hơn nữa, từ một đến ba nguyên tử hydro được thay thế bằng các nhóm thế đã đề cập. Được hiểu rằng nhóm thế này có thể tiếp tục được thế thêm.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong sáng chế này để chỉ nhóm hydrocarbon, đơn chức, có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkyl bao gồm: methyl (Me, -CH<sub>3</sub>), ethyl (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-methyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-methyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentyl (n-pentyl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentyl (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentyl (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-methyl-2-butyl (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-methyl-2-butyl (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-methyl-1-butyl (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-methyl-1-butyl (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexyl (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexyl (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexyl (-

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-methyl-2-pentyl ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-methyl-2-pentyl ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-methyl-2-pentyl ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-methyl-3-pentyl ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-methyl-3-pentyl ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-dimethyl-2-butyl ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-dimethyl-2-butyl ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), và octyl ( $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ), nhưng không giới hạn ở các ví dụ trên.

Hơn nữa, thuật ngữ “alkyl” còn chỉ các nhóm aliphatic no, bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng, alkyl mạch nhánh, nhóm cycloalkyl (alicyclic), nhóm cycloalkyl có thể alkyl, và nhóm alkyl có thể cycloalkyl. Trong các cách thực hiện ưu tiên, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có tối đa 30 nguyên tử cacbon trong chuỗi chính (ví dụ, từ 1 đến 30 nguyên tử cacbon đối với mạch thẳng, từ 3 đến 30 nguyên tử cacbon đối với mạch nhánh), và ưu tiên hơn là 20 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn. Trong một số cách thực hiện, alkyl không được thế, trừ khi có quy định khác. Tuy nhiên, nếu không có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong toàn bộ phần mô tả, ví dụ và các yêu cầu bảo hộ được hiểu bao gồm cả nhóm alkyl không thế và nhóm alkyl có thế, trong đó nhóm thế có thể thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của chuỗi hydrocarbon, bao gồm cả các nhóm haloalkyl như trifluoromethyl và 2,2,2-trifluoroethyl, v.v.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong sáng chế này để chỉ gốc hydrocarbon đơn chức, có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một liên kết đôi carbon-carbon. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể bao gồm từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (ký hiệu  $\text{C}_{2-8}$  alkenyl), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon ( $\text{C}_{2-6}$  alkenyl), hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon ( $\text{C}_{2-4}$  alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm ethylene hoặc vinyl ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), allyl ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5-hexenyl ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), và 3-hexenyl ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), nhưng không giới hạn ở các ví dụ trên. Trong toàn bộ phần mô tả này, một nguyên tử hydro ở đầu mút của nhóm alkenyl có thể bị bỏ qua để kết nối với nhóm liên kết

tiếp theo. Trong một số cách thực hiện, alkenyl không được thế, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “alkylene” được sử dụng trong sáng chế này để chỉ nhóm hydrocarbon no, hai chức (divalent), mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ( $C_{1-6}$ ). Ví dụ, nhóm alkylene có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ( $C_{1-4}$ ). Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở methylene, ethylene, trimethylene (propylene), và tetramethylene (n-butylene).

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong sáng chế này để chỉ gốc hydrocarbon đơn chức, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có ít nhất một liên kết ba carbon-carbon. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể bao gồm từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon ( $C_{2-8}$  alkynyl), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon ( $C_{2-6}$  alkynyl), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ( $C_{2-4}$  alkynyl). Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm acetylenyl ( $-C\equiv CH$ ), propargyl ( $-CH_2C\equiv CH$ ), và  $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ , nhưng không giới hạn ở các ví dụ trên. Trong một số cách thực hiện, alkynyl không được thế, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “acyl” là thuật ngữ được công nhận trong ngành và chỉ nhóm có công thức tổng quát hydrocarbylC(O)-, ưu tiên là alkylC(O)-.

Thuật ngữ “acylamino” là thuật ngữ được công nhận trong ngành và chỉ nhóm amino được thế bằng nhóm acyl, có thể được biểu diễn ví dụ bởi công thức hydrocarbylC(O)NH-.

Thuật ngữ “acyloxy” là thuật ngữ được công nhận trong ngành và chỉ nhóm có công thức tổng quát hydrocarbylC(O)O-, ưu tiên là alkylC(O)O-.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl có gắn một nguyên tử oxy. Ví dụ điển hình về nhóm alkoxy bao gồm methoxy, ethoxy, propoxy, tert-butoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm alkoxy và có thể được biểu diễn bằng công thức tổng quát alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ các nhóm aliphatic no, bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng, nhóm alkyl mạch nhánh, nhóm cycloalkyl (alicyclic), nhóm cycloalkyl

được thế bởi alkyl, và nhóm alkyl được thế bởi cycloalkyl. Trong các cách thực hiện ưu tiên, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có chuỗi chính gồm 30 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn (ví dụ, C1-30 cho mạch thẳng, C3-30 cho mạch nhánh), và ưu tiên hơn nữa là 20 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn.

Hơn nữa, thuật ngữ “alkyl” được sử dụng xuyên suốt trong bản mô tả, các ví dụ và các yêu cầu bảo hộ được hiểu bao gồm cả nhóm alkyl không thế và nhóm alkyl có thế, trong đó nhóm alkyl có thể chỉ các phần tử alkyl mà tại đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên cacbon của chuỗi hydrocarbon bị thay thế bằng nhóm thế khác, bao gồm các nhóm haloalkyl như trifluoromethyl và 2,2,2-trifluoroethyl, v.v.

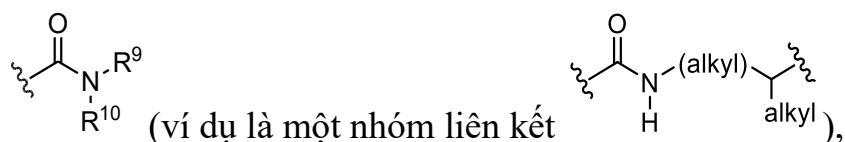
Thuật ngữ “C<sub>x-y</sub>” hoặc “C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>”, khi được sử dụng cùng với một nhóm hóa học như acyl, acyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy, nhằm chỉ các nhóm chứa từ x đến y nguyên tử cacbon trong chuỗi. Ví dụ, C<sub>0</sub>alkyl biểu thị hydro khi nhóm ở vị trí đầu mút, hoặc một liên kết nếu nhóm ở vị trí bên trong chuỗi. Một nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl, ví dụ, chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon trong chuỗi.

Việc gắn hậu tố “ene” vào một nhóm biểu thị nhóm đó là một nhóm divalent, ví dụ: alkylene là nhóm divalent của alkyl, alkenylene là nhóm divalent của alkenyl, alkynylene là nhóm divalent của alkynyl, heteroalkylene là nhóm divalent của heteroalkyl, heteroalkenylene là nhóm divalent của heteroalkenyl, heteroalkynylene là nhóm divalent của heteroalkynyl, carbocyclylene là nhóm divalent của carbocyclyl, heterocyclylene là nhóm divalent của heterocyclyl, arylene là nhóm divalent của aryl, và heteroarylene là nhóm divalent của heteroaryl.

Thuật ngữ “alkylamino”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được thay thế bởi ít nhất một nhóm alkyl.

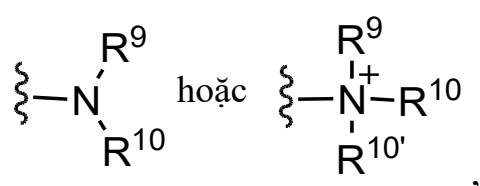
Thuật ngữ “alkylthio”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm thiol được thay thế bởi một nhóm alkyl và có thể được biểu thị bởi công thức tổng quát alkylS-.

Thuật ngữ “amido”, như được sử dụng ở đây, chỉ một nhóm



Trong đó R<sup>9</sup> và R<sup>10</sup> mỗi cái độc lập đại diện cho một nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc R<sup>9</sup> và R<sup>10</sup> cùng với nguyên tử nitơ (N) mà chúng liên kết tạo thành một vòng dị vòng (heterocycle) có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Các thuật ngữ “amine” và “amino” là những thuật ngữ đã được công nhận trong ngành và chỉ cả amine không thay thế và amine có thay thế cũng như các muối của chúng, ví dụ, một nhóm có thể được biểu thị bằng



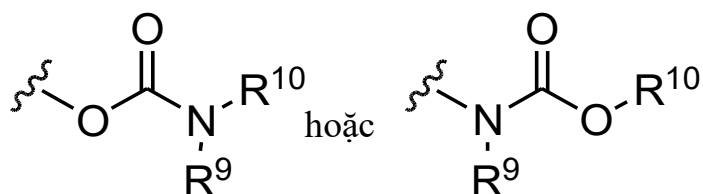
Trong đó R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> và R<sup>10'</sup> mỗi cái độc lập đại diện cho một nguyên tử hydro hoặc một nhóm hydrocarbyl, hoặc R<sup>9</sup> và R<sup>10</sup> cùng với nguyên tử nitơ (N) mà chúng liên kết tạo thành một vòng dị vòng (heterocycle) có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “aminoalkyl”, được sử dụng ở đây, chỉ một nhóm alkyl được thay thế bằng một nhóm amino.

Thuật ngữ “aralkyl” hoặc “arylalkyl”, được sử dụng ở đây, chỉ một nhóm alkyl được thay thế bằng một nhóm aryl.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm thơm đơn vòng, có thể được thay thế hoặc không, trong đó mỗi nguyên tử của vòng là nguyên tử cacbon. Ưu tiên là vòng có từ 5 đến 7 nguyên tử, và ưu tiên hơn là vòng 6 nguyên tử. Thuật ngữ “aryl” cũng bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng liên kết, trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử cacbon là chung cho hai vòng kề nhau, trong đó ít nhất một trong các vòng là vòng thơm, ví dụ, các vòng kèm theo có thể là cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heterocyclyl. Các nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenantren, phenol, anilin và tương tự.

Thuật ngữ “carbamate” là thuật ngữ đã được công nhận trong ngành và chỉ một nhóm



Trong đó  $R^9$  và  $R^{10}$  mỗi cái độc lập đại diện cho hydro hoặc một nhóm hydrocarbonyl.

Thuật ngữ “carbocyclalkyl”, được sử dụng ở đây, chỉ một nhóm alkyl được thay thế bằng một nhóm carbocycle.

Thuật ngữ “carbocycle” bao gồm các vòng đơn (monocyclic) có từ 5 đến 7 nguyên tử và các vòng kép (bicyclic) có từ 8 đến 12 nguyên tử. Mỗi vòng của một carbocycle kép có thể là vòng bão hòa (saturated), không bão hòa (unsaturated) hoặc vòng thơm (aromatic). Carbocycle bao gồm các phân tử vòng kép trong đó một, hai hoặc ba hoặc nhiều nguyên tử được chia sẻ giữa hai vòng. Thuật ngữ “fused carbocycle” (carbocycle hợp nhất) chỉ một carbocycle vòng kép mà trong đó mỗi vòng chia sẻ hai nguyên tử liền kề với vòng kia. Mỗi vòng của một carbocycle hợp nhất có thể là vòng bão hòa, không bão hòa hoặc thơm. Trong các ví dụ minh họa, một vòng thơm, ví dụ như phenyl, có thể được hợp nhất với một vòng bão hòa hoặc không bão hòa, ví dụ như cyclohexane, cyclopentane hoặc cyclohexene. Bất kỳ sự kết hợp nào giữa các vòng bão hòa, không bão hòa và thơm trong các vòng kép, miễn là thoả mãn hóa trị, đều được bao gồm trong định nghĩa về carbocyclic. Các ví dụ về “carbocycle” bao gồm cyclopentane, cyclohexane, bicyclo[2.2.1]heptane, 1,5-cyclooctadiene, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, bicyclo[4.2.0]oct-3-ene, naphtalen và adamantane. Các ví dụ về carbocycle hợp nhất bao gồm decalin, naphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, bicyclo[4.2.0]octane, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene và bicyclo[4.1.0]hept-3-ene. “Carbocycle” có thể được thay thế ở một hoặc nhiều vị trí có khả năng mang nguyên tử hydro.

Thuật ngữ “cycloalkyl” bao gồm các cấu trúc vòng đơn không thơm, có thể đã được thay thế hoặc chưa thay thế, ưu tiên các vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử, và ưu tiên hơn nữa là các vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử. Thuật ngữ “cycloalkyl” cũng bao gồm các hệ thống vòng đa vòng (polycyclic) có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử cacbon chung giữa hai vòng kề nhau, trong đó ít nhất một trong các vòng là cycloalkyl và nhóm thế (ví dụ như  $R^{100}$ ) được gắn vào vòng cycloalkyl đó; ví dụ, các vòng khác có thể là cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heterocyclyl. Các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, benzodioxane, tetrahydroquinoline, và các nhóm tương tự. Các ví dụ không giới hạn của cycloalkyl monocyclic bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 1-cyclopent-1-enyl, 1-cyclopent-2-enyl, 1-cyclopent-3-enyl, cyclohexyl, 1-cyclohex-1-enyl, 1-cyclohex-2-enyl và 1-cyclohex-3-enyl.

Thuật ngữ “este”, được sử dụng trong sáng chế này, chỉ nhóm  $-C(O)OR^9$  trong đó  $R^9$  đại diện cho một nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “ether” được sử dụng trong sáng chế này chỉ nhóm hydrocarbyl liên kết qua nguyên tử oxy với một nhóm hydrocarbyl khác. Do đó, một nhóm thế ether của nhóm hydrocarbyl có thể là hydrocarbyl-O-. Ether có thể là đối xứng hoặc không đối xứng. Ví dụ về ether bao gồm, nhưng không giới hạn, nhóm heterocycle-O-heterocycle và aryl-O-heterocycle. Ether cũng bao gồm các nhóm “alkoxyalkyl”, có thể được biểu diễn bởi công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “halo” và “halogen” như được sử dụng ở đây có nghĩa là halogen và bao gồm clo, flo, brom và iốt.

Các thuật ngữ “heteroarylalkyl”, “hetaralkyl” và “heteroaralkyl” được sử dụng trong sáng chế này chỉ nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm hetaryl.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong sáng chế này chỉ một vòng thơm đơn có ít nhất một nguyên tử không phải carbon trong vòng, trong đó nguyên tử này có thể là oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, và “heteroaryl” cũng có thể bao



gồm hệ vòng đa hợp có ít nhất một vòng thơm như vậy. Hệ vòng đa hợp sẽ được mô tả chi tiết hơn sau. Do đó, “heteroaryl” có thể bao gồm vòng thơm đơn có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử carbon và khoảng 1 đến 4 nguyên tử dị vòng được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nguyên tử lưu huỳnh và nitơ cũng có thể tồn tại dưới dạng oxy hóa, miễn là vòng vẫn giữ tính thơm. Ví dụ về các hệ vòng heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl hoặc furyl. Trong một số trường hợp, “heteroaryl” bao gồm hệ vòng đa hợp (ví dụ như hệ vòng gồm 2, 3 hoặc 4 vòng), và nhóm heteroaryl như đã định nghĩa ở trên có thể tạo thành hệ vòng đa hợp bằng cách ngưng tụ với ít nhất một vòng được chọn từ heteroaryl (dùng để tạo ví dụ như 1,8-naphthyridinyl), heterocycle (dùng để tạo ví dụ như 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridinyl), carbocycle (dùng để tạo ví dụ như 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl), và aryl (dùng để tạo ví dụ như indazolyl). Do đó, một heteroaryl (vòng thơm đơn hoặc hệ vòng đa hợp) có thể có khoảng 1-20 nguyên tử carbon và khoảng 1-6 nguyên tử dị vòng trong vòng heteroaryl. Các hệ vòng đa hợp này có thể có phần carbocycle hoặc heterocycle được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo (ví dụ 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm oxo). Các vòng trong hệ vòng đa hợp có thể được nối với nhau thông qua liên kết hợp vòng (fusion), liên kết spiro hoặc liên kết chéo miễn sao thỏa mãn yêu cầu về hóa trị. Các vòng riêng lẻ trong hệ vòng đa hợp có thể nối với nhau theo bất kỳ thứ tự nào. Điểm gắn kết của heteroaryl hoặc hệ vòng đa hợp heteroaryl có thể là bất kỳ nguyên tử thích hợp nào trong heteroaryl hoặc hệ vòng đa hợp đó, bao gồm nguyên tử carbon hoặc nguyên tử dị vòng (ví dụ như nitơ). Khi đề cập đến heteroaryl có phạm vi nguyên tử cụ thể (ví dụ heteroaryl (có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon), phạm vi nguyên tử này được hiểu là liên quan đến tổng số nguyên tử trong vòng heteroaryl, bao gồm cả nguyên tử carbon và nguyên tử dị vòng. Ví dụ, heteroaryl có 5 nguyên tử cacbon có thể bao gồm thiazolyl, và heteroaryl có 10 nguyên tử cacbon có thể bao gồm quinolinyl. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, thienyl, indolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl,

isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl, quinazolinyl-4(3*H*)-one, triazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazole, và 3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazole, và không giới hạn trong số này.

Thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “heterocycle” được sử dụng trong sáng chế này chỉ một hợp chất không thơm có vòng đơn bão hòa hoặc vòng không bão hòa một phần, hoặc hệ thống vòng đa không thơm trong đó có ít nhất một nguyên tử dị vòng (tức là ít nhất một nguyên tử trong vòng được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh). Trừ khi được quy định khác, các nhóm heterocyclyl thường có từ 5 đến khoảng 20 nguyên tử vòng, chẳng hạn từ 3 đến 12 nguyên tử vòng, hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Do đó, thuật ngữ này bao gồm vòng đơn bão hòa hoặc không bão hòa một phần (ví dụ: vòng 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử), trong đó có khoảng 1 đến 6 nguyên tử carbon vòng và khoảng 1 đến 3 nguyên tử dị vòng được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. Các vòng trong hệ vòng đa hợp có thể được nối với nhau qua các liên kết hợp vòng (fusion), liên kết spiro hoặc liên kết chéo miễn là các yêu cầu về hóa trị được thỏa mãn. Ví dụ về các heterocycle bao gồm azetidine, aziridine, imidazolidine, morpholine, oxirane (epoxide), oxetane, piperazine, piperidine, pyrazolidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dihydropyridine, tetrahydropyridine, quinuclidine, N-bromopyrrolidine, N-chloropiperidine, và các ví dụ tương tự.

Thuật ngữ “hydrocarbyl” được sử dụng trong sáng chế này chỉ một nhóm liên kết qua nguyên tử carbon không mang nhóm thế =O hoặc =S, thường có ít nhất một liên kết carbon-hydro và có phần khung chính là carbon, nhưng cũng có thể bao gồm nguyên tử dị vòng. Ví dụ, các nhóm như methyl, ethoxyethyl, 2-pyridyl, thậm chí trifluoromethyl đều được coi là hydrocarbyl theo định nghĩa này. Tuy nhiên, các nhóm thế như acetyl (có nhóm =O gắn vào nguyên tử carbon liên kết) và ethoxy (liên kết qua nguyên tử oxy, không phải carbon) thì không được coi là hydrocarbyl. Nhóm hydrocarbyl bao gồm, nhưng không giới hạn,

aryl, heteroaryl, carbocycle, heterocycle, alkyl, alkenyl, alkynyl và các tổ hợp của chúng.

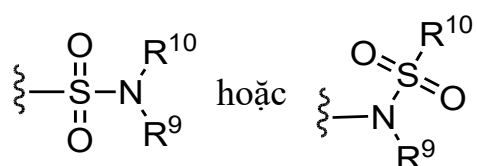
Thuật ngữ “hydroxyalkyl” được sử dụng trong sáng chế này chỉ nhóm alkyl được thay thế bởi nhóm hydroxyl (-OH).

Thuật ngữ “lower” khi được sử dụng kết hợp với một nhóm hóa học, chẳng hạn như acyl, acyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy, được hiểu là bao gồm các nhóm có mười nguyên tử hoặc ít hơn trong nhóm thế, ưu tiên là sáu nguyên tử hoặc ít hơn. Ví dụ, “lower alkyl” chỉ nhóm alkyl chứa mười nguyên tử carbon hoặc ít hơn, ưu tiên là sáu nguyên tử carbon hoặc ít hơn. Trong một số trường hợp cụ thể, các nhóm thế acyl, acyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy được định nghĩa ở đây tương ứng là lower acyl, lower acyloxy, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl hoặc lower alkoxy, dù chúng xuất hiện riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm thế khác, ví dụ như trong các nhóm hydroxyalkyl và aralkyl (trong trường hợp này, các nguyên tử trong nhóm aryl không được tính khi đếm số nguyên tử carbon trong nhóm alkyl thế).

Các thuật ngữ “polycyclyl”, “polycycle” và “polycyclic” dùng để chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ: cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl và/hoặc heterocyclyl) trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử chung cho hai vòng kề nhau, tức là các vòng được “hợp vòng” (fused rings). Mỗi vòng trong polycycle có thể có hoặc không có nhóm thế. Trong một số trường hợp, mỗi vòng trong polycycle chứa từ 3 đến 10 nguyên tử, ưu tiên từ 5 đến 7 nguyên tử.

Thuật ngữ “sulfate” được hiểu trong ngành và chỉ nhóm -OSO<sub>3</sub>H, hoặc muối được phẩm chấp nhận được của nó.

Thuật ngữ “sulfonamido” cũng là thuật ngữ được công nhận trong ngành và chỉ nhóm được biểu diễn bởi công thức tổng quát (bạn chưa cung cấp phần công thức tổng quát nên chưa dịch phần này được).



trong đó,  $R^9$  và  $R^{10}$  mỗi cái độc lập đại diện cho nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “sulfoxide” được công nhận trong ngành và chỉ nhóm  $-S(O)-$ .

Thuật ngữ “sulfonate” được công nhận trong ngành và chỉ nhóm  $SO_3H$ , hoặc muối được phẩm chấp nhận được của nó.

Thuật ngữ “sulfone” được công nhận trong ngành và chỉ nhóm  $-S(O)_2-$ .

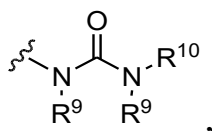
Thuật ngữ “thay thế” chỉ các nhóm chức có các nhóm thế thay thế nguyên tử hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử carbon của khung chính. Hiểu rằng “thay thế” hay “thay thế bằng” bao hàm điều kiện ngầm định rằng sự thay thế đó phải tuân thủ hóa trị cho phép của nguyên tử được thay thế và nhóm thế, và sự thay thế phải tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ không tự chuyển hóa như tái sắp xếp, tạo vòng, loại bỏ, v.v. Ở đây, thuật ngữ “thay thế” được hiểu bao gồm tất cả các nhóm thế cho phép trong hợp chất hữu cơ. Trong phạm vi rộng, các nhóm thế cho phép bao gồm các nhóm mạch hở hoặc mạch vòng, phân nhánh hoặc không phân nhánh, carbocyclic hoặc heterocyclic, thơm hoặc không thơm. Các nhóm thế này có thể là một hoặc nhiều nhóm, cùng loại hoặc khác loại, tùy theo hợp chất hữu cơ phù hợp. Trong phần mô tả này, các nguyên tử dị nguyên (như nitơ) có thể có nhóm hydro và/hoặc các nhóm thế hữu cơ được mô tả ở đây phù hợp với hóa trị của chúng. Nhóm thế có thể bao gồm bất kỳ nhóm thế nào được mô tả ở đây, ví dụ như halogen, hydroxyl, carbonyl (như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl, hoặc acyl), thiocarbonyl (như thioeste, thioacetate, hoặc thioformate), alkoxyl, phosphoryl, phosphate, phosphonate, phosphinate, amino, amido, amidine, imine, cyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfate, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heterocyclyl, aralkyl, hoặc nhóm thơm hoặc heteroaromatic. Ngoài ra, những người có chuyên môn sẽ hiểu rằng các nhóm thế trên chuỗi hydrocarbon cũng có thể được thay thế thêm nếu thích hợp.

Thuật ngữ “thioalkyl”, theo cách dùng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm thiol.

Thuật ngữ “thioeste”, theo cách dùng ở đây, chỉ nhóm  $-C(O)SR^9$  hoặc  $-SC(O)R^9$ , trong đó  $R^9$  đại diện cho nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioether”, theo cách dùng ở đây, tương đương với ether, nhưng nguyên tử oxy được thay bằng nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “urea” được công nhận trong ngành và có thể được biểu diễn bằng công thức tổng quát

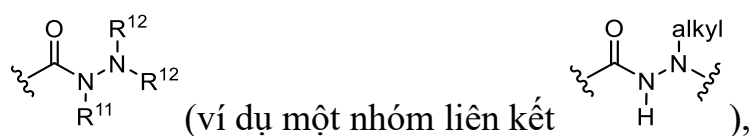


Trong đó,  $R^9$  và  $R^{10}$  độc lập đại diện cho nguyên tử hydro hoặc một nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “azido” được công nhận trong ngành và có thể được biểu diễn bằng công thức tổng quát

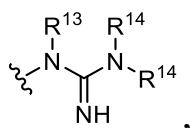


Thuật ngữ “hydrazido” được công nhận trong ngành và có thể được biểu diễn bằng công thức tổng quát:



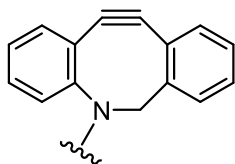
Trong đó,  $R^{11}$  và  $R^{12}$  độc lập đại diện cho nguyên tử hydro hoặc một nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “guanidino” được công nhận trong ngành và có thể được biểu diễn bằng công thức tổng quát



Trong đó,  $R^{13}$  và  $R^{14}$  độc lập đại diện cho nguyên tử hydro hoặc một nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “DBCO” được sử dụng trong sáng chế này dùng để chỉ một nhóm dibenzocyclooctyne có thể được thay thế, ví dụ như cấu trúc sau:



Thuật ngữ “điều hòa (modulate)” như được sử dụng trong sáng chế này bao gồm cả việc ức chế hoặc kìm hãm một chức năng hay hoạt động (chẳng hạn như sự tăng sinh tế bào), cũng như việc tăng cường một chức năng hay hoạt động đó.

Cụm từ “được dược lý chấp nhận” là một thuật ngữ đã được công nhận trong lĩnh vực chuyên môn. Trong một số phương diện, thuật ngữ này bao gồm các chế phẩm, tá dược, chất bổ trợ, polyme và các vật liệu và/hoặc dạng bào chế khác mà theo nhận định y khoa hợp lý, là phù hợp để tiếp xúc với mô của người hoặc động vật mà không gây độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng hay các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

“Muối được dược lý chấp nhận” hay “muối” được sử dụng trong sáng chế này để chỉ một loại muối tạo bởi phản ứng với axit hoặc base, thích hợp hoặc tương thích để điều trị cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “muối axit bổ sung được dược lý chấp nhận” như được sử dụng ở đây có nghĩa là bất kỳ muối không độc hại nào, hữu cơ hoặc vô cơ, của các hợp chất base được biểu diễn theo Công thức I. Một số axit vô cơ tiêu biểu có thể tạo thành các muối phù hợp bao gồm axit hydrochloric, hydrobromic, sulfuric và phosphoric, cũng như các muối kim loại như natri monohydrogen orthophosphat và kali hydrosulfat. Các axit hữu cơ tiêu biểu có thể tạo thành muối phù hợp bao gồm các axit mono-, di- và tri-carboxylic như glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, benzoic, phenylacetic, cinnamic và salicylic, cũng như các axit sulfonic như p-toluenesulfonic và methanesulfonic. Có thể tạo thành muối mono- hoặc di-axit, và các muối này có thể tồn tại dưới dạng ngậm nước, có dung môi hoặc gần như khan. Nhìn chung, muối axit bổ sung của các hợp chất theo Công thức I có độ tan tốt hơn trong nước và các dung môi hữu cơ ưa nước khác, đồng thời thường có điểm nóng chảy cao hơn so với dạng base tự do. Việc lựa chọn muối thích hợp sẽ được người có chuyên môn trong lĩnh vực này hiểu rõ. Ngoài ra, các muối không được dược lý chấp nhận, ví dụ như oxalat, cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn trong việc phân lập các hợp chất theo Công thức I trong phòng thí nghiệm hoặc để chuyển đổi về sau sang dạng muối axit bổ sung được dược lý chấp nhận.

Thuật ngữ “muối base bổ sung được dược lý chấp nhận (pharmaceutically acceptable basic addition salt)” như được sử dụng ở đây có nghĩa là bất kỳ muối base bổ sung nào, hữu cơ hoặc vô cơ, không độc hại, của bất kỳ hợp chất axit nào

được biểu diễn theo Công thức I hoặc bất kỳ trung gian nào của chúng. Một số base vô cơ tiêu biểu có thể tạo thành muối phù hợp bao gồm hydroxide của lithium, natri, kali, canxi, magiê hoặc bari. Một số base hữu cơ tiêu biểu tạo thành muối phù hợp bao gồm các amin hữu cơ mạch hở, mạch vòng no hoặc vòng thơm như methylamin, trimethylamin và picolin hoặc amoniac. Việc lựa chọn muối thích hợp sẽ do người có chuyên môn trong lĩnh vực xác định.

Nhiều hợp chất có ích trong các phương pháp và chế phẩm được mô tả trong sáng chế này có ít nhất một trung tâm bất đối (stereogenic center) trong cấu trúc của chúng. Trung tâm bất đối này có thể tồn tại dưới dạng cấu hình R hoặc S, ký hiệu R và S được sử dụng tương ứng với các quy tắc mô tả trong tài liệu Pure Appl. Chem. (1976), 45, trang 11–30. Sáng chế này bao hàm tất cả các dạng đồng phân lập thể, bao gồm cả đồng phân đối hình (enantiomer) và đồng phân khác hình (diastereomer) của các hợp chất, muối của chúng hoặc hỗn hợp các dạng này (bao gồm mọi hỗn hợp có thể có của các đồng phân lập thể). Xem, ví dụ, WO 01/062726.

Hơn nữa, một số hợp chất chứa nhóm alkenyl có thể tồn tại dưới dạng đồng phân Z (zusammen – cùng phía) hoặc E (entgegen – đối phía). Trong mọi trường hợp, sáng chế này bao gồm cả hỗn hợp và các đồng phân riêng biệt của chúng.

Cụm từ “tá dược được dược lý chấp nhận” như được sử dụng ở đây có nghĩa là một vật liệu, thành phần hoặc chất dẫn được dược lý chấp nhận, chẳng hạn như chất lỏng hoặc chất rắn làm chất nền, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao gói có ích trong việc bào chế thuốc để sử dụng trong y học hoặc điều trị.

Thuật ngữ “Log của độ hòa tan”, “LogS” hoặc “logS” như được sử dụng ở đây là thuật ngữ chuyên ngành dùng để định lượng độ hòa tan trong nước của một hợp chất. Độ hòa tan trong nước của một hợp chất ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính hấp thu và phân bố của nó. Độ hòa tan thấp thường đi kèm với khả năng hấp thu kém. Giá trị LogS là logarit (cơ số 10) không đơn vị của độ hòa tan được đo bằng mol/lít.

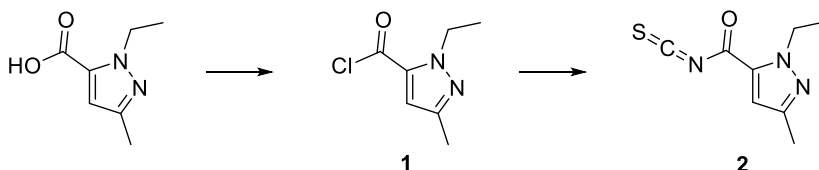
Thuật ngữ “nhóm có thể bị cắt” dùng để chỉ một nhóm hóa học có thể phân ly khi chịu tác động của một kích thích, chẳng hạn như môi trường axit, môi trường base, điều kiện khử, điều kiện oxy hóa, ánh sáng, nhiệt hoặc enzyme, ví dụ như esterase.

## Ví dụ

Sáng chế đã được mô tả một cách tổng quát, sẽ dễ hiểu hơn khi tham khảo các ví dụ sau đây, được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa cho một số khía cạnh và phương án thực hiện của phát minh này, chứ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

## Điều chế các hợp chất

### Ví dụ Điều chế 1: Điều chế hợp chất trung gian 2



### Điều chế hợp chất trung gian 1

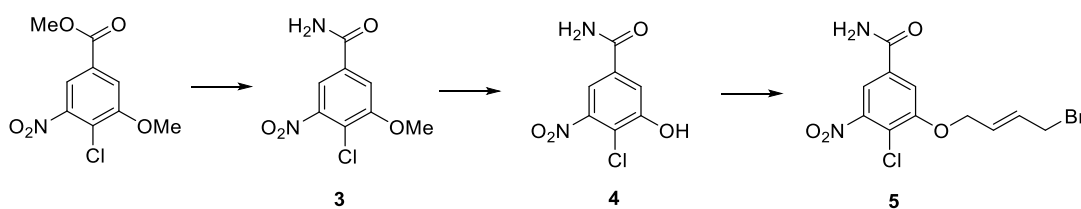
Sau khi hòa tan axit 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic (8 g, 51,9 mmol) trong dichloromethane (50 mL), oxalyl clorua (4,97 mL, 57,1 mmol) và *N,N*-dimethylformamide (0,1 mL) được thêm vào ở 0 °C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có hợp chất trung gian 1.

### Điều chế hợp chất trung gian 2

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 1 (thô) trong axeton (100 mL), kali thiocyanate (6,5 g, 67,5 mmol) được thêm vào ở 0 °C. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hexan (100 mL) được thêm vào và chất rắn đã hình thành được lọc. Dung dịch đã lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 2 (9,7 g, 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,78 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  196.00.

### Ví dụ Điều chế 2: Điều chế hợp chất trung gian 5



### Điều chế hợp chất trung gian 3



Đề methyl 4-chloro-3-methoxy-5-nitrobenzoate (15 g, 61,1 mmol), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 200 mL) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 50 ° C trong 6 giờ, để nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó rửa bằng nước, lọc và đông khô để có được Hợp chất trung gian 3 (9,51 g, 68%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 4**

Hợp chất trung gian 3 (300 mg, 1,30 mmol) được thêm vào dichloromethane (9 mL), và sau đó nhôm clorua (1,04 g, 7,81 mmol) được thêm vào ở 0 ° C. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 21 giờ ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được thêm vào nước đá, sau đó chất rắn thu được được lọc và đông khô để tạo ra Hợp chất trung gian 4 (223 mg, 79%).

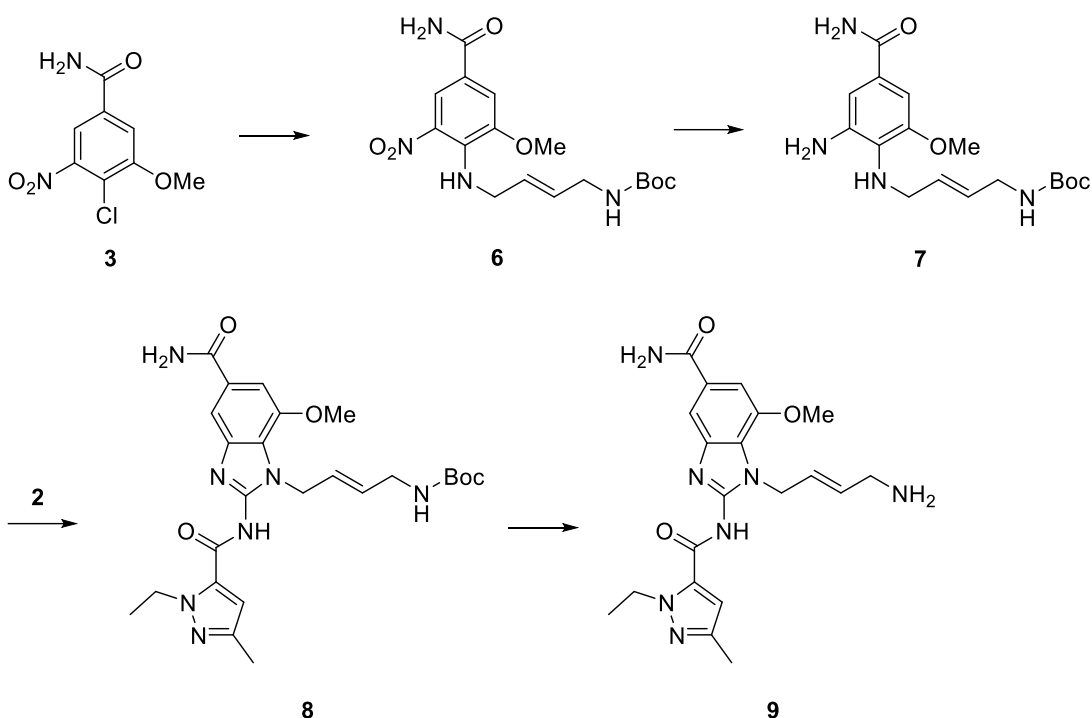
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,73 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 5**

Hợp chất trung gian 4 (2 g, 9,23 mmol) và cesium cacbonat (3,61 g, 11,08 mmol) được thêm vào *N,N*-dimethylformamide (15 mL) ở 0 ° C dưới nitơ và sau đó khuấy trong 5 phút. Trans-1,4-dibromo-2-butene (5,93 g, 27,70 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng dưới nitơ và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch thu được được chiết xuất bằng ethyl axetat (20 mL  $\times$  3) và rửa bằng nước cất (15 mL  $\times$  2) và nước muối (15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Sau khi đông đặc bằng cách sử dụng dichloromethane và hexane, nó được lọc và sấy khô để có được Hợp chất trung gian 5 (2,53 g, 78%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 2H), 8.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 6.16-5.98 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 4.83 (d,  $J = 3.5$  Hz, 4H), 4.25 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 350.98$ .

#### **Ví dụ điều chế 3: Điều chế hợp chất trung gian 9**



### Điều chế hợp chất trung gian 6

Sau khi hòa tan 4-chloro-3-methoxy-5-nitro-benzamide (11,4 g, 61,57 mmol) trong etanol (100 mL), Hợp chất trung gian 3 (10 g, 43,4 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (14,9 mL, 86,7 mmol) được thêm vào và khuấy ở 120 °C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc và pha loãng với diethyl ether (40 mL), sau đó chất rắn thu được được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 6 (12,6 g, 76%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  8.18 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.35 (m, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 7

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 6 (10 g, 26,28 mmol) trong metanol (90 mL), dung dịch nước amoniac (28 ~ 30% amoniac, 90 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 45 g, 262,8 mmol) được thêm tuần tự ở 0 °C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ 30 phút. Sau khi thêm metanol (100 mL) vào dung dịch phản ứng, chất rắn thu được được lọc, dung dịch lọc được cô đặc, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa bằng nước cất (50

mL), và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc, nó được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 7 (6,9 g, 75%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  7.62 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.57 (q, 2H), 4.67 (br s, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (dd, 4H), 1.37 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 8**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 7 (6,9 g, 19,7 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (50 mL), Hợp chất trung gian 2 (4,9 g, 25,59 mmol) được thêm vào ở 0 °C

và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Triethylamine (5,4 mL, 39,38 mmol) và *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (4,2 g, 27,56 mmol) được thêm vào ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch phản ứng, nó được pha loãng với diethyl ether (20 mL) và chất rắn thu được được lọc để có được Hợp chất trung gian 8 (7,7 g, 76%).

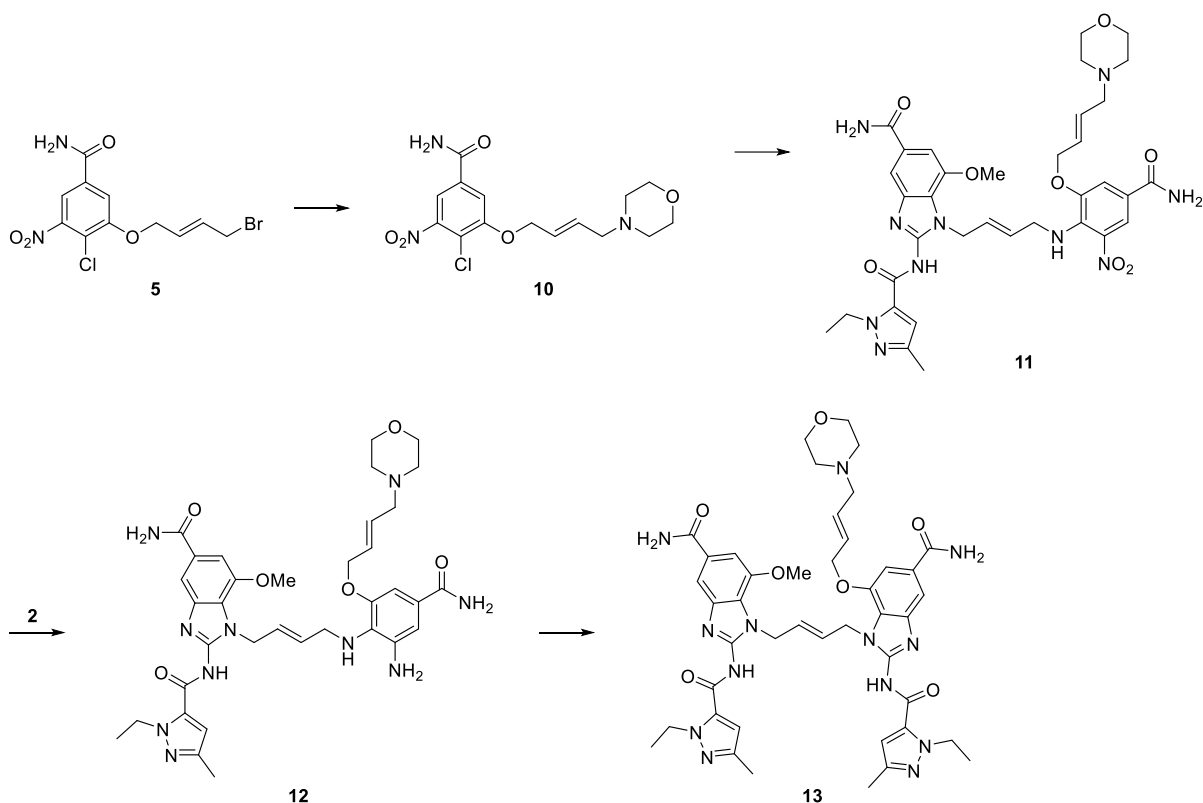
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  12,86 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,67 (m, 2H), 4,93 (d, 2H), 4,61 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,32 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 9**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 8 (7,7 g, 15,05 mmol) trong dichloromethane (25 mL) và metanol (25 mL), axit clohydric (dung dịch 4 M 1,4-dioxane, 27 mL) được thêm vào và khuấy trong 2 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc, pha loãng với diethyl ether (20 mL), sau đó chất rắn thu được được lọc để tạo ra Hợp chất trung gian 9 (5,6 g, 76%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,97 (d, 2H), 4,60 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,66 (m, 5H), 2,33 (m, 3H), 1,35 (m, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  823.0.

### **Ví dụ 1: Điều chế hợp chất trung gian 13**



### Điều chế hợp chất trung gian 10

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 5 (580 mg, 1,66 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL), morpholine (0,13 mL, 1,01 mmol) và cesium carbonate (590 mg, 1,81 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô bằng natri sunfat khan. Sau khi lọc, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane và hexane, và chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 10 (504 mg, 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7,73–7,66 (m, 1H), 6,03–5,84 (m, 1H), 4,75 (dd,  $J = 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 3,75–3,68 (m, 2H), 3,06 (dd,  $J = 6,0, 1,1$  Hz, 1H), 2,46 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.09.

### Điều chế hợp chất trung gian 11

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (818 mg, 1,68 mmol) và Hợp chất trung gian 10 (300 mg, 0,84 mmol) trong cồn butyl thông thường (13 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (0,74 mL, 4,21 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng,

đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 24 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sau khi pha loãng với diethyl ether, chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có được Hợp chất trung gian 11 (129 mg, 21%). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 731.03.

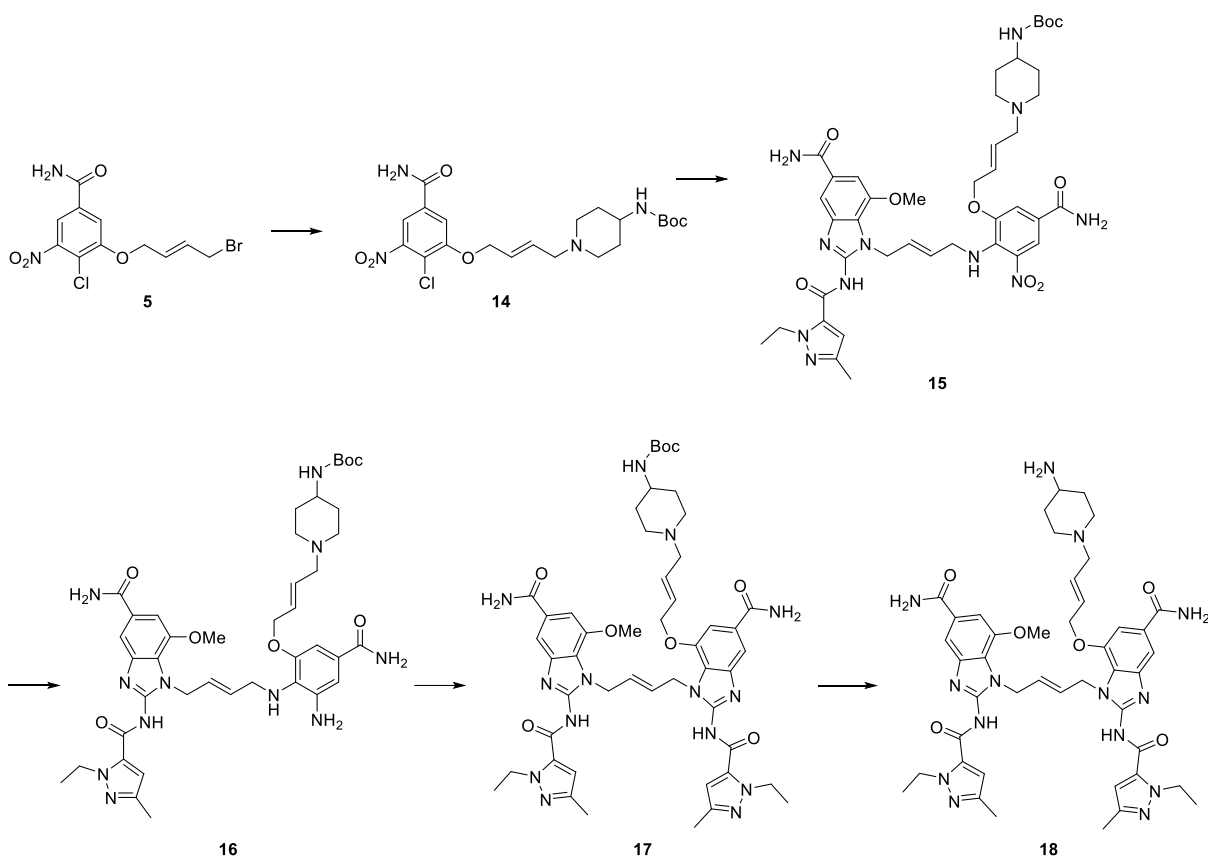
### **Điều chế hợp chất trung gian 12**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 11 (129 mg, 0,17 mmol) trong rượu methyl (2 mL) và nước cất (0,1 mL), dung dịch amoniac nước (28-30% amoniac, 0,17 mL) và natri hydrosulfit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 321 mg, 1,84 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, metanol (50 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, và chất rắn thu được được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL), sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng natri sunfat khan. Sau khi lọc, nó được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 12 (126 mg, thô). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 701.08.

### **Điều chế hợp chất trung gian 13**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 12 (126 mg, 0,18 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL), Hợp chất trung gian 2 (39 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (40 mg, 0,21 mmol) và triethylamine (0,04 mL, 0,27 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Vật liệu thu được được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 13 (5,6 mg, 4%). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 862.03.

### **Ví dụ 2: Điều chế hợp chất trung gian 18**



### Điều chế hợp chất trung gian 14

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 5 (265 mg, 0,76 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (4 mL), t-butyl piperidin-4-ylcarbamate (167 mg, 0,83 mmol) và cesium cacbonat (296 mg, 0,91 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô bằng natri sunfat khan. Sau khi lọc, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane và hexane, và chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có hợp chất trung gian 14 (248 mg, 70%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  469.06.

### Điều chế hợp chất trung gian 15

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (628 mg, 1,3 mmol) và Hợp chất 14 (304 mg, 0,65 mmol) trong rượu butyl bình thường (5 mL), diisopropylethylamine (0,56 mL, 3,24 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng, đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 24 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane

(100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Dung dịch phản ứng được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane và hexane, chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có hợp chất trung gian 15 (124 mg, 23%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 844.02$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 16**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 15 (124 mg, 0,15 mmol) trong metanol (4 mL) và nước cất (0,5 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 0,4 mL) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 218 mg, 2,94 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với metanol (50 mL) và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), và rửa bằng nước cất (50 mL). Vật liệu rửa sạch được làm khô bằng natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 16 (119 mg, thô). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 814.81$ .

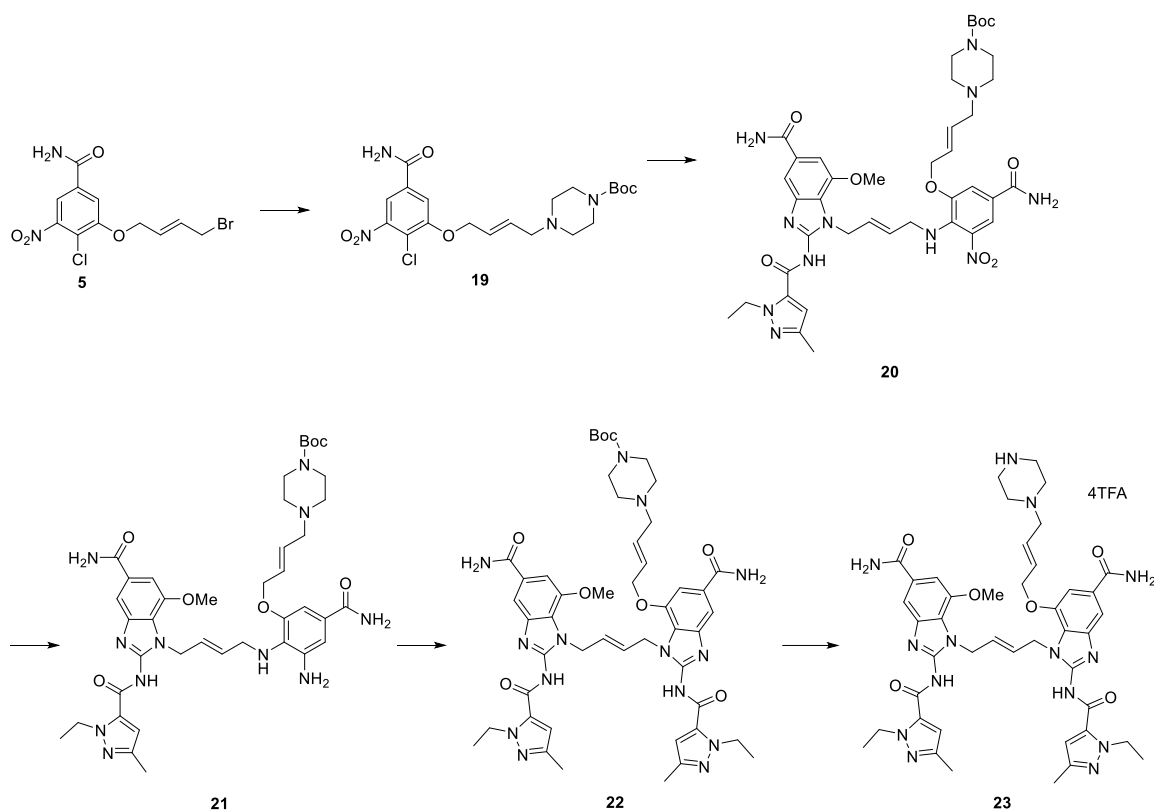
#### **Điều chế hợp chất trung gian 17**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 16 (119 mg, 0,15 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL), Hợp chất trung gian 2 (32 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (35 mg, 0,18 mmol) và triethylamine (0,06 mL, 0,44 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 17 (36 mg, 25%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 975.15$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 18**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 17 (36 mg) trong dichloromethane (1 mL), axit trifluoroacetic (1 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc, sau đó tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 18 (15,2 mg, 47%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 875.06$ .

#### **Ví dụ 3: Điều chế hợp chất trung gian 23**



### Điều chế hợp chất trung gian 19

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 5 (500 mg, 1,43 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL), t-butyl piperazine-1-carboxylate (320 mg, 1,71 mmol) và cesium carbonate (512 mg, 1,57 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với ethyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô bằng natri sunfat khan. Dung dịch phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane và hexane, và chất rắn thu được được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 19 (472 mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,91-5,83 (m, 2H), 4,84 (d, 1H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,98 (d, 2H), 2,73 (t, 4H), 1,39 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.11.

### Điều chế hợp chất trung gian 20

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (495 mg, 1,02 mmol) và Hợp chất trung gian 19 (310 mg, 0,68 mmol) trong rượu butyl bình thường (7 mL), diisopropylethylamine (0,59 mL, 3,41 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng,



đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), và rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 20 (336 mg, 46%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  830.01.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 21**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 20 (336 mg, 0,31 mmol) trong metanol (10 mL) và nước cất (1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 0,33 mL) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 549 mg, 3,16 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với metanol (50 mL), sau đó lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), sau đó rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 21 (153 mg, 60%, thô). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  800.09.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 22**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 21 (153 mg, 0,19 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL), Hợp chất trung gian 2 (45 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (192 mg, 0,28 mmol) và triethylamine (0,1 mL, 0,76 mmol) được thêm vào, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 22 (116 mg, 63%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  961.07.

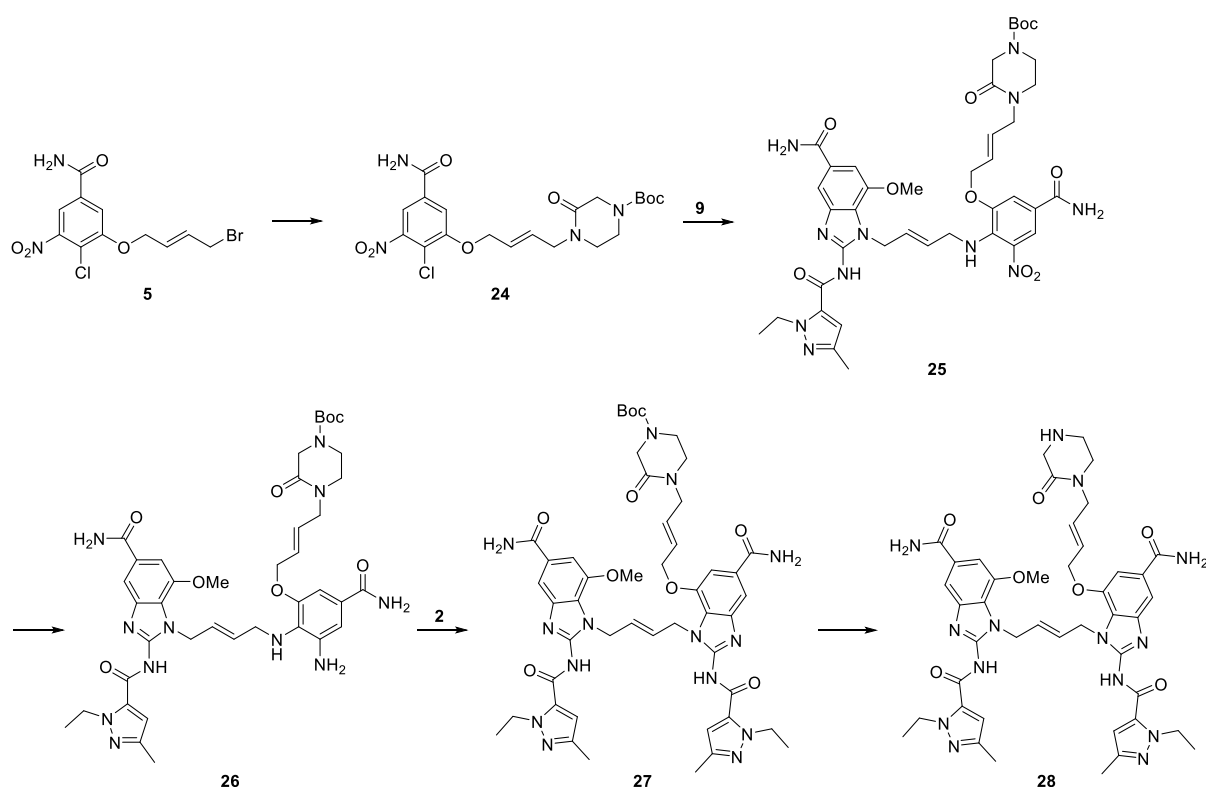
#### **Điều chế hợp chất trung gian 23**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 22 (41 mg) trong dichloromethane (5 mL), axit trifluoroacetic (1 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc, sau đó tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 23 (26 mg, 46%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  8,66 (br s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,37 (br s, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 5,86-5,63 (m, 4H), 4,93-4,89 (m, 4H), 4,56-4,50 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 2,11 (d, 6H) 1,30-1,25 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 861.21$ .

#### Ví dụ 4: Điều chế hợp chất trung gian 28



#### Điều chế hợp chất trung gian 24

t-Butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate (300 mg, 0,86 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (4 mL), và kali hydroxit (57,7 mg, 1,02 mmol) và TBAB (tetrabutylammonium bromide, 55,3 mg, 0,17 mmol) được thêm tuần tự, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hợp chất trung gian 5 (300 mg, 0,858 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL), sau đó từ từ thêm vào dung dịch phản ứng, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước cất (30 mL), sau đó sấy khô bằng magiê

sulfat khan. Dung dịch phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 24 (213 mg, 52,9%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,26 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 2H), 4,84 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 469.07$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 25**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (440 mg, 0,91 mmol) và Hợp chất trung gian 24 (213 mg, 0,45 mmol) trong cồn butyl thông thường (4,5 mL), diisopropylethylamine (0,43 mL, 2,49 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ trong khi đun nóng đến  $120^\circ\text{C}$ . Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 25 (213 mg, 55,5%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 844.04$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 26**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 25 (210 mg, 0,25 mmol) trong metanol (6 mL) và nước cất (1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30%, 0,44 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 433 mg, 2,48 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ 45 phút, pha loãng với metanol (50 mL), sau đó lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), sau đó rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sunfat khan và lọc. Lọc được tập trung dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 26 (thô). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 814.14$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 27**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 26 (0,24 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (2,5 mL), Hợp chất trung gian 2 (50,9 mg, 0,26 mmol) được

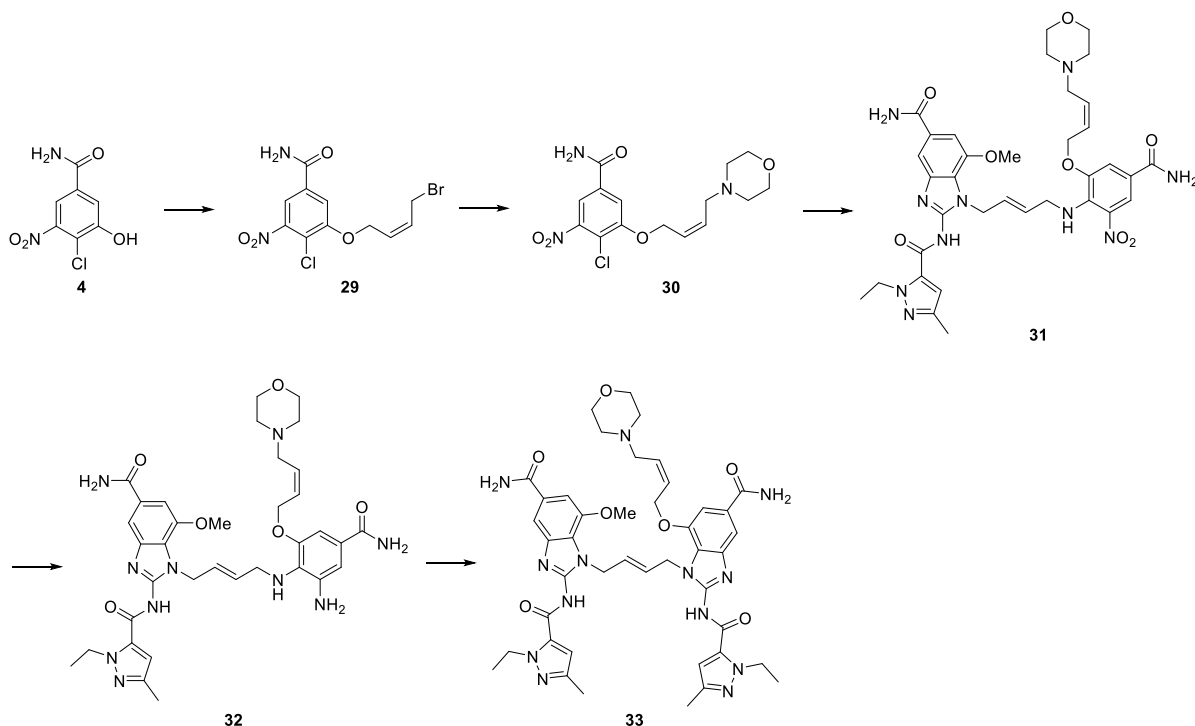
hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (68,1 mg, 0,35 mmol) và triethylamine (0,1 mL, 0,71 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 27 (48 mg, 20%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  975.19.

### Điều chế hợp chất trung gian 28

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 27 (48 mg) trong dichloromethane (3,2 mL), axit trifluoroacetic (0,8 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 40 phút, cô đặc, sau đó tinh chế bằng HPLC để có được Hợp chất trung gian 28 (10,2 mg, 17%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  1.28 (br s, 2H), 9.13 (br s, 1H), 7.96 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.37 (br s, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.53 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 5.86-5.63 (m, 4H), 4.92-4.89 (m, 4H), 4.56-4.50 (m, 4H), 3.31 (s, 5H), 2.11 (d,  $J = 4.9$  Hz, 6H) 1.29-1.25 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  875.11.

### Ví dụ 5: Điều chế hợp chất trung gian 33



### Điều chế hợp chất trung gian 29

Hợp chất trung gian 4 (1,5 g, 6,93 mmol) và cesium carbonate (2,5 g, 7,62 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (6 mL) ở 0 °C dưới nitơ, sau đó khuấy trong 5 phút. Cis-1,4-dibromo-2-butene (3,7 g, 17,32 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng dưới nitơ và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (20 mL × 2) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfate khan, lọc và cô đặc. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và hexane được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 29 (1,64 g, 67%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 351.23.

### **Điều chế hợp chất trung gian 30**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 29 (450 mg, 1,29 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL), morpholine (0,1 mL, 1,17 mmol) và cesium carbonate (417 mg, 1,28 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với ethyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2), sau đó sấy khô bằng natri sulfate khan. Dung dịch phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và hexane được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 30 (298 mg, 71%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 356.11.

### **Điều chế hợp chất trung gian 31**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (592 mg, 1,22 mmol) và Hợp chất trung gian 30 (290 mg, 0,82 mmol) trong rượu butyl bình thường (6 mL), diisopropylethylamine (0,71 mL, 4,08 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ trong khi đun nóng đến 120 °C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Dung dịch phản ứng được làm khô bằng natri sulfate khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 31 (174 mg, 29%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 731.05.

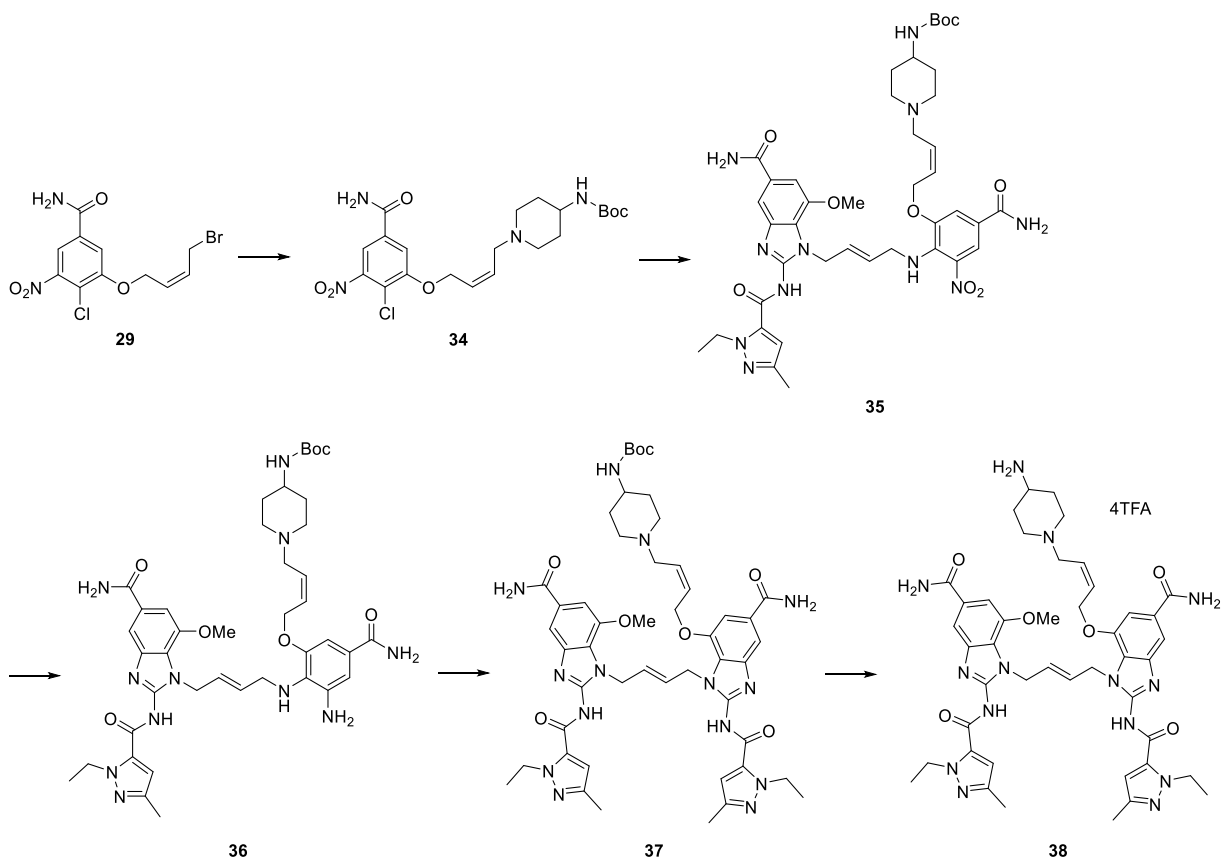
### **Điều chế hợp chất trung gian 32**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 31 (173 mg, 0,24 mmol) trong metanol (2 mL) và nước cất (0,1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30%, 0,34 mL, 4,76 mmol) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 412 mg, 2,37 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với metanol (50 mL) và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), sau đó rửa bằng nước cất (50 mL). Vật liệu rửa được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 32 (48 mg, thô, 29%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 701.22$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 33**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 32 (48 mg, 0,07 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL), Hợp chất trung gian 2 (16 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*-(3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (16 mg, 0,09 mmol) và triethylamine (0,03 mL, 0,2 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 33 (17,5 mg, 30%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 862.08$ .

### **Ví dụ 6: Điều chế hợp chất trung gian 38**



### Điều chế hợp chất trung gian 34

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 29 (649 mg, 1,86 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (6 mL), t-butyl piperidin-4-ylcarbamate (338 mg, 1,69 mmol) và cesium carbonate (660 mg, 2,03 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2), sau đó sấy khô bằng natri sunfat khan. Vật liệu thu được được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và hexane được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 34 (628 mg, 79%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO),  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 2H), 4.82 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 469.49$ .

### Điều chế hợp chất trung gian 35

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (413 mg, 0,85 mmol) và Hợp chất trung gian 34 (600 mg, 1,28 mmol) trong rượu butyl bình thường (8 mL),

diisopropylethylamine (0,74 mL, 4,27 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ trong khi đun nóng đến 120 °C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Vật liệu rửa được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 35 (147 mg, 20%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  844.13.

### **Điều chế hợp chất trung gian 36**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 35 (147 mg, 0,17 mmol) trong metanol (3 mL) và nước cất (0,1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30%, 0,25 mL) và natri hydrosulfít (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 303 mg, 1,74 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với metanol (50 mL), sau đó lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), sau đó rửa bằng nước cất (50 mL). Vật liệu rửa được sấy khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 36 (141 mg, thô). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  814.81.

### **Điều chế hợp chất trung gian 37**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 36 (141 mg, 0,17 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL), Hợp chất 2 (37 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (50 mg, 0,09 mmol) và triethylamine (0,03 mL, 0,22 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 37 (48 mg, 28%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  975.16.

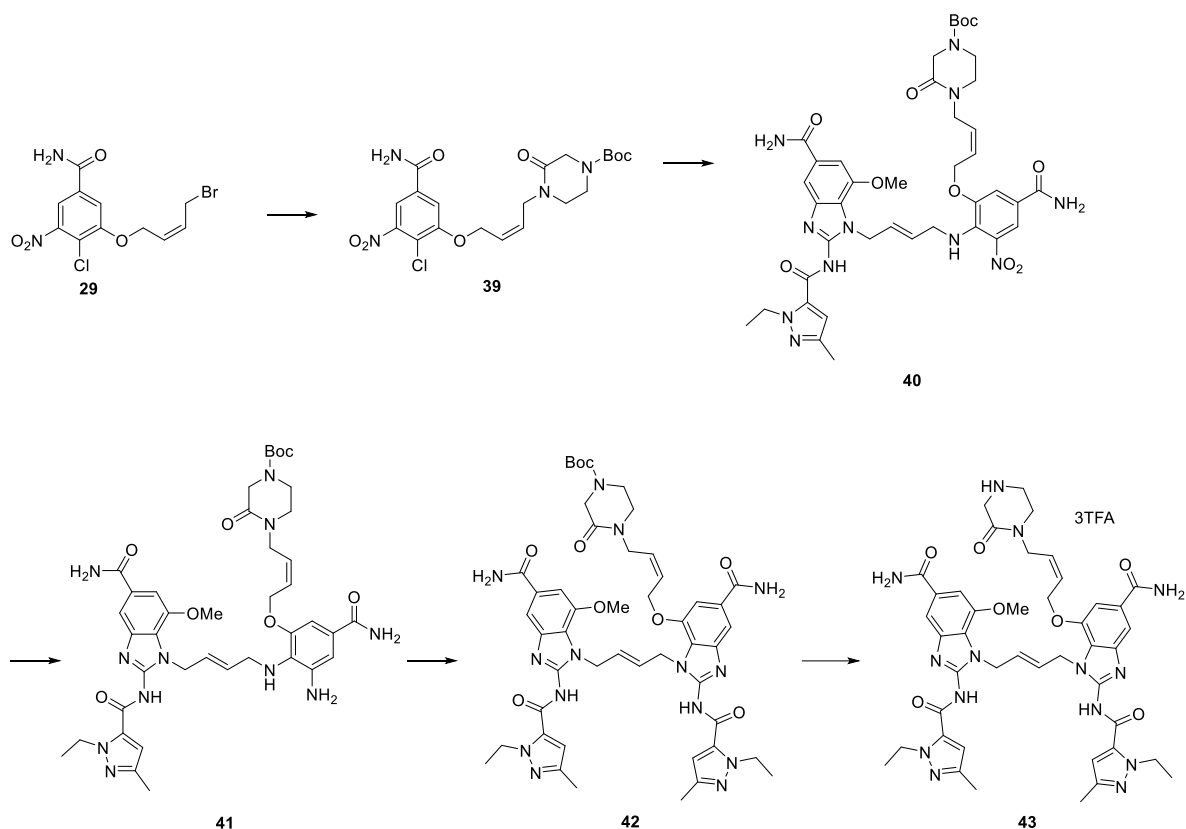
### **Điều chế hợp chất trung gian 38**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 37 (48 mg) trong dichloromethane (1 mL), axit trifluoroacetic (1 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản



ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc, sau đó tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 38 (6,4 mg, 14%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 875.17$ .

### Ví dụ 7: Điều chế hợp chất trung gian 43



### Điều chế hợp chất trung gian 39

*t*-Butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate (210 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (6 mL) và kali hydroxit (66,2 mg, 1,02 mmol) được thêm vào và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 29 (350 mg, 1,20 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (4 mL), nó được thêm từ từ vào dung dịch phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước cất (30 mL), sau đó sấy khô bằng magiê sulfat khan. Vật liệu sấy khô được lọc, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để có hợp chất trung gian 39 (432 mg, 92,0%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,82-5,81 (m, 2H), 4,76, (d, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 1,47 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 469.10$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 40**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (542 mg, 1,11 mmol) và Hợp chất trung gian 39 (350 mg, 0,746 mmol) trong rượu butyl thông thường (4,5 mL), diisopropylethylamine (0,65 mL, 3,73 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ trong khi đun nóng đến 120 °C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 40 (135 mg, 21,4%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  844.12.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 41**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 40 (135 mg, 0,16 mmol) trong metanol (6 mL) và nước cất (1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30%, 0,3 mL) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 278 mg, 1,59 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với metanol (50 mL), sau đó lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), và rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 41 (91 mg, 69,8%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  814.12.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 42**

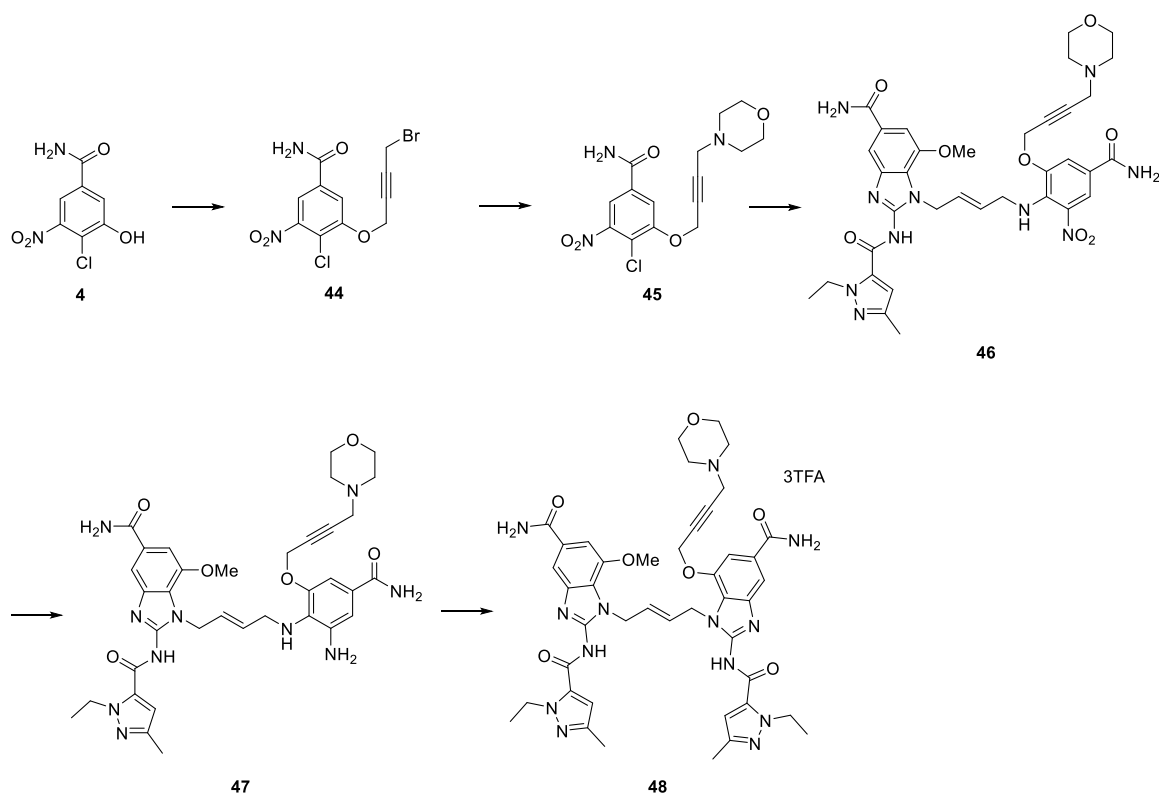
Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 41 (91 mg, 0,11 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2,5 mL), Hợp chất trung gian 2 (32,7 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (34 mg, 0,22 mmol) và triethylamine (0,03 mL, 0,24 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 42 (125 mg, thô). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  975.17.

### Điều chế hợp chất trung gian 43

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 42 (125 mg, thô) trong dichloromethane (3,2 mL), axit trifluoroacetic (0,8 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 40 phút, cô đặc, sau đó tinh chế bằng HPLC để có được Hợp chất trung gian 43 (34 mg, 25%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  12,84 (bs, 2H), 9,16 (bs, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,53 (d, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,73-5,60 (m, 2H), 4,90 (bs, 4H), 4,55-4,50 (m, 6H), 3,84 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 2,11 (d, 6H), 1,29-1,24 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  875.13.

### Ví dụ 8: Điều chế hợp chất trung gian 48



### Điều chế hợp chất trung gian 44

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 4 (2,0 g, 9,23 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL), 1,4-dibromo-2-butyne (5,8 g, 27,70 mmol) và cesium carbonate (3,6 g, 11,08 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng với ethyl axetat (100 mL),

rửa bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô bằng natri sunfat khan. Vật liệu sấy khô được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và hexane được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 44 (2,0 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,34 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 348.99$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 45**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 44 (300 mg, 0,86 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL), morpholine (0,09 mL, 1,03 mmol) và cesium carbonate (309 mg, 0,95 mmol) được thêm vào dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô bằng natri sunfat khan. Vật liệu khô được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để có hợp chất trung gian 45 (230 mg, 75%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,52 (t,  $J = 11,5$  Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,36 (t,  $J = 11,0$  Hz, 4H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 354.13$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 46**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 9 (500 mg, 1,03 mmol) và Hợp chất trung gian 45 (215 mg, 0,60 mmol) trong cồn butyl bình thường (4 mL), diisopropylethylamine (0,53 mL, 3,03 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ trong khi đun nóng đến 120 °C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lóp hữu cơ được sấy khô bằng natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với dichloromethane và diethyl ether được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 46 (303 mg, 68%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 729.11$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 47**

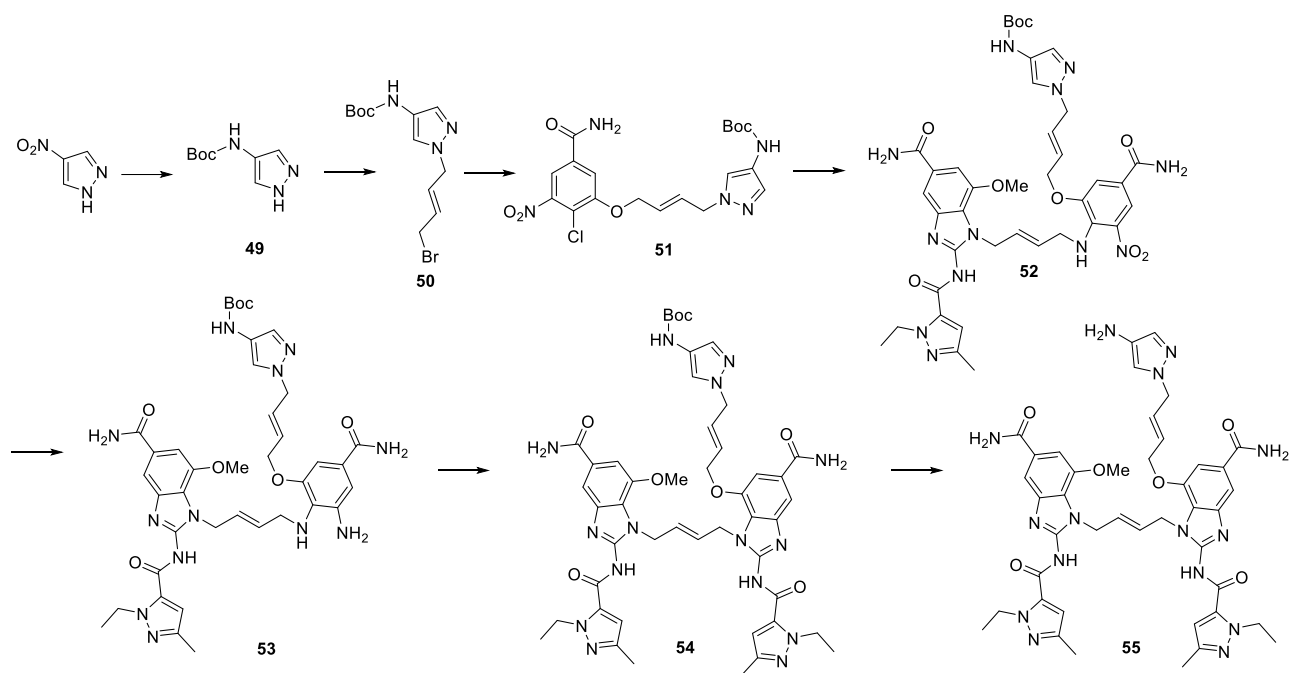
Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 46 (303 mg, 0,41 mmol) trong metanol (10 mL) và nước cất (1 mL), dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 0,45 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 724 mg, 4,16 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, pha loãng với metanol (50 mL) và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL), sau đó rửa bằng nước cất (50 mL). Lọc hữu cơ được làm khô bằng natri sunfat khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 47 (97 mg, 33%, thô). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  699.07.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 48**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 47 (97 mg, 0,14 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (1,5 mL), Hợp chất trung gian 2 (32 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (0,5 mL) dưới nitơ và thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (40 mg, 0,21 mmol) và triethylamine (0,06 mL, 0,42 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 48 (38 mg, 32%).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ),  $\delta$  7.60 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 5.89-5.86 (m, 4H), 5.04-5.01 (m, 4H), 4.61-4.55 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,37-1,30 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  860.08.

#### **Ví dụ 9: Điều chế hợp chất trung gian 55**



### Điều chế hợp chất trung gian 49

Dung dịch 4-nitropyrazole (1 g, 6,13 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 2,2 mL) và natri hydrosulfit (7,7 g). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Methanol (15 mL) được thêm vào dịch lọc đậm đặc và sau đó di-*t*-butyl dicarbonate (2,24 mL, 9,73 mmol) và triethylamine (1,86 mL, 13,27 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất khử được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 49 (0,7 g, 43%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,05 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,42 (s, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 50

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 49 (0,7 g, 3,82 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm cesium carbonate (3,7 g, 11,46 mmol) và *trans*-1,4-dibromo-2-butene (2,45 g, 11,46 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và sau đó rửa bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50  $\times$  2 mL). Lớp hữu cơ

cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 50 (867 mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.00 - 5.90 (m, 1H), 5.87 (td,  $J = 13.2, 5.9$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.50 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 317.26$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 51**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 4 (540 mg, 2,5 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm cesium carbonate (894 mg, 2,75 mmol) và hợp chất 50 (867 mg, 2,75 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa ( $50 \times 2$  mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 51 (830 mg, 73%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.08 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.44 (d,  $J = 2.3$  Hz, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 452.31$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 52**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 51 (830 mg, 1,83 mmol) và hợp chất 9 (1,13 g, 2,76 mmol) trong *n*-butanol (11 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (1,6 mL, 9,18 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 5 phút sau đó đun nóng đến  $120^\circ\text{C}$  trong 24 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 52 (420 mg, 28%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 827.39$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 53**

Dung dịch Hợp chất trung gian 52 (420 mg, 0,51 mmol) trong metanol (5 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 1,8 mL, 12,66

mmol) và natri hydrosulfit (882 mg, 5,06 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 53 (400 mg). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  797.48.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 54**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 53 (400 mg, 0,51 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1,5 mL) ở 0 °C được thêm hợp chất 2 (109 mg, 0,55 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL). Sau 30 phút, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl carbodiimide (0,1 mL, 0,61 mmol) và triethylamine (0,35 mL, 2,53 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 54 (97 mg, 20%).

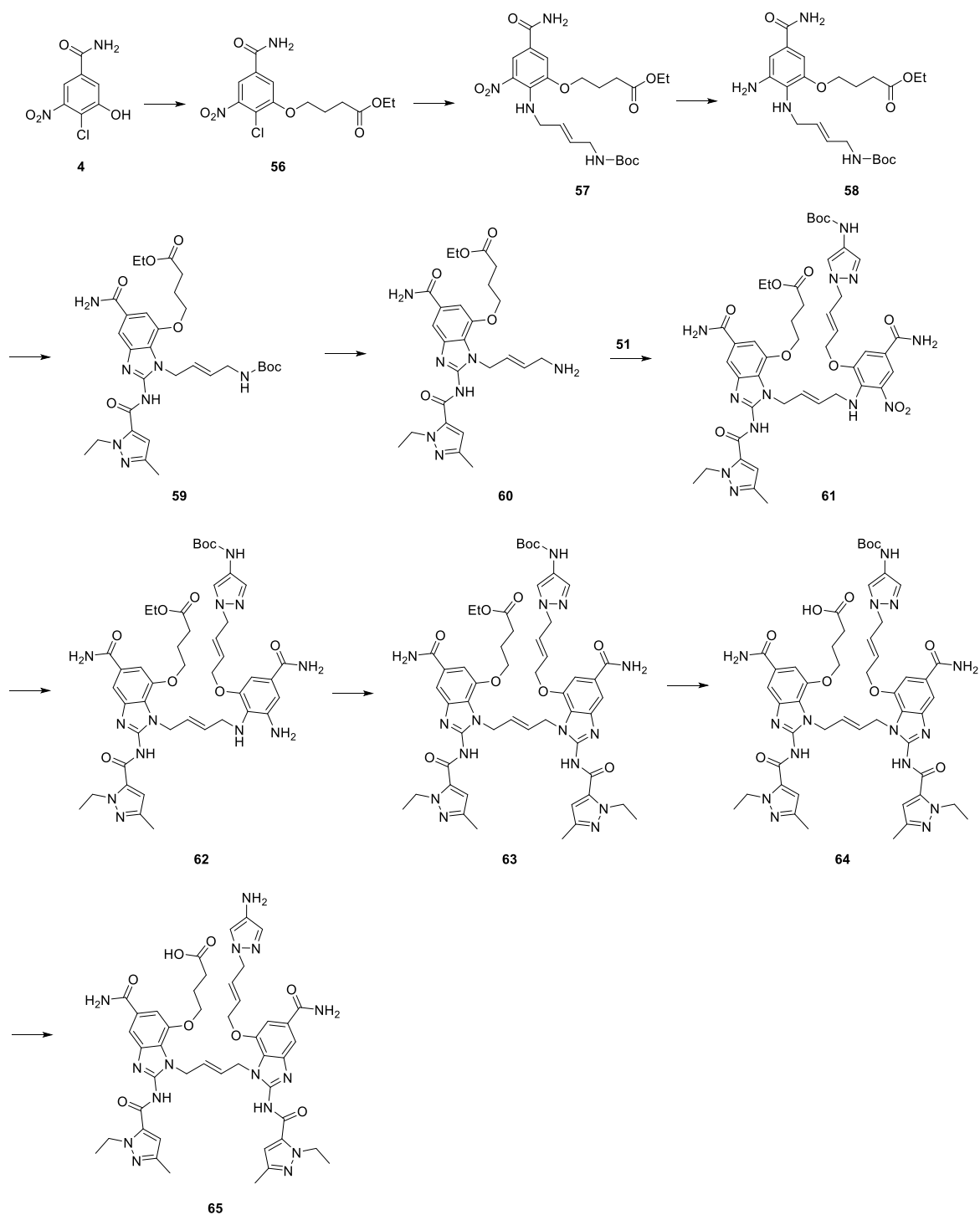
#### **Điều chế hợp chất trung gian 55**

Dung dịch Hợp chất trung gian 54 (30 mg, 0,03 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 55 (10 mg, 27%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.85 (d,  $J = 18.0$  Hz, 3H), 5.70 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.01 (s, 4H), 4.63 (s, 3H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.31 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.20 (d,  $J = 12.3$  Hz, 6H), 1.34 (dt,  $J = 21.7, 6.9$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  858.54.

#### **Ví dụ 10: Điều chế hợp chất trung gian 65**





### Điều chế hợp chất trung gian 56

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 4 (5 g, 23,08 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm cesium carbonate (11,2 g, 34,62 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau 5 phút, Ethyl 4-bromobutyrate (5,4 g, 27,70 mmol) được thêm vào. Giải pháp phản ứng ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (60 mL) và rửa sạch bằng

nước cất (15 mL × 2) và nước muối (15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Sau khi đông đặc sử dụng dichloromethane và hexane, chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 56 (4,7 g, 61%), được sử dụng mà không hơn nữa Purification.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.09-4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19-1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 331.20.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 57**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 56 (4,5 g, 13,60 mmol) trong etanol (30 mL) được thêm *t*-butyl (E)-(4-aminobut-2-en-1-yl) carbamate (2,5 g, 13,60 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (2,37 mL, 27,21 mmol). Sau khi khuấy ở 120 °C trong 12 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng ethyl acetate (60 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2) và nước muối (15 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sunfat khan được lọc và cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 57 (4,5 g, 68%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,10 (m, 6H), 3,48 (s, 3H), 2,07 (m, 2H) 1,35 (m, 9H) 1,17 (m, 4H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 481.28.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 58**

Dung dịch Hợp chất trung gian 57 (4,4 g, 9,156 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 10 mL) và natri hydrosulfit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 15 g, 91,6 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite với metanol. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có hợp chất trung gian 58 (4 g, 96%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 451.31.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 59**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 58 (4,0 g, 8,87 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm vào hợp chất 2 (1,9 g, 9,76 mmol) ở 0

°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, triethylamine (3,7 mL, 26,63 mmol) và *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethyl carbodiimide (2,7 g, 17,75 mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng ở 0 °C. Dung dịch phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô đặc, và dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 59 (3,8 g, 71%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,79-5,72 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5,58-5,54 (d, *J* = 16 Hz, 1H) 4,94 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,20 (m, 6H), 2,31 (m, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,36 (m, 9H), 1,17 (m, 4H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 612.31.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 60**

Dung dịch Hợp chất trung gian 59 (3,8 g, 6,21 mmol) trong dichloromethane (50 mL) được thêm axit clohydric (dung dịch 4 M 1,4-dioxane, 11,5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc, và pha loãng với diethyl ether (20 mL). Chất rắn thu được đã được lọc để tạo ra Hợp chất trung gian 60 (3,9 g, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08-6,04 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5,59-5,55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,37 (m, 3H), 1,19 (m, 3H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 512.31.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 61**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 60 (3,8 g, 6,63 mmol) và Hợp chất trung gian 51 (2 g, 4,42 mmol) trong *n*-butanol (13 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (3,85 mL, 22,13 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 100 °C trong 21 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế

bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 61 (1,6 g, 38%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  926.98.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 62**

Dung dịch Hợp chất trung gian 61 (1,6 g, 1,83 mmol) trong metanol (8 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 3,2 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 3,1 g, 18,3 mmol) dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó thêm metanol (50 mL) và chất rắn thu được được lọc ra. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 62 (1,4 g, 85%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  897.05.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 63**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 62 (1,35 g, 1,51 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm hợp chất 2 (324 mg, 1,66 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (465 mg, 3,02 mmol) và triethylamine (0,63 mL, 4,53 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 63 (560 mg, 35%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1057.96.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 64**

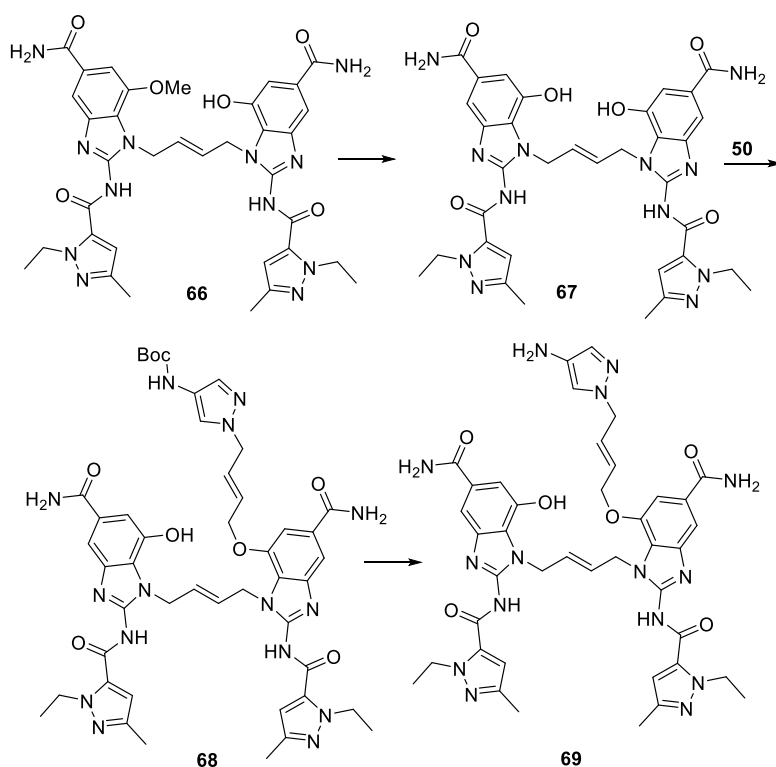
Dung dịch Hợp chất trung gian 63 (100 mg, 0,094 mmol) trong metanol (2 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (13,8 mg, 0,28 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^\circ\text{C}$  trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được axit hóa với axit axetic đến pH 4-5 và sau đó cô đặc và đông khô để có được Hợp chất trung gian 64 (100 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1029.95.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 65**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 64 (100 mg, 0,097 mmol, thô) trong dichloromethane (5 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 65 (42 mg, 34%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (s, 1H), 9,77 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,79 (m, 3H), 5,65 (m, 1H), 4,90 (s, 4H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (m, 6H), 3,92 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,11 (m, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,26 (m, 6H). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 929.98.

### Ví dụ 11: Điều chế hợp chất trung gian 69



### Điều chế hợp chất trung gian 67

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 66 (300 mg, 0,32 mmol, Hợp chất trung gian 66 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) trong dichloroethane (30 mL) được thêm boron tribromide (1,0 M trong dichloromethane, 3,2 mL, 3,16 mmol). Sau khi khuấy dưới trào ngược trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới

áp suất giảm và pha loãng với dichloromethane / diethyl ether (50 mL / 50 mL). Chất rắn thu được được lọc để có hợp chất trung gian 67 (280 mg, 84%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  709.15.

### Điều chế hợp chất trung gian 68

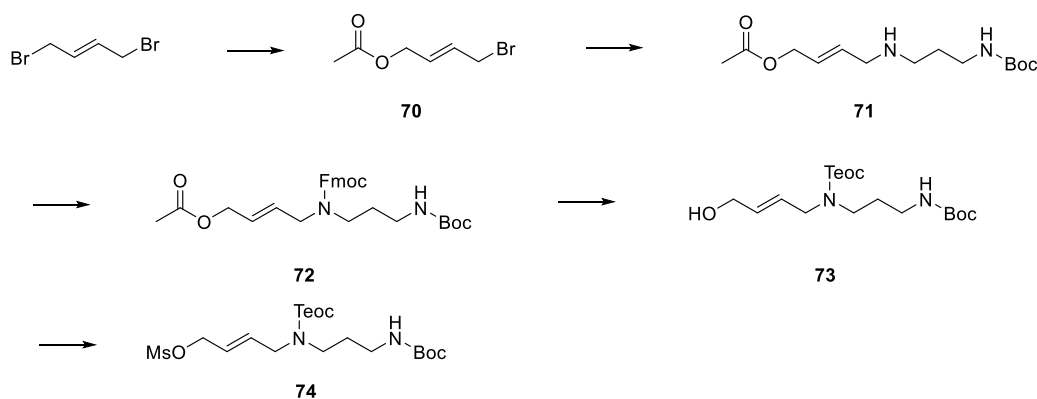
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 67 (280 mg, 0,27 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm cesium carbonate (607 mg, 1,87 mmol) và Hợp chất trung gian 50 (101 mg, 0,32 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 68 (158 mg, 62%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  945.00.

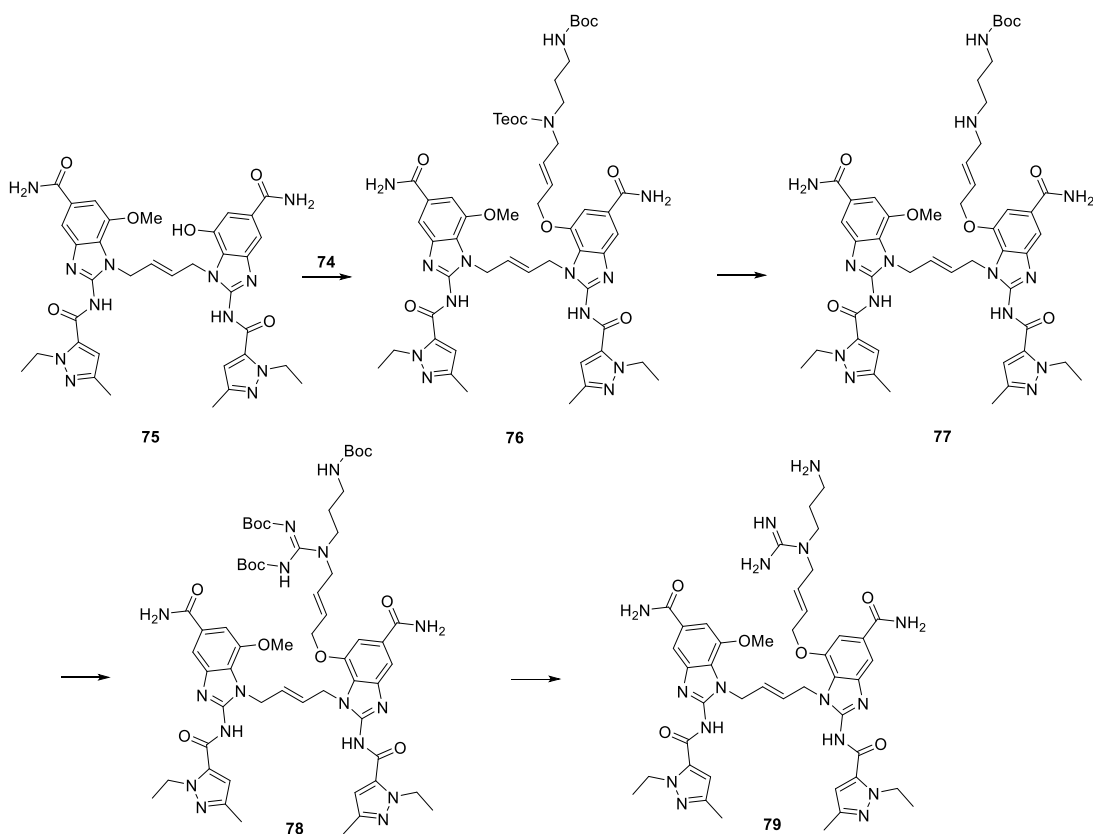
### Điều chế hợp chất trung gian 69

Dung dịch Hợp chất trung gian 68 (50 mg) trong dichloromethane (1,5 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,5 mL) dưới nitơ ở 0 ° C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc và dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 69 (8 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 3H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 5.04 (dd,  $J = 17.4, 3.9$  Hz, 4H), 4.67 - 4.57 (m, 4H), 4.57 - 4.46 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  845.07.

### Ví dụ 12: Điều chế hợp chất trung gian 79





### Điều chế hợp chất trung gian 70

Dung dịch trans-1,4-dibromo-2-butene (10,4 g, 48,7 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm natri axetat (2,0 g, 24,4 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ và sau đó pha loãng với etylic axetat (100 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 70 (2,98 g, 63%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.02-5.82 (m, 2H), 4.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

### Điều chế hợp chất trung gian 71

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 70 (838 mg, 4,34 mmol) trong dichloromethane (60 mL) được thêm triethylamine (1,83 mL, 13,02 mmol) và *t*-butyl (3-aminopropyl) carbamate (2,27 g, 13,02 mmol) trong dichloromethane (40 mL) ở 0 °C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ

và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 71 (380 mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87-5.71 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.26 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 72**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 71 (790 mg, 2,76 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm fluorenylmethyloxycarbonyl clorua (Fmoc-Cl, 856 mg, 3,31 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,78 mL, 5,52 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 72 (1,4 g, 98%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 509.19$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 73**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 72 (790 mg, 2,76 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm kali cacbonat (1,96 g, 14,15 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được hòa tan trong dichloromethane (10 mL) và sau đó 4-nitrophenyl (2- (trimethylsilyl) ethyl) carbonate (Teoc-PNP, 962 mg, 3,39 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,80 mL, 5,66 mmol) được thêm vào và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 73 (596 mg, 54%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 389.28$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 74**



Vào dung dịch Hợp chất trung gian 73 (300 mg, 0,77 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm triethylamine (0,33 mL, 2,31 mmol) và methanesulfonyl anhydride (175 mg, 1,00 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Lọc và nồng độ dưới áp suất giảm cho Hợp chất trung gian 74 (380 mg, thô) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  467.17.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 76**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 75 (450 mg, 0,62 mmol, Hợp chất trung gian 75 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm cesium carbonate (811 mg, 2,49 mmol) và Hợp chất trung gian 74 (349 mg, 0,75 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và pha loãng với dichloromethane (50 mL) và metanol (10 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 76 (468 mg, 68%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1093.72.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 77**

Dung dịch Hợp chất trung gian 76 (468 mg, 0,43 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm tetrabutylammonium fluoride (dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M, 2,1 mL, 2,14 mmol). Sau khi khuấy dưới sự hồi lưu trong 5 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược, tạo ra Hợp chất trung gian 77 (256 mg, 63%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  950.12.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 78**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 77 (256 mg, 0,27 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm *N,N*-bis (t-butoxycarbonyl) -1H-pyrazole-1-carboxamide (126 mg, 0,40 mmol) và triethylamine (0,11 mL, 0,81 mmol).

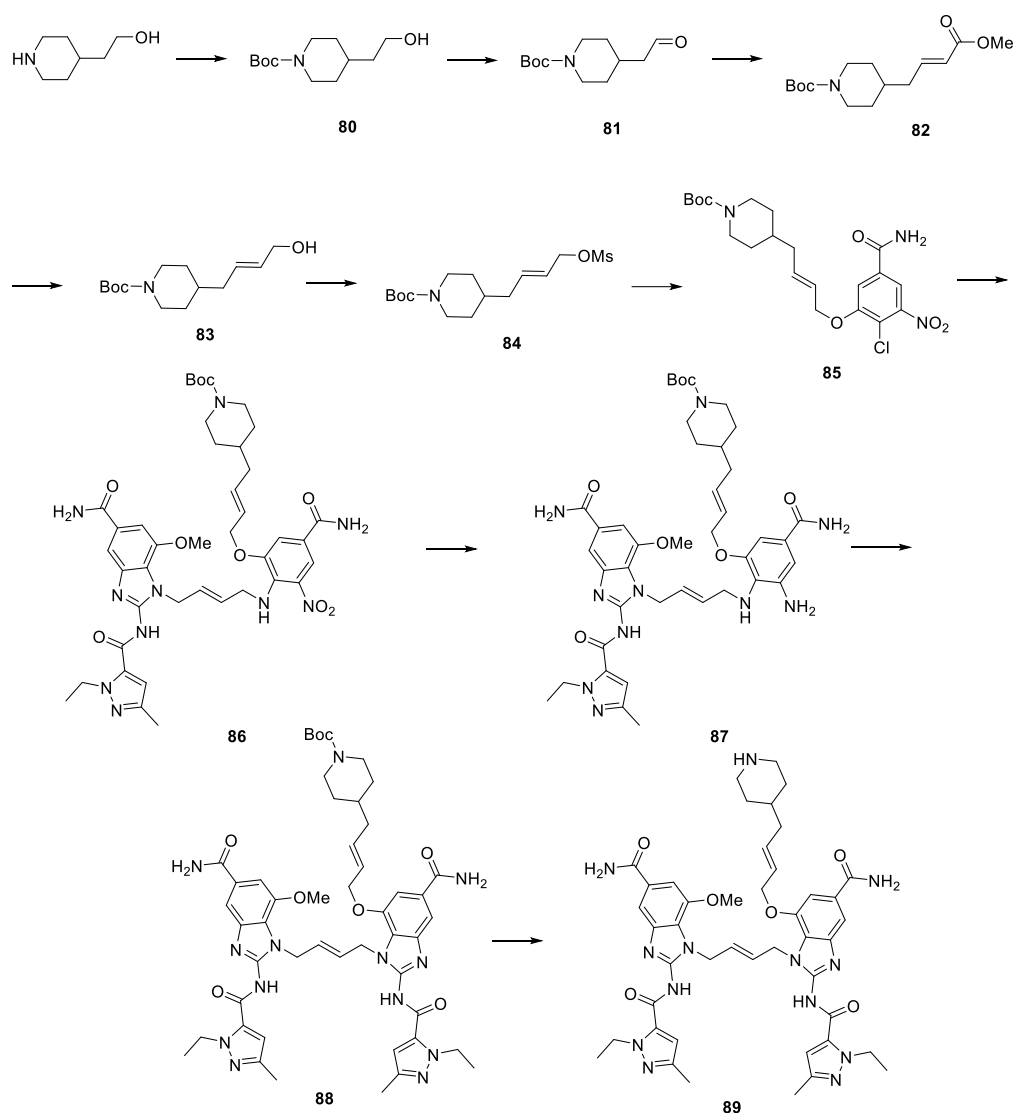
Sau khi khuấy ở 60 °C trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 78 (103 mg, 32%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1192.17.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 79**

Dung dịch Hợp chất trung gian 78 (103 mg, 0,09 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc, lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 79 (48 mg, 45%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.29 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 2H), 5.75 – 5.69 (m, 2H), 5.02 (d,  $J = 3.3$  Hz, 4H), 4.64 – 4.50 (m, 6H), 3.94 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 6H), 1.97 (p,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.34 (dt,  $J = 14.6, 7.1$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  891.09.

#### **Ví dụ 13: Điều chế hợp chất trung gian 89**



### Điều chế hợp chất trung gian 80

Dung dịch 4-Piperidinethanol (5 g, 38,7 mmol) trong dichloromethane (200 mL) được thêm triethylamine (8,1 mL, 58,05 mmol) và di-t-butyl dicarbonate (9,78 mL, 42,57 mmol) dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lọc hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 80 (7,25 g, 81,6%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04-1,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,49-1,55 (m, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,64 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,64 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,03-4,08 (m, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ 252.26$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 81**

Dung dịch Dimethyl sulfoxide (0,93 mL, 13,08 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm từ từ oxalyl clorua (0,34 mL, 3,93 mmol) ở -78 ° C dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 80 (1 g, 4,36 mmol) trong dichloromethane (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở -50 °C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm triethylamine (1,8 mL, 13,1 mmol). Sau khi nâng lên 0°C khuấy trong 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 81 (990 mg, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,78 (br s, 1H), 4,08 (br d, 2H), 2,74 (br t, 2H), 2,39 (d, 2H), 2,12-1,89 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,10 (m, 2H). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 228.23.

### **Điều chế hợp chất trung gian 82**

Dung dịch lithium clorua (17,2 g, 40,65 mmol) trong acetonitrile (40 mL) được thêm triethylphosphonoacetate (7,33 mL, 50,81 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch phản ứng được thêm Triethylamine (5,67 mL 40,65 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hợp chất 81 (7,7 g, 33,88 mmol) trong acetonitrile (60 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (150 mL), rửa sạch bằng nước cất (150 mL). Lóp hữu cơ được sấy khô trên magiê sulfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 82 (5,59 g, 58,2%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6,96-6,88 (m, 1H), 5,85-5,811 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,07-2,64 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,18-1,11 (m, 2H). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 284.01.

### **Điều chế hợp chất trung gian 83**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 82 (2,5 g, 8,82 mmol) trong dichloromethane (30 mL) được thêm diisobutylaluminium hydride (dung dịch cyclohexane 1,0 M, 19 mL, 19,00 mmol) ở -78 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở -78 °C trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (100 mL). Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm và được sử dụng mà không cần tinh chế để có hợp chất trung gian 83 (1,91 g, 84,8%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.70-5.65 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 4H), 2.69 (t, 2H,  $J$  = 12.6 Hz), 2.02 (t, 2H,  $J$  = 5.6 Hz), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (qd, 2H,  $J$  = 12.2 Hz, 3.9 Hz). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  256.06.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 84**

Dung dịch Hợp chất trung gian 83 (1,91 g, 7,48 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm triethylamine (1,6 mL, 11,2 mmol) và methanesulfonyl clorua (0,87 mL, 11,2 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng pha loãng với ethyl acetate (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc, dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm và sử dụng mà không cần tinh chế để có hợp chất trung gian 84 (2,59 g, thô).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 85**

Dung dịch Hợp chất trung gian 5 (1 g, 4,62 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm kali cacbonat (766 mg, 5,54 mmol) và hợp chất 84 (2,3 g, 6,94 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng pha loãng với ethyl acetate (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 85 (1,18 g, 56,3%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82-7,72, 5,83-5,69 (m, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,04-4,03 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,07-1,04 (m, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.17.

### **Điều chế hợp chất trung gian 86**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 85 (550 mg, 1,21 mmol) trong *n*-butanol (5 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 9 (1,17 g, 2,42 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (1,05 mL, 6,06 mmol). Sau khi khuấy ở 0 °C trong 5 phút, dung dịch phản ứng được đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 24 giờ rồi để nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm phản ứng đậm đặc được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 86 (157 mg, 15,6%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  829.22.

### **Điều chế hợp chất trung gian 87**

Dung dịch Hợp chất trung gian 86 (157 mg, 0,19 mmol) trong metanol (3 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,5 mL, 4,74 mmol) và natri hydrosulfít ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 330 mg, 1,89 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được đưa qua bộ lọc Celite và rửa bằng metanol. Sau khi lọc, dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm và được sử dụng mà không cần tinh chế để có được Hợp chất trung gian 87 (151 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

### **Điều chế hợp chất trung gian 88**

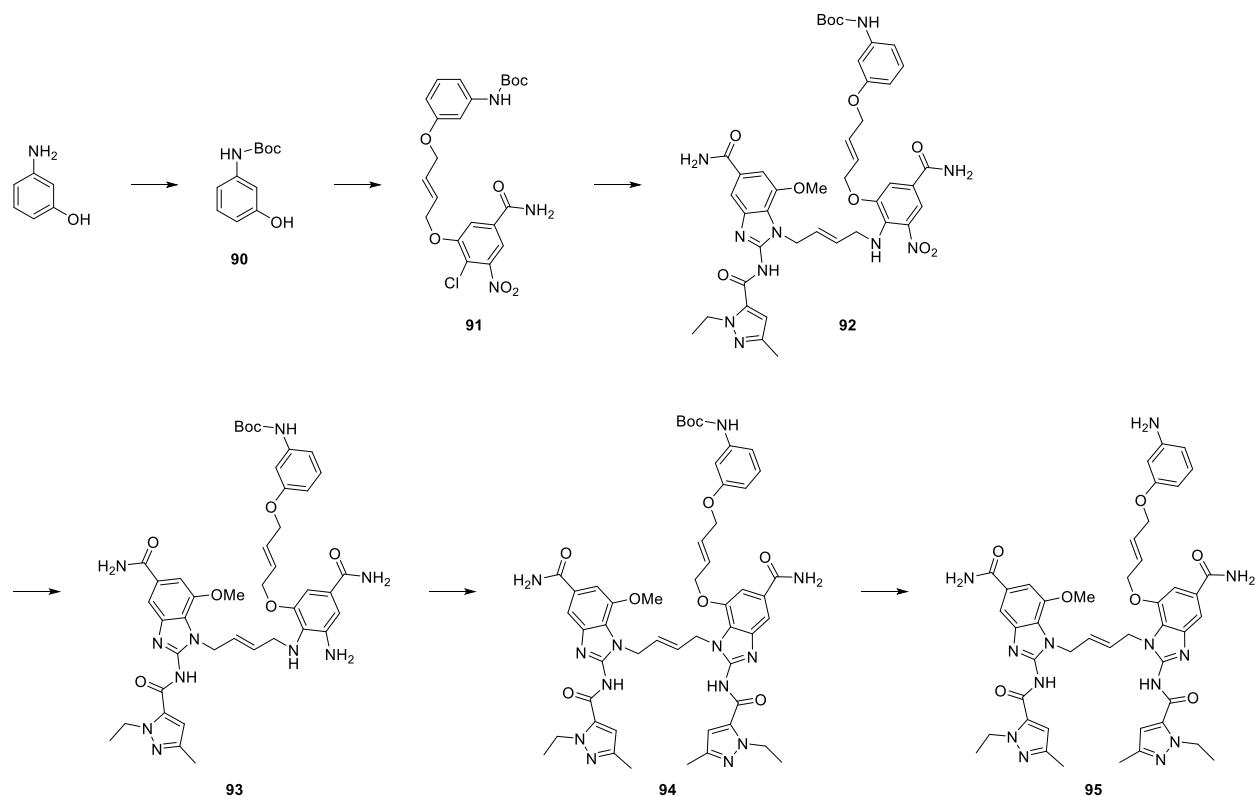
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 87 (151 mg, 0,19 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào hợp chất 2 (40 mg, 0,21 mmol) ở 0 °C. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút và sau đó thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (0,04 mL, 0,24 mmol) và triethylamine (0,11 mL, 0,76 mmol) và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 88 (100 mg, 54%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  961.13.

### **Điều chế hợp chất trung gian 89**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 88 (20 mg, 0,02 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi cô đặc,

lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 89 (4,8 mg, 27%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  861.30.

#### Ví dụ 14: Điều chế hợp chất trung gian 95



#### Điều chế hợp chất trung gian 90

Dung dịch 3-Aminophenol (1 g, 9,16 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm di-*t*-butyl dicarbonate (2,52 mL, 10,99 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa ( $50 \times 2$  mL). Dung dịch phản ứng được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sử dụng mà không cần tinh chế để có được Hợp chất 90 (1,8 g, 93%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  209.10.

#### Điều chế hợp chất trung gian 91

Dung dịch Hợp chất trung gian 90 (300 mg, 1,43 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm cesium carbonate (560 mg, 1,72 mmol) và

Hợp chất trung gian 5 (551 mg, 1,57 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (30 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2) và nước muối (15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và lọc và cô đặc. Chất cô đặc được đông đặc bằng cách thêm dichloromethane và diethyl ether, sau đó được lọc và sấy khô để có được Hợp chất trung gian 91 (474 mg, 69%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,14 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 478.00.

### **Điều chế hợp chất trung gian 92**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 9 (607 mg, 1,47 mmol) và Hợp chất trung gian 91 (470 mg, 0,98 mmol) trong *n*-butanol (5 mL) được thêm diisopropylethylamine (0,68 mL, 3,93 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 120 °C trong 24 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc để có được Hợp chất trung gian 92 (100 mg, 12%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 853.30.

### **Điều chế hợp chất trung gian 93**

Dung dịch Hợp chất trung gian 92 (100 mg, 0,11 mmol) trong metanol (5 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,209 mL) và natri hydrosulfít (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 204 mg, 1,172 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với metanol (50 mL) rồi lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc để tạo ra Hợp chất trung gian 93 (100 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 823.36.



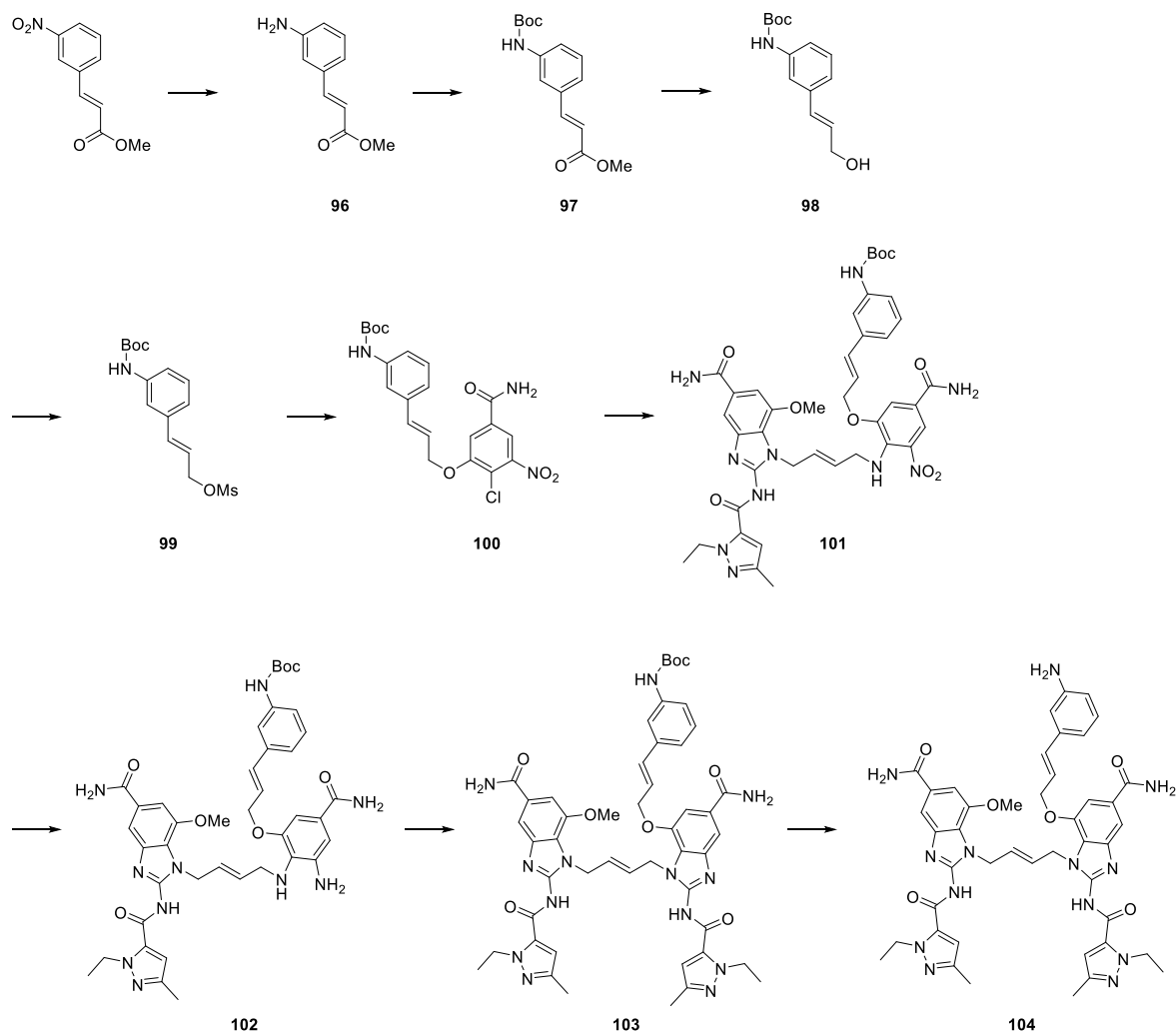
#### **Điều chế hợp chất trung gian 94**

Đổi với dung dịch Hợp chất trung gian 93 (100 mg, 0,12 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 2 (26 mg, 0,13 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm N- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (28 mg, 0,18 mmol) và triethylamine (0,05 mL, 0,36 mmol) Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và đông đặc bằng dichloromethane và diethyl ether, sau đó lọc và sấy khô để có được Hợp chất trung gian 94 (54 mg, 53%). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 984.84.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 95**

Dung dịch Hợp chất trung gian 94 (50 mg, 0,061 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 95 (1,7 mg, 3%). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 884.37.

#### **Ví dụ 15: Điều chế hợp chất trung gian 104**



### Điều chế hợp chất trung gian 96

Dung dịch methyl 3-nitrocinnamate (3,5 g, 16,89 mmol) trong metanol (20 mL) và nước cất (5 mL) được thêm conc. axit clohydric (0,25 mL) và bột sắt (9 g, 161,15 mmol). Sau khi đun nóng để hồi lưu bằng cách khuấy trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 96 (2,7 g, thô) mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.48 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.06 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

### Điều chế hợp chất trung gian 97

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 96 (2,7 g, 15,24 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 mL được thêm di-*t*-butyl dicarbonate (3,85 mL, 16,76

mmol) và dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (3,2 g, 38,09 mmol) hòa tan trong nước (50 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Dung dịch phản ứng được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 97 (3 g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz), 7,43 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,28 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,20 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,47 (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz), 3,76 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 98**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 97 (1,3 g, 4,69 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm diisobutylaluminum hydride (1,0M trong cyclohexane, 19 mL, 18,75 mmol) ở  $-78^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $-78^\circ\text{C}$  trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (100 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 98 (815 mg, 70%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ 272.05$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 99**

Dung dịch Hợp chất trung gian 98 (800 mg, 3,21 mmol) trong dichloromethane (16 mL) được thêm triethylamine (0,7 mL, 4,81 mmol) và methanesulfonyl clorua (0,3 mL, 3,53 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng pha loãng với etyl axetat (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên magiê sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có Hợp chất trung gian 99 (1 g, 95%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 100**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 4 (762 mg, 3,52 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm kali cacbonat (663 mg, 4,8 mmol) và hợp chất 99 (1,05 g, 3,2 mmol). Sau khi khuấy ở  $50^\circ\text{C}$  trong 15 giờ, dung dịch phản

ứng pha loãng với etyl axetat (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có hợp chất trung gian 100 (815 mg, 57%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  448.25.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 101**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 100 (500 mg, 1,12 mmol) trong n-butanol (6 mL) được thêm hợp chất 9 (811 mg, 1,68 mmol) và N,N-diisopropylethylamine (0,8 mL, 4,47 mmol). Sau khi khuấy ở 0 °C trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 120 °C và khuấy trong 23 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để có Hợp chất trung gian 101 (316 mg, 34%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  823.42.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 102**

Dung dịch Hợp chất trung gian 101 (316 mg, 0,38 mmol) trong metanol (6 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 0,7 mL, 9,6 mmol) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 668 mg, 3,84 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, kết tủa được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và thu được Hợp chất trung gian 102 (304 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  793.51.

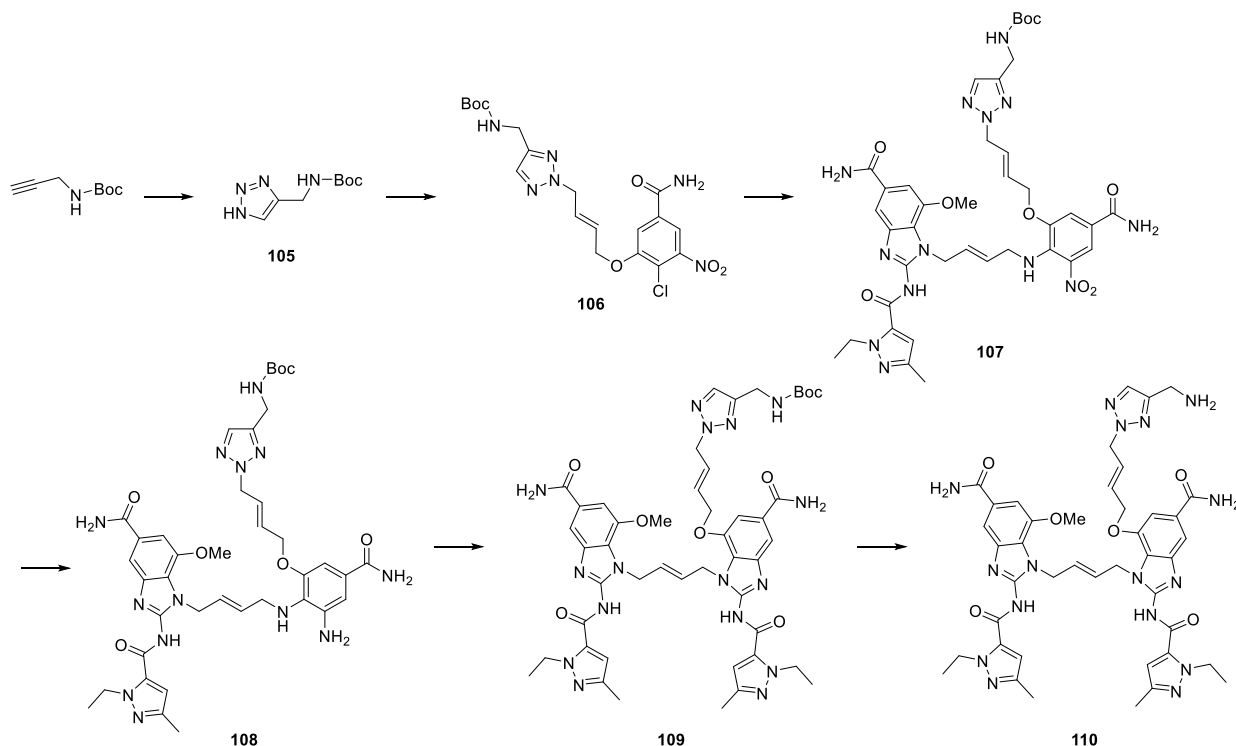
#### **Điều chế hợp chất trung gian 103**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 102 (304 mg, 0,38 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 2 (82 mg, 0,42 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm N-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (0,08 mL, 0,48 mmol) và triethylamine (0,21 mL, 1,54 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 103 (12 mg, 3%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  954.47.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 104**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 103 (12 mg, 0,001 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 104 (4,3 mg, 40%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$ 855.46.

### Ví dụ 16: Điều chế hợp chất trung gian 110



### Điều chế hợp chất trung gian 105

vào dung dịch *t*-butyl prop-2-en-1-ylcarbamate (1,0 g, 6,44 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (9 mL) và metanol (1 mL) được thêm trimethylsilylazide (1,27 mL, 9,66 mmol) và đồng (I) iodide (613 mg, 3,22 mmol). Sau khi khuấy ở 90 °C trong 18 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (200 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL  $\times$  2) và sấy khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 105 (373 mg, 29%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,43 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 106

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 105 (122 mg, 0,62 mmol) và hợp chất 5 (315 mg, 0,68 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (55 mL) được thêm kali cacbonat (102 mg, 0,74 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và rửa sạch bằng nước cất (150 mL×2) và nước muối (150 mL). Dung dịch phản ứng được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 106 (146 mg, 50%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 – 6.07 (m, 1H), 5.97 – 5.93 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 107**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 106 (265 mg, 0,57 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (412 mg, 0,85 mmol) trong *n*-butanol (3 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (0,49 mL, 2,84 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 100 °C và khuấy trong 21 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 107 (352 mg, 73%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 842.42.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 108**

Dung dịch Hợp chất trung gian 107 (352 mg, 0,42 mmol) trong metanol (10 mL) và nước cất (2 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,6 mL) và natri hydrosulfit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 728 mg, 4,2 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với metanol (50 mL) rồi lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng

nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc và cô đặc để có Hợp chất trung gian 108 (100 mg, 29%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  812.47.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 109**

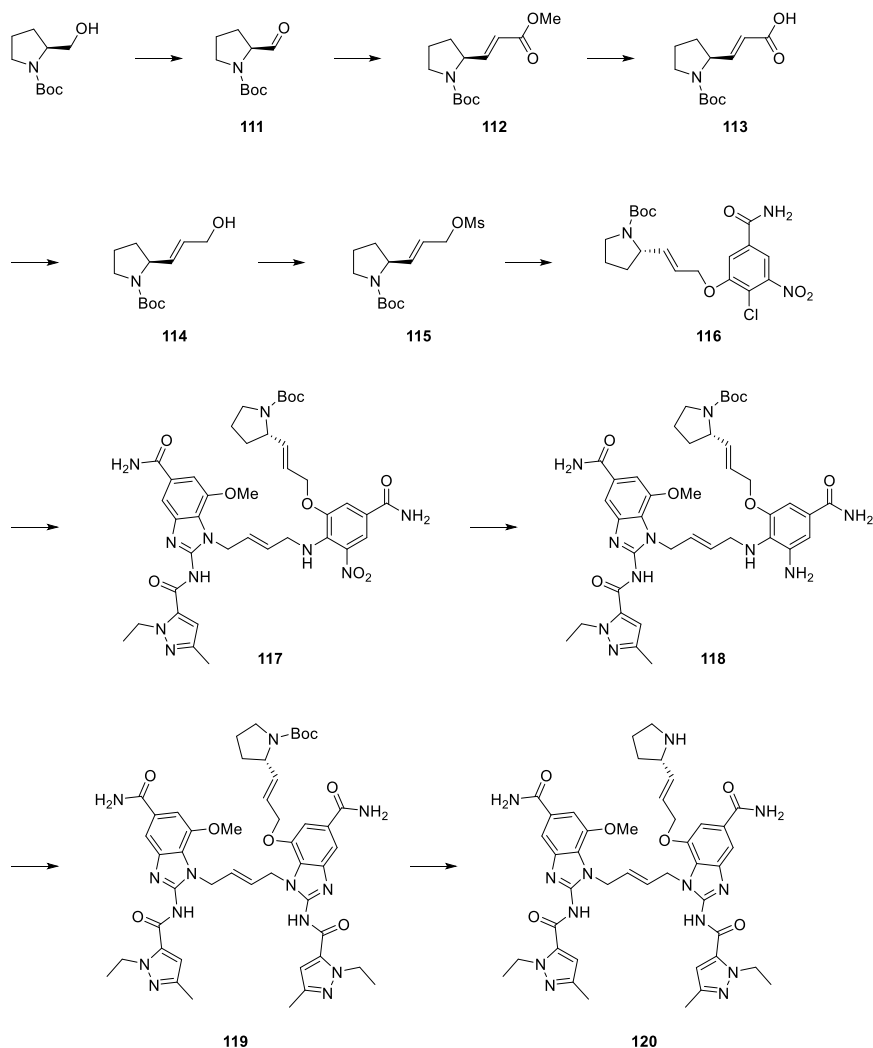
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 108 (100 mg, 0,12 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm hợp chất 2 (29 mg, 0,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm N- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (0,03 mL, 0,17 mmol) và triethylamine (0,05 mL, 0,05 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 109 (80 mg, 66%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  973.54.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 110**

Dung dịch Hợp chất trung gian 109 (80 mg, 0,08 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở -78 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất trung gian 110 (25 mg, 35%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.84 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.04 – 7.91 (m, 3H), 7.65 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.52 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 5.96 – 5.79 (m, 3H), 4.95 – 4.87 (m, 6H), 4.58 – 4.48 (m, 6H), 4.10 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.10 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 1,26 (q,  $J = 7,1$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  873.55.

#### **Ví dụ 17: Điều chế hợp chất trung gian 120**



### Điều chế hợp chất trung gian 111

Dung dịch I t-butyl (S) -2- (hydroxymethyl) pyrrolidine-1-carboxylate (2,2 g, 10,93 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm dimethyl sulfoxide (5 mL), triethylamine (9,2 mL, 65,6 mmol) và phức hợp sulfur trioxide pyridine (4,3 g, 27,33 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL) và dung dịch axit clohydric 0,1 N (50 mL) và sấy khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột để có Hợp chất trung gian 111 (1,65 g, 75%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 – 9.44 (m, 1H), 4.13 (d,  $J = 61.6$  Hz, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 2H), 2.23 – 1.82 (m, 4H), 1.46 (d,  $J = 19.7$  Hz, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 112



Dung dịch Lithium clorua (421 mg, 9,94 mmol) và trimethyl phosphonoacetate (2,2 g, 12,42 mmol) trong acetonitrile (8 mL) được thêm triethylamine (1,4 mL, mmol) ở 0 °C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 111 (1,6 g, 8,28 mmol) trong acetonitrile (12 mL) Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với diethyl ether (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 112 (1,43 g, 67%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.14 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 – 3.34 (m, 2H), 2.31 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.84 (ddt,  $J = 12.5, 8.4, 6.0$  Hz, 2H), 1.67 (dt,  $J = 13.2, 6.6$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J = 22.5$  Hz, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 113**

Dung dịch Hợp chất trung gian 112 (700 mg, 2,74 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được thêm natri hydroxit (219 mg, 5,48 mmol) trong nước cất (10 mL) ở 0 °C Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và rửa sạch bằng dung dịch axit clohydric 1 N (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có Hợp chất trung gian 113 (660 mg, 99%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 56.8$  Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.87 (q,  $J = 6.6$  Hz, 5H), 1.49 - 1.40 (m, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 114**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 113 (660 mg, 2,74 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm isobutyl chloroformate (0,37 mL, 2,87 mmol) và triethylamine (0,46 mL, 3,28 mmol) ở -78 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (5 mL) và natri borohydride (310 mg, 8,21 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 114 (494 mg, 79%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.66 (s, 1H), 4.31 (d,  $J = 39.6$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 3H), 1.71 (ddd,  $J = 11.0, 6.7, 3.1$  Hz, 4H), 1.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 115**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 114 (494 mg, 2,17 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm vào N-methylmorpholine (0,48 mL, 4,34 mmol) và methanesulfonyl anhydride (416 mg, 2,39 mmol) ở  $-78^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 115 (632 mg, 95%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.82 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.72 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.32 (d,  $J = 39.2$  Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.84 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 116**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 115 (632 mg, 2,07 mmol) và hợp chất 5 (448 mg, 2,07 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm kali cacbonat (314 mg, 2,27 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và rửa sạch bằng nước cất ( $100\text{ mL} \times 2$ ) và nước muối (100 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 116 (563 mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 5.69 – 5.62 (m, 1H), 4.83 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 1.77 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.33 (d,  $J = 27.7$  Hz, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 117**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 116 (300 mg, 0,70 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (511 mg, 0,98 mmol) trong n-butanol (4 mL) được thêm vào *N,N-diisopropylethylamine* (0,61 mL, 3,52 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 20 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 117 (263 mg, 46%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  801.41.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 118**

Dung dịch Hợp chất trung gian 117 (263 mg, 0,32 mmol) trong metanol (10 mL) và nước cất (2 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,5 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 572 mg, 3,28 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để cung cấp Hợp chất trung gian 118 (223 mg, 88%) mà không cần tinh chế. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  771.43.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 119**

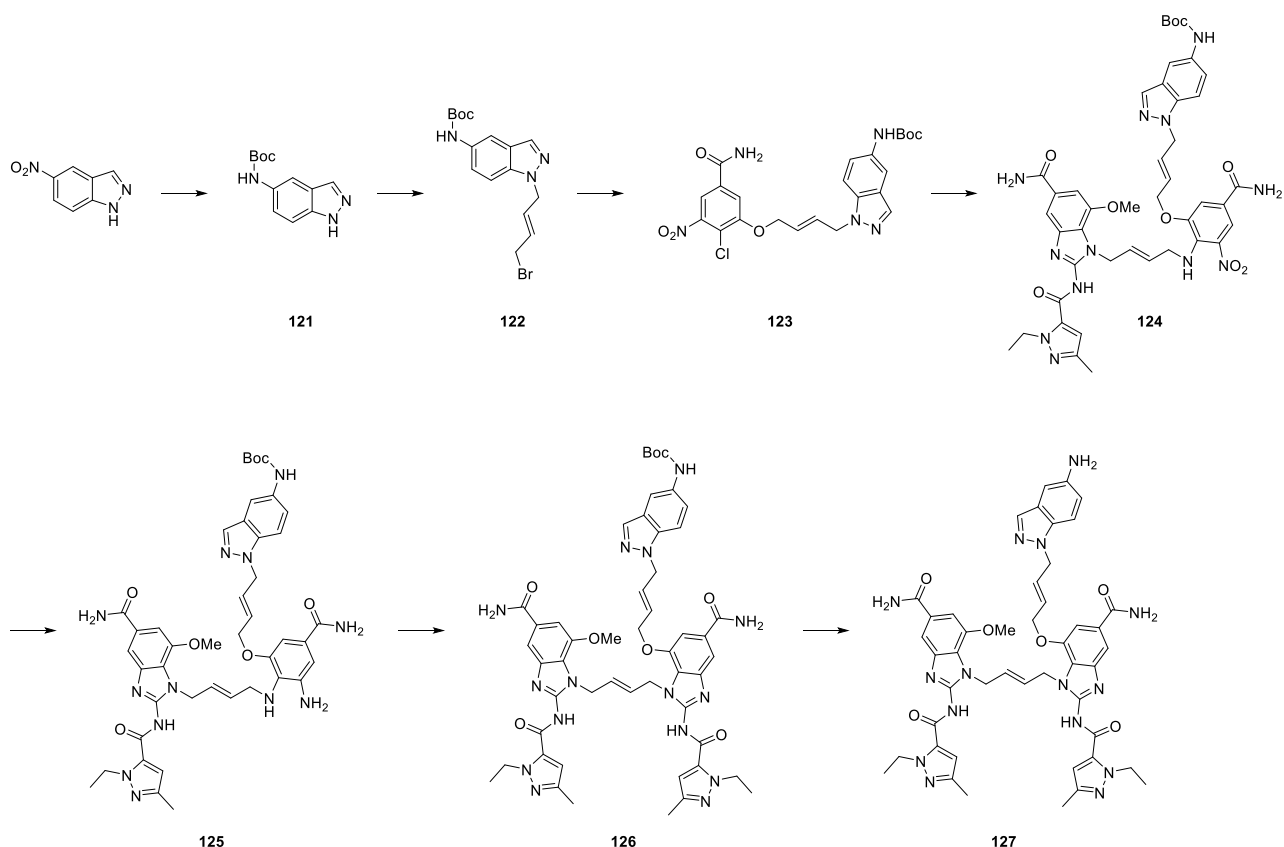
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 118 (223 mg, 0,29 mmol) trong *N,N-dimethylformamide* (2 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (0,07 mL, 0,43 mmol) và triethylamine (0,12 mL, 0,87 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được

thêm Hợp chất trung gian 2 (47 mg, 0,24 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 119 (99 mg, 36%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  932.48.

### Điều chế hợp chất trung gian 120

Dung dịch Hợp chất trung gian 119 (99 mg, 0,11 mmol) trong dichloromethane (1,6 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở  $-78^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất trung gian 120 (56 mg, 64%).

### Ví dụ 18: Điều chế hợp chất trung gian 127



### Điều chế hợp chất trung gian 121

Dung dịch 5-nitroindole (1 g, 6,13 mmol) trong metanol (15 mL) được thêm palladium/than củi (85 mg). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới bóng hydro trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được đưa qua Celite. Dịch lọc được cô đặc

dưới áp suất giảm. Lọc đậm đặc được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó di-*t*-butyl dicarbonate (1,3 g, 6,13 mmol) và diisopropylethylamine (0,79 g, 6,13 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL  $\times$  2) và sấy khô trên natri sunfat khan. Dung dịch phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 121 (1,15 g, 80%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 122**

Dung dịch Hợp chất trung gian 121 (1 g, 4,28 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (40 mL) được thêm kali cacbonat (711 mg, 5,14 mmol) và trans-1,4-dibromo-2-butene (2,75 g, 12,86 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 60 °C trong 18 giờ trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL  $\times$  2) và sấy khô trên natri sunfat khan. Dung dịch phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 122 (372 mg, 23%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J$  = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 5.88 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 123**

Dung dịch Hợp chất trung gian 122 (369 mg, 1,0 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (4 mL) được thêm vào 4-chloro-3-hydroxy-5-nitrobenzamide (182 mg, 0,84 mmol) và kali cacbonat (174 mg, 1,26 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 50 °C trong 5 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri

sunfat khan. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 123 (312 mg, 74%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 17.5$  Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.21 (dt,  $J = 15.8, 6.2$  Hz, 1H), 6.01 - 5.90 (m, 1H), 5.10 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 1.48 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  502.31.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 124**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 123 (310 mg, 0,62 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (406 mg, 0,98 mmol) trong *n*-butanol (6 mL) được thêm diisopropylethylamine (0,21 mL, 1,24 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 20 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sau khi pha loãng với dichloromethane và diethyl ether, chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được sấy khô để có đủ 124 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  877.59.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 125**

Dung dịch Hợp chất trung gian 124 (0,20 mmol, thô) trong metanol (7 mL) và nước cất (1 mL) được thêm dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 0,2 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 355 mg, 2,04 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metanol (50 mL) và lọc. Lọc được cô đặc và pha loãng với acetonitrile (10 mL), và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được sấy khô để có hợp chất trung gian 125 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  847.58.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 126**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 125 (0,20 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (4 mL) được thêm Hợp chất trung gian 2 (47 mg, 0,24 mmol)

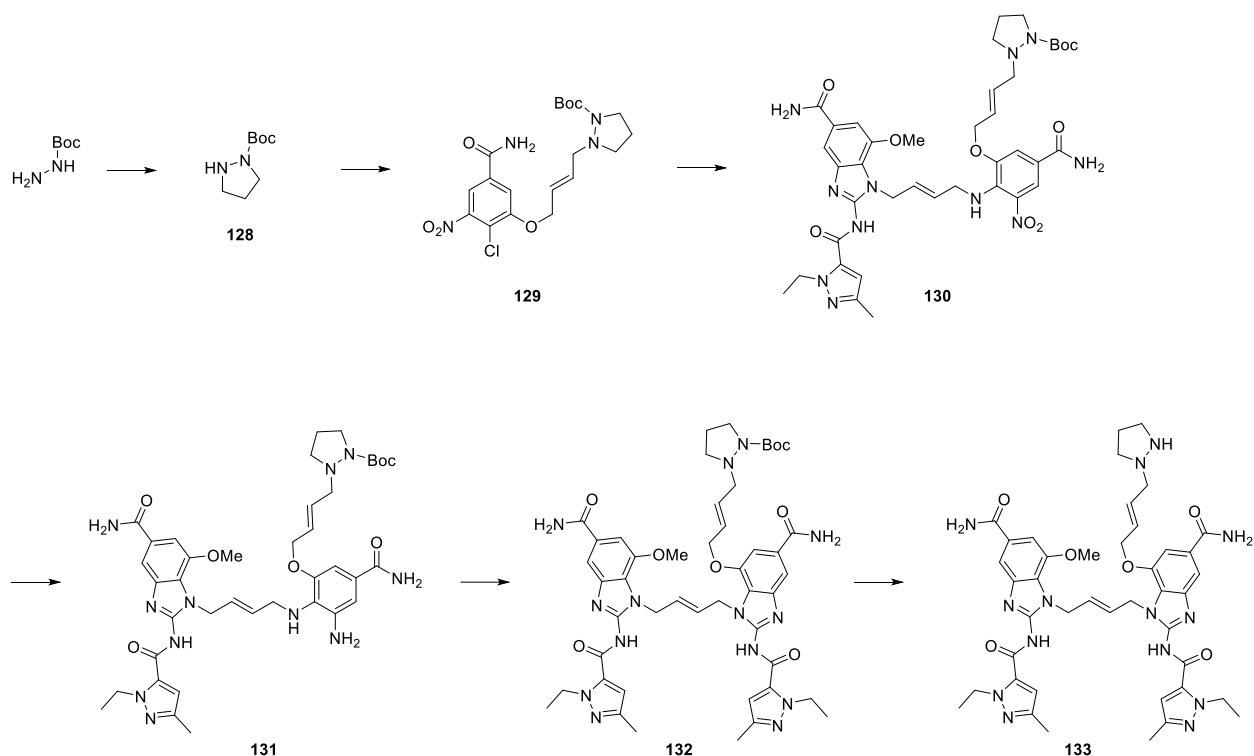
trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (47 mg, 0,30 mmol) và triethylamine (0,72 mL, 0,61 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 126 (83 mg, 40%). EI-MS *m/z*:  $[M+H]^+$  1008.64.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 127**

Dung dịch Hợp chất trung gian 126 (33 mg, 0,03 mmol) trong dichloromethane (1,6mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,4mL) ở -78 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất trung gian 127 (11 mg, 27%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.02 (dt,  $J$  = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.90 (dd,  $J$  = 20.3, 7.7 Hz, 5H), 4.52 (dq,  $J$  = 14.1, 6.3 Hz, 5H), 3.69 (s, 3H), 2.10 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 6H), 1.25 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H). EI-MS *m/z*:  $[M+H]^+$  908.54.

#### **Ví dụ 19: Điều chế hợp chất trung gian 133**



### Điều chế hợp chất trung gian 128

Dung dịch t-butyl carbazate (5 g, 37,83 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm natri hydrua (60%, 3,8 g, 94,6 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được thêm 1,3-dibromopropane (3,8 mL, 37,8 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (300 mL) và rửa sạch bằng nước cất (150 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 128 (3,9 g, 57%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (s, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.03 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 129

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 128 (1,2 g, 6,86 mmol) và Hợp chất trung gian 5 (2,0 g, 5,72 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm kali cacbonat (1,1 g, 8,58 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và rửa sạch bằng nước cất (100 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và



sau đó lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 129 (2,0 g, 80%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.28 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.02 – 5.83 (m, 2H), 4.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 130**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 129 (2 g, 4,54 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (4,7 g, 9,07 mmol) trong *n*-butanol (35 mL) được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (5,5 mL, 31,8 mmol) ở nhiệt độ phòng và đun nóng đến 100 °C. Sau khi khuấy trong 21 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng với dichloromethane và diethyl ether. Chất rắn thu được được lọc và rửa sạch ete. Chất rắn đã lọc được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 130 (1,0 g, 28%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  816.52.

### **Điều chế hợp chất trung gian 131**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 130 (1,0 g, 1,29 mmol) trong metanol (20 mL) và nước (4 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 1,4 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 2,2 g, 12,87 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (50 mL). Chất rắn thu được đã được lọc. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 131 (1,0 g, thô). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  786.58.

### **Điều chế hợp chất trung gian 132**

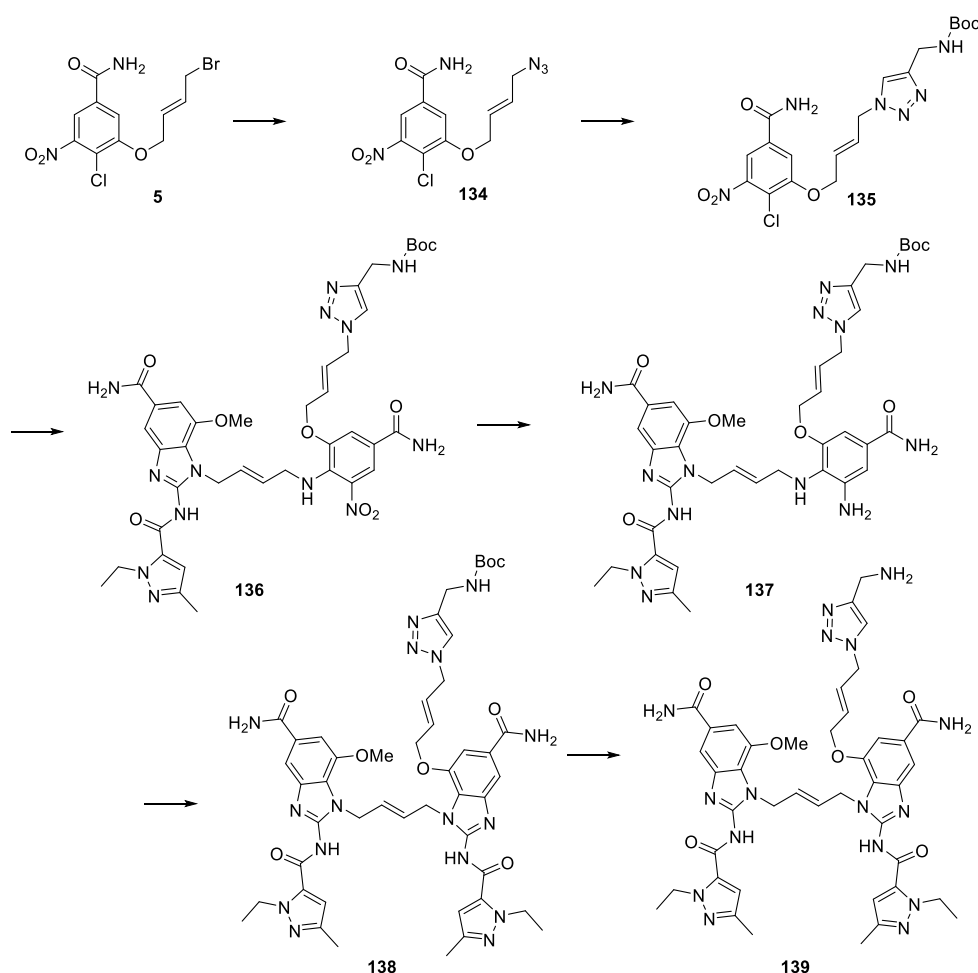
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 131 (1,0 g, 1,29 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (6 mL) được thêm vào hợp chất 2 (301 mg, 1,54 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được thêm *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (0,34 mL, 1,93 mmol) và triethylamine (0,36

mL, 2,57 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 132 (545 mg, 44%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  947.62.

### Điều chế hợp chất trung gian 133

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 132 (63 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong dichloromethane (2 mL) và axit trifluoroacetic (0,2 mL) được thêm vào ở  $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 133 (42 mg, 53%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  847.55.

### Ví dụ 20: Điều chế hợp chất trung gian 139



### Điều chế hợp chất trung gian 134

Dung dịch Hợp chất trung gian 5 (300 mg, 0,86 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm natri azide (84 mg, 1,29 mmol) ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (150 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane và hexane. Chất rắn thu được được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 134 (225 mg, 84%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.11 - 5.94 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 135**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 134 (225 mg, 0,72 mmol) trong ethanol (3 mL), dichloromethane (2 mL) và nước (3 mL) được thêm t-butyl propa-2-ynylcarbamate (145 mg, 0,94 mmol), đồng (II) sulfat pentahydrate (36 mg, 0,14 mmol) và natri L-ascorbate (57 mg, 0,29 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (10 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Lọc được cô đặc, sau đó pha loãng với dichloromethane và hexane. Chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 135 (283 mg, 84%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 – 6.07 (m, 1H), 5.97 – 5.93 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 136**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 135 (243 mg, 0,52 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (428 mg, 1,04 mmol) trong n-butanol (3 mL) được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (0,45 mL, 2,60 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 100 °C và khuấy trong 21 giờ, dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL), metanol (20 mL)

và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Dịch lọc đã được cô đặc. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để có Hợp chất trung gian 136 (241 mg, 55%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  842.54.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 137**

Dung dịch Hợp chất trung gian 136 (241 mg, 0,29 mmol) trong metanol (10 mL) và nước (2 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,4 mL) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 498 mg, 2,86 mmol) vào hỗn hợp phản ứng dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (50 mL). Chất rắn thu được đã được lọc. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Lọc được cô đặc để tạo ra Hợp chất trung gian 137 (168 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  812.54.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 138**

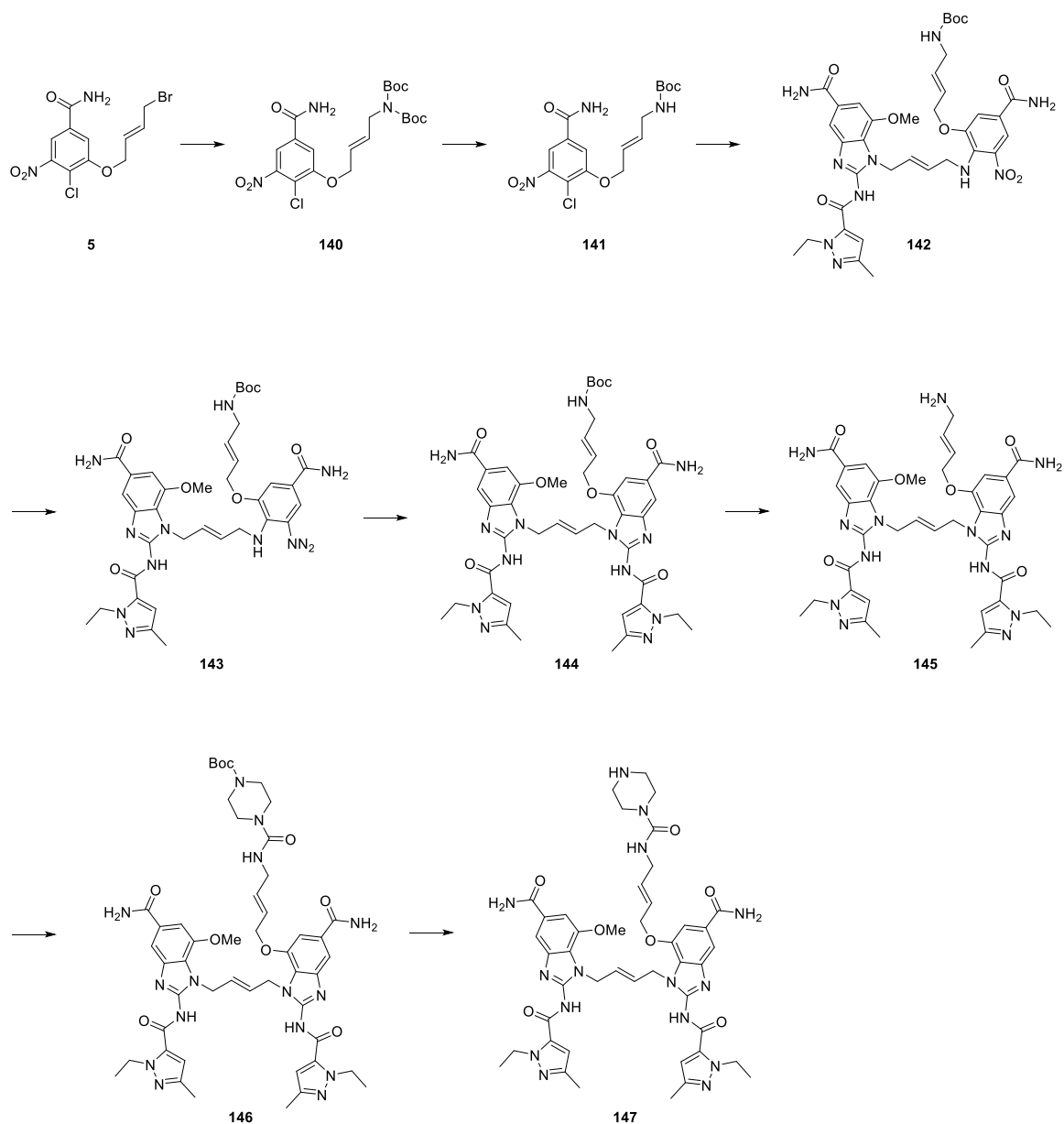
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 137 (168 mg, 0,21 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 2 (48 mg, 0,25 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng dưới nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (59 mg, 0,31 mmol) và triethylamine (0,09 mL, 0,62 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để có hợp chất trung gian 138 (175 mg, 87%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  973.60.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 139**

Dung dịch Hợp chất trung gian 138 (72 mg, 0,07 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,5 mL) ở -0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô

đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 139 (51 mg, 56%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  873.52.

### Ví dụ 21: Điều chế hợp chất trung gian 147



### Điều chế hợp chất trung gian 140

Dung dịch di-*t*-butyl-iminodiacetate (684 mg, 3,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (7 mL) được thêm cesium carbonate (1,12 mg, 3,43 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, dung dịch phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 5 (1 g, 2,86 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30

mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan và sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 140 (1,05 g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,95 (dt,  $J = 16,0, 5,2$  Hz, 1H), 5,81 (dt,  $J = 15,7, 5,6$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,24 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 1,48 (s, 18H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 141**

Dung dịch Hợp chất trung gian 140 (423 mg, 0,87 mmol) trong metanol (4 mL) và tetrahydrofuran (10 mL) được thêm natri hydroxit (105 mg, 2,61 mmol) trong nước (0,5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan và sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 141 (223 mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.95 - 5.72 (m, 2H), 4.80 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 142**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 141 (650 mg, 1,68 mmol) và hợp chất 9 (831 mg, 2,02 mmol) trong n-butanol (8 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (1,2 mL, 8,42 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến  $120^\circ\text{C}$  trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 142 (297 mg, 23%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  761.45.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 143**

Dung dịch Hợp chất trung gian 142 (294 mg, 0,39 mmol) trong metanol (6 mL) được thêm dung dịch amoniac (28-30% amoniac, 0,7 mL, 9,5 mmol) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 672 mg, 3,86 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, chất rắn thu được được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Lọc được

cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 143 (202 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  731.5.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 144**

Đôi với dung dịch Hợp chất trung gian 143 (202 mg, 0,28 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm hợp chất 149 (30 mg, 0,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL). Sau khi khuấy ở 0 °C trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm N- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (43,7 mg, 0,28 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 144 (122 mg, 49%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  892.5.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 145**

Dung dịch Hợp chất trung gian 144 (50 mg, 0,05 mmol) trong dichloromethane (0,8 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở -0 °C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 145 (63 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  792.53.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 146**

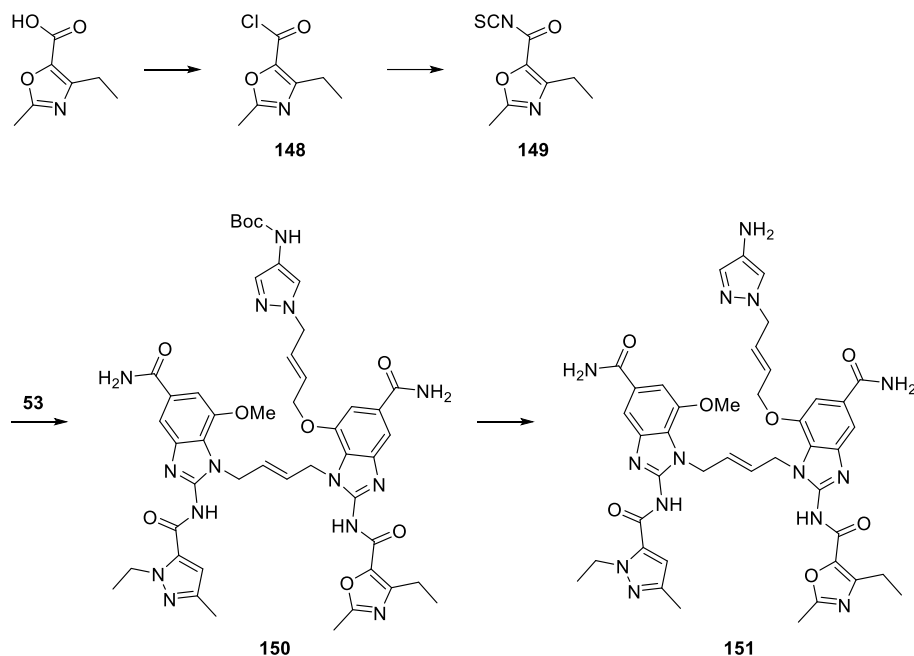
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 145 (35,4 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,22 mmol), carbonyldiimidazole (22 mg, 0,13 mmol) và 1- (t-butoxycarbonyl) piperazine (25 mg, 0,13 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, dung dịch phản ứng cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 146 (45 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1004.59.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 147**

Dung dịch Hợp chất trung gian 146 (45 mg, 0,04 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở -0 °C. Sau khi

khuấy ở nhiệt độ phòng dưới nitơ trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 147 (5,4 mg, 9,5%).

### Ví dụ 22: Điều chế hợp chất trung gian 151



### Điều chế hợp chất trung gian 148

Đến dung dịch axit 4-ethyl-2-methyl-oxazole-5-carboxylic (100 mg, 0,64 mmol, được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế của Trung Quốc số. CN 111471056 A) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm oxalyl clorua (0,82 mL, 0,96 mmol) và *N,N*-dimethylformamide (0,1 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 148 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

### Điều chế hợp chất trung gian 149

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 148 (thô) trong axeton (1 mL) được thêm kali thiocyanate (125 mg, 1,28 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm hexane (10 mL). Chất rắn thu được đã được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu



được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 149 (64 mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.90 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  197.21.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 150**

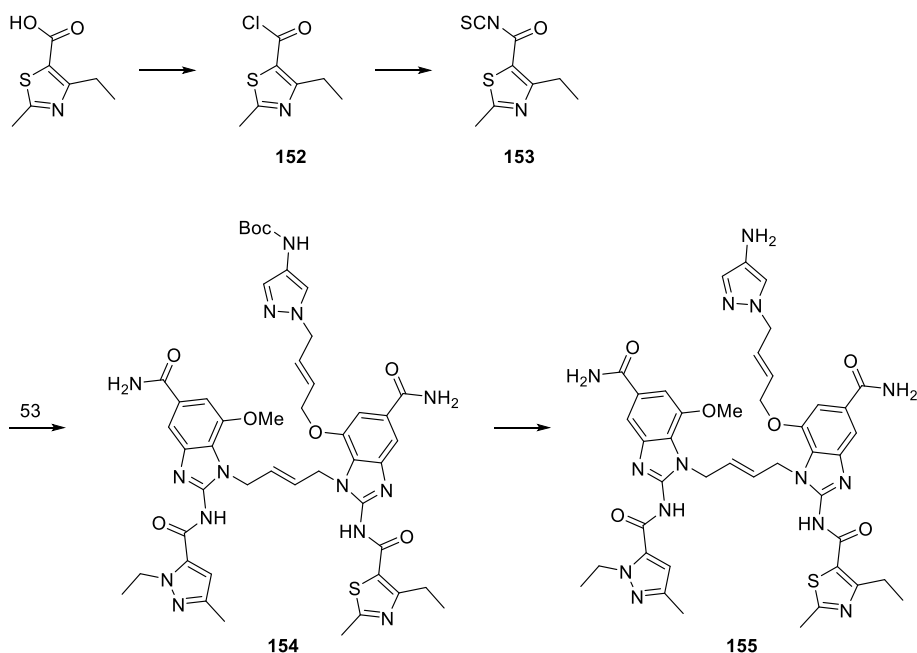
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 53 (112 mg, 0,14 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1,5 mL) được thêm hợp chất 149 (30 mg, 0,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL). Sau khi khuấy ở 0 ° C trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (43,7 mg, 0,28 mmol) và triethylamine (0,06 mL, 0,42 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 150 (25 mg, 19%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  959.24.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 151**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 150 (25 mg, 0,03 mmol) trong dichloromethane (0,8 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở -0 ° C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 151 (9,3 mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.91 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 4.89 (s, 3H), 4.66 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.82 (q,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,02 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  859.27.

#### **Ví dụ 23: Điều chế hợp chất trung gian 155**



### Điều chế hợp chất trung gian 152

Dung dịch axit 4-ethyl-2-methylthiazole-5-carboxylic (100 mg, 0,58 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm oxalyl clorua (0,75 mL, 0,87 mmol) và *N,N*-dimethylformamide (0,1 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 152 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

### Điều chế hợp chất trung gian 153

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 152 (thô) trong axeton (1 mL) được thêm kali thiocyanate (113 mg, 1,16 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được thêm hexane (10 mL). Chất rắn thu được đã được lọc đi. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 153 (21 mg, 16%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  213.20.

### Điều chế hợp chất trung gian 154

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 53 (166 mg, 0,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1,5 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 153 (35 mg, 0,16 mmol) hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-

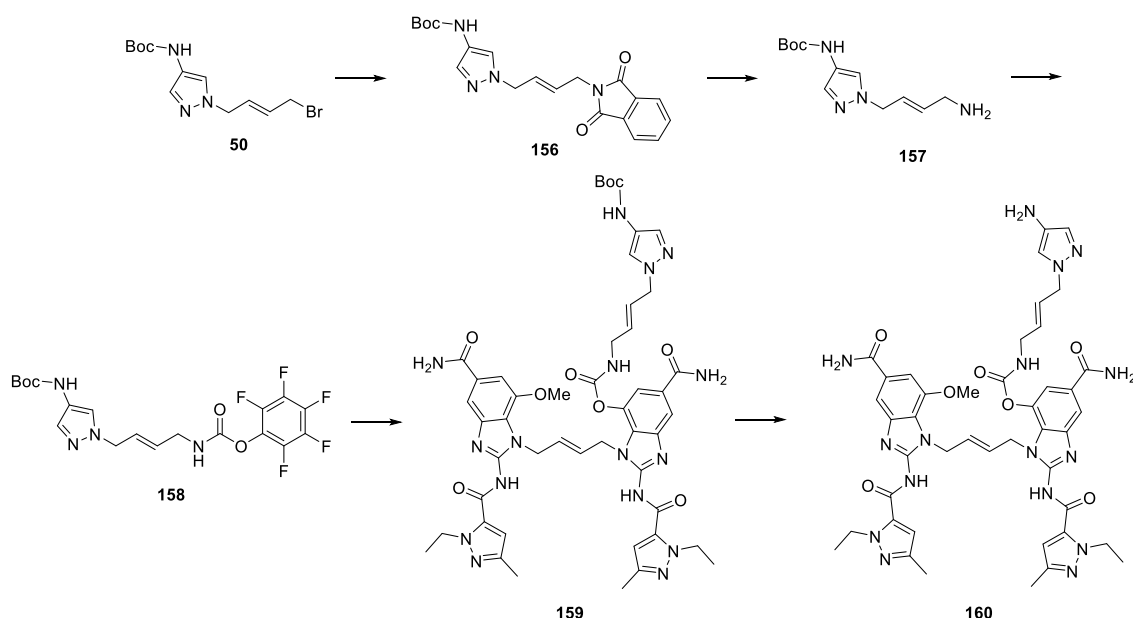
ethylcarbodiimide (46 mg, 0,29 mmol) và triethylamine (0,06 mL, 0,44 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 154 (30 mg, 21%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  975.26.

### Điều chế hợp chất trung gian 155

Dung dịch Hợp chất trung gian 154 (30 mg, 0,03 mmol) trong dichloromethane (0,8 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở  $-0^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 155 (18mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (s, 0H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.77 (dq, 2H), 4.81 (d,  $J = 17.4$  Hz, 2H), 4.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3,03 (q,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,07 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  875.24.

### Ví dụ 24: Điều chế hợp chất trung gian 160



### Điều chế hợp chất trung gian 156

Dung dịch methyl 4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylate (100 mg, 0,54 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm cesium carbonate (285

mg, 0,88 mmol) và trans-1,4-dibromo-2-butene (625 mg, 2,92 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 × 2 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 156 (592 mg, 94%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 157**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 156 (592 mg, 1,55 mmol) trong metanol (10 mL) được thêm hydrazine monohydrate (0,2 mL, 4,64 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm Dichloromethane và diethyl ether. Chất rắn thu được đã được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 157 (352 mg, 90%).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 158**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 157 (350 mg, 1,39 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (1,2 mL, 6,93 mmol) và bis (pentafluorophenyl) carbonate (1,6 g, 4,16 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane và hexane. Chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 158 (310 mg, 24%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

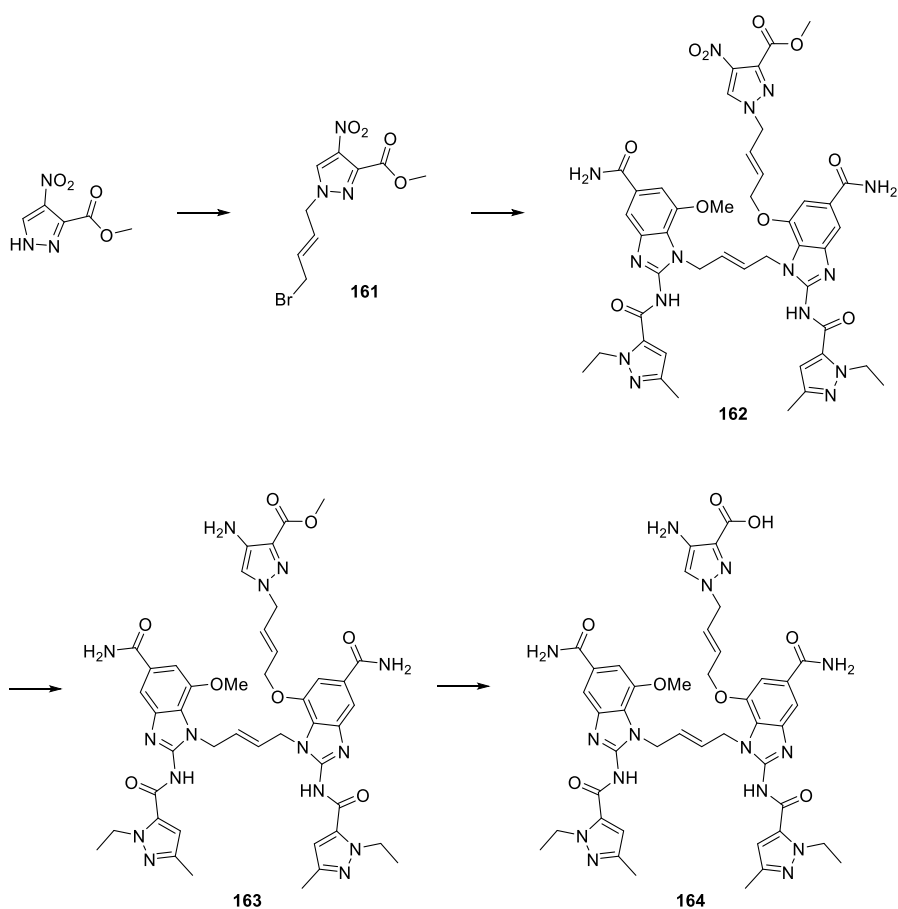
#### **Điều chế hợp chất trung gian 159**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 158 (97 mg, 0,11 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 75 (50 mg, 0,05 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,05 mL, 0,26 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane và hexane. Chất rắn thu được được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 159 (59 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

### Điều chế hợp chất trung gian 160

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 159 (59 mg, thô) trong dichloromethane (1,5 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,5 mL) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 160 (30 mg, 45%).

### Ví dụ 25: Điều chế hợp chất trung gian 164



### Điều chế hợp chất trung gian 161

Dung dịch methyl 4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylate (100 mg, 0,54 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm cesium carbonate (285 mg, 0,88 mmol) và trans-1,4-dibromo-2-butene (625 mg, 2,92 mmol) Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (50 × 2 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô

đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 161 (111 mg, 62%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  304.11.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 162**

Dung dịch Hợp chất trung gian 66 (50 mg, 0,07 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm cesium carbonate (34 mg, 0,1 mmol) và Hợp chất trung gian 161 (23 mg, 0,08 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 162 (16 mg, 24%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  946.27.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 163**

Dung dịch Hợp chất trung gian 162 (67 mg, 0,07 mmol) trong axit axetic (1 mL) được thêm vào bột kẽm (46 mg). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite sau đó rửa bằng metanol. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 163 (3,2 mg, 3,6%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  916.03.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 164**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 163 (43 mg, 0,05 mmol) trong metanol (1,5 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (24 mg, 0,14 mmol) hòa tan trong nước (0,5 mL) ở -50 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để có được Hợp chất trung gian 164. (1 mg, 1,7%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  902.00.

#### **Ví dụ 26: Điều chế hợp chất trung gian 166**

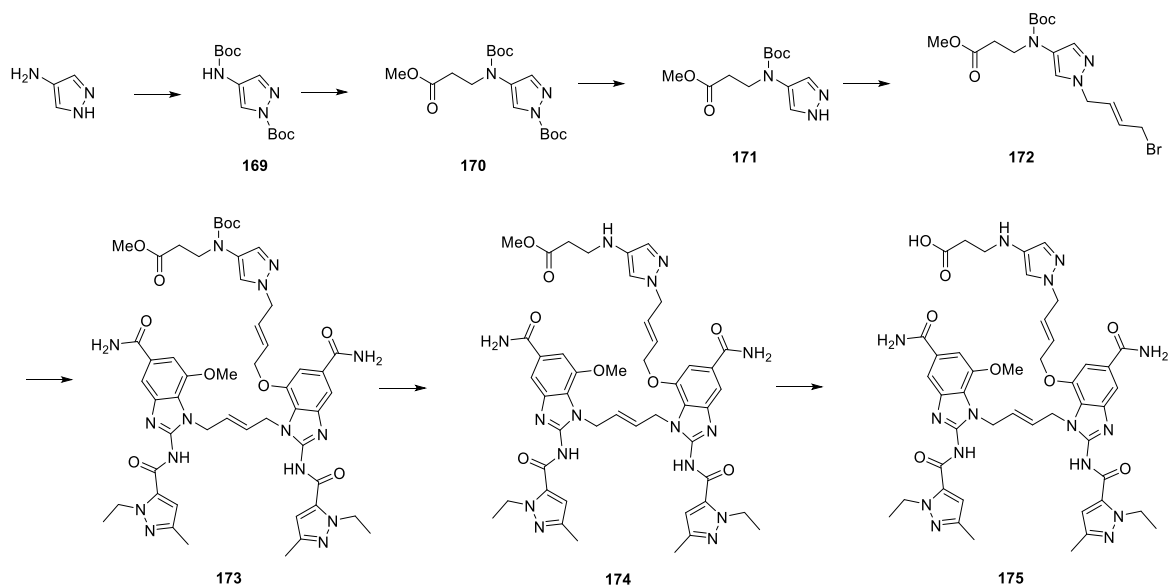


Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 67 (2,0 g, 2,07 mmol, Hợp chất trung gian 67 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (20 mL) được thêm cesium carbonate (5,4 g, 16,54 mmol) và Hợp chất trung gian 50 (654 mg, 2,07 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và thêm chloroform (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 167 (958 mg, 38%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1179.46.

### Điều chế hợp chất trung gian 168

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 167 (40 mg, 0,03 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở  $-0^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới nitơ trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 168 (17 mg, 29%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  979.29.

### Ví dụ 28: Điều chế hợp chất trung gian 175



### Điều chế hợp chất trung gian 169



Dung dịch 4-aminopyrazole (5,89 g, 70,8 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) được thêm triethylamine (15 mL, 106,13 mmol) và di-*t*-butyl dicarbonate (48,8 mL, 212,26 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được thêm ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 169 (5,9 g, 29%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 1,64 (d,  $J = 3,9$  Hz, 9H), 1,52 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 170**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 169 (1,1 g, 3,88 mmol) trong acetonitrile (30 mL) được thêm kali cacbonat (590 mg, 4,27 mmol), 18-crown-6 (513 mg, 1,94 mmol) và methyl acrylate (367 mg, 4,27). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm Ethyl acetate (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để có hợp chất trung gian 170. (1,38 g, 96 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.92 (dt,  $J = 9.4, 5.8$  Hz, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 1.65 (q,  $J = 2.4$  Hz, 9H), 1.54 – 1.48 (m, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.32.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 171**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 170 (1,38 g, 3,73 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm kali cacbonat (770 mg, 5,6 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm vào Ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để có hợp chất trung gian 171. (950 mg, 94 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.64 (p,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 172**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 171 (167 mg, 0,62 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm cesium carbonate (303 mg, 0,93 mmol) và trans-1,4-dibromo-2-butene (397 mg, 1,86 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng là Ethyl acetate (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất ( $50\text{ mL} \times 2$ ). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 172 (177 mg, 71%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 402.24$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 173**

Đối với dung dịch hợp chất trung gian 66 (264 mg, 0,37 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm cesium carbonate (179 mg, 0,43 mmol) và hợp chất 172 (177 mg, 0,44 mmol) Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, dung dịch phản ứng được thêm Ethyl acetate (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất ( $50\text{ mL} \times 2$ ). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 173 (133 mg, 34%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 1045.34$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 174**

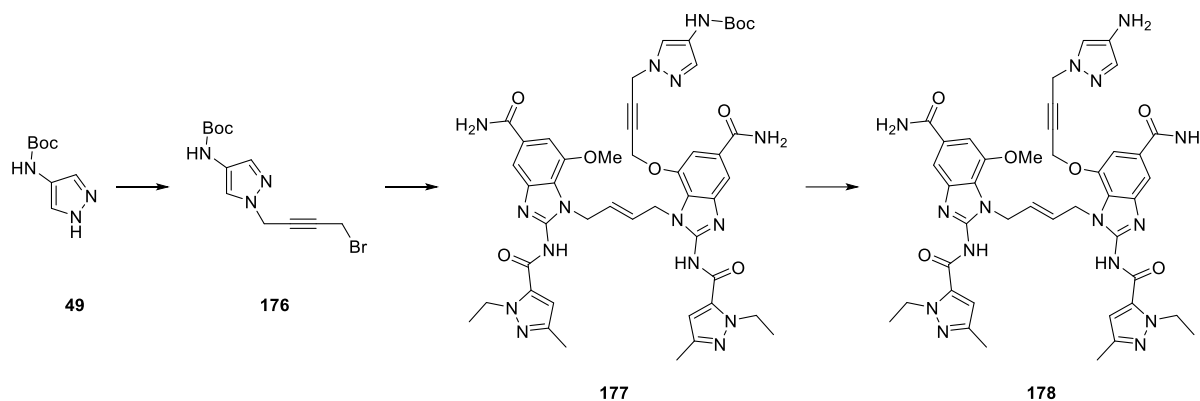
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 173 (150 mg, 0,14 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,25 mL) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 174 (135 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 175**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 174 (135mg, thô) trong metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (11,7 mg, 0,28 mmol) trong nước (1 mL) ở  $-45^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở  $-0^\circ\text{C}$  trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được

điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 175 (34 mg, 42%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  902.

### Ví dụ 29: Điều chế hợp chất trung gian 178



### Điều chế hợp chất trung gian 176

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 49 (300 mg, 1,64 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm cesium carbonate (693 mg, 2,13 mmol) và 1,4-dibromo-2-butene (1,04 g, 4,91 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa ( $2 \times 50$  mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 176 (320 mg, 62%).

### Điều chế hợp chất trung gian 177

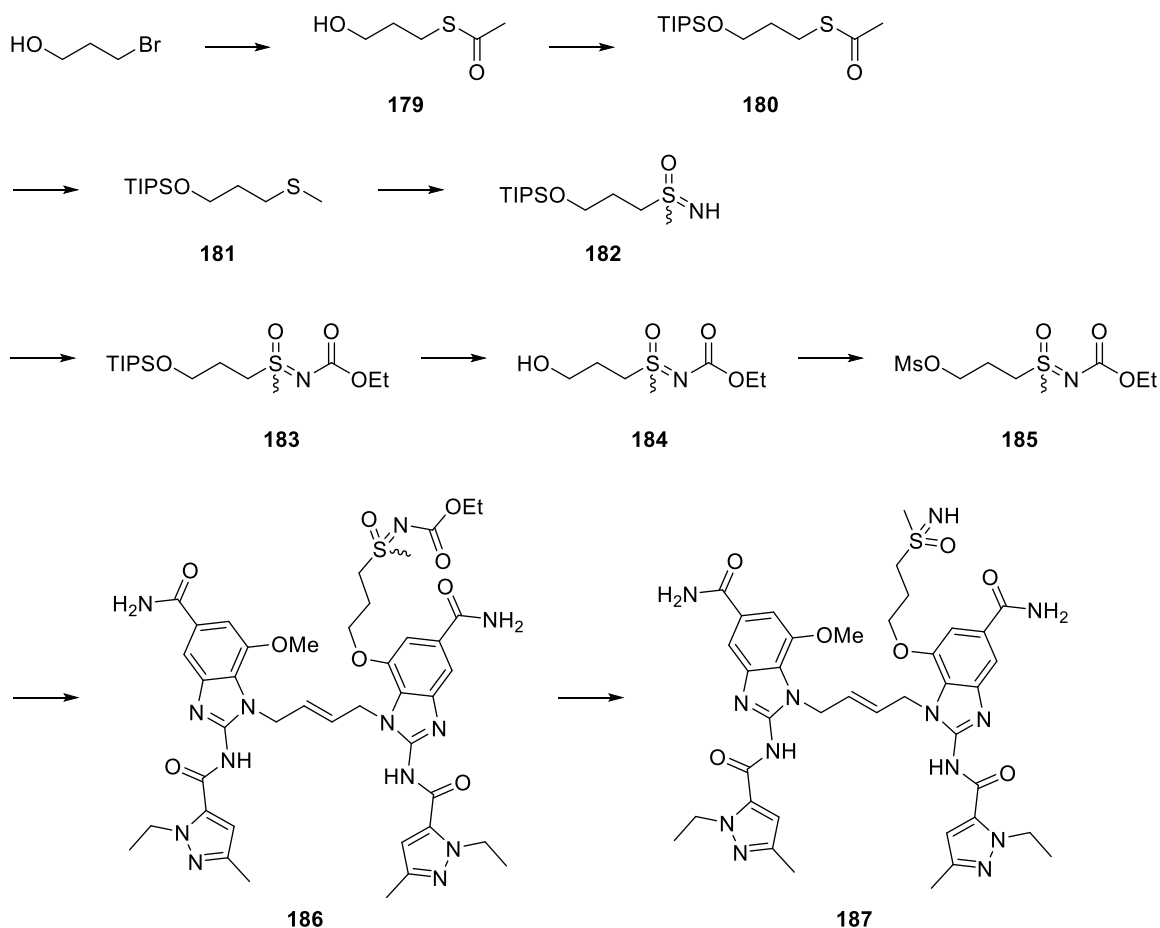
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 66 (400 mg, 0,42 mmol, Hợp chất trung gian 66 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm cesium carbonate (548 mg, 1,68 mmol) và Hợp chất trung gian 176 (158 mg, 0,50 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane (50 mL) và metanol (10 mL) và rửa bằng nước cất (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và

lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 177 (246 mg, 61%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+ 956.52$ .

### Điều chế hợp chất trung gian 178

Dung dịch Hợp chất trung gian 177 (246 mg, 0,26 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới nitơ trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 178 (92 mg, 30%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+ 856.48$ .

### Ví dụ 30: Điều chế hợp chất trung gian 187



### Điều chế hợp chất trung gian 179

Dung dịch 3-bromopropanol (2,0 g, 14,39 mmol) trong axeton (30 mL) được thêm kali thiocyanat (1,8 g, 15,83 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm.

Dur lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 179 (1,26 g, 65%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (q,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.01 (dq,  $J = 9.3$ , 3.3 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 3H), 2.04 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 1.83 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 180**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 179 (1,26 g, 9,39 mmol) trong dichloromethane (30 mL) được thêm imidazole (958 mg, 14,08 mmol) và triisopropylsilyl clorua (2,0 g, 10,33 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL), rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (70 mL) và nước cất (70 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dur lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 180 (2,7 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.99 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 1.81 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.06 (s, 21H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 181**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 180 (2,7 g, 9,29 mmol) trong metanol (30 mL) được thêm metyl iodide (0,69 mL, 10,2 mmol) và kali cacbonat (4,1 g, 30,25 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (70 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dur lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 181 (1,73 g, 65%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 - 3.73 (m, 2H), 2.60 (tt,  $J = 7.0$ , 2.5 Hz, 2H), 2.11 (q,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.82 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 21H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 182**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 181 (1,2 g, 4,57 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm iodobenzene diacetate (3,7 g, 11,43 mmol) và amoni cacbonat

(1,3 g, 13,71 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy và trào ngược trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng cách tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 182 (1,5 g, thô).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 21H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 183**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 182 (1,5 g, thô) trong dichloromethane (20 mL) được thêm pyridine (0,71 mL, 8,86 mmol) và ethyl chloroformate (0,51 mL, 5,31 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL), rửa bằng dung dịch axit clohydric 0,5 N (70 mL) và nước cất (70 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 183 (1,47 g, 91%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (s, 2H), 3.83 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.51 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.29 (t,  $J = 5.8$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 4.3$  Hz, 21H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 184**

Dung dịch Hợp chất trung gian 183 (1,5 g, 4,02 mmol) trong dichloromethane (30 mL) được thêm vào axit clohydric (dung dịch 4 M 1,4-dioxane, 12 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng được thêm etyl axetat (100 mL) và nước cất (70 mL). Lớp nước thu được đã được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane (50 mL), metanol (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để cung cấp Hợp chất trung gian 184 (752 mg, 89%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.14 (tt,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 2H), 3.81 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.67 – 3.42 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 3H), 2.16 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.29 (dt,  $J = 8.7, 4.8$  Hz, 3H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 185**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 184 (50 mg, 0,24 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm triethylamine (0,07 mL, 0,48 mmol) và methanesulfonyl anhydride (50 mg, 0,29 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (20 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc để cung cấp Hợp chất trung gian 185 (50 mg, 73%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (dq, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 53.9 Hz, 2H), 3.30 (q, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.06 (q, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 3H).

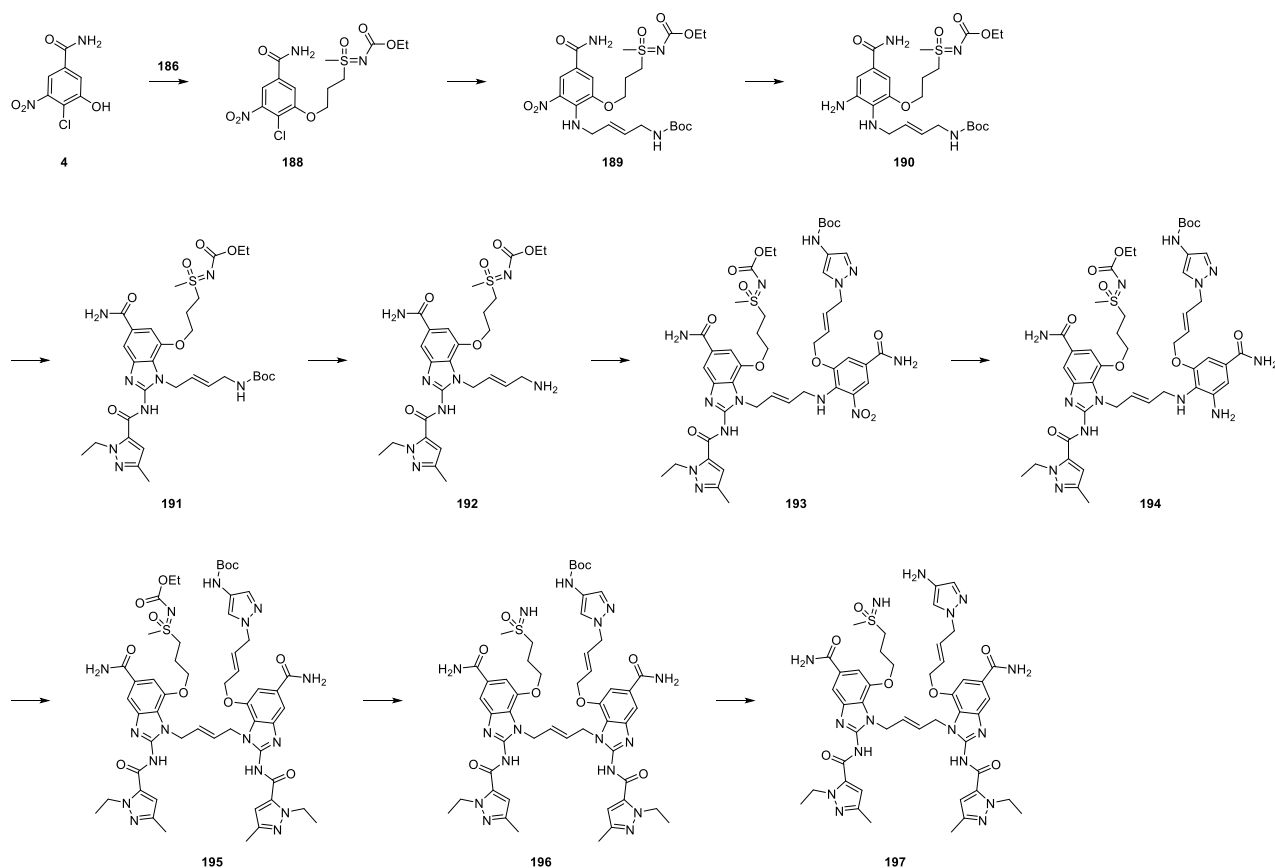
### **Điều chế hợp chất trung gian 186**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 66 (100 mg, 0,11 mmol, Hợp chất trung gian 66 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm cesium carbonate (113 mg, 0,35 mmol) và Hợp chất trung gian 185 (36 mg, 0,13 mmol) hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane (50 mL) và metanol (10 mL) và rửa bằng nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 186 (48 mg, 50%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 914.41.

### **Điều chế hợp chất trung gian 187**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 186 (48 mg, 0,05 mmol) trong ethanol (20 mL) được thêm natri ethoxide (21% w/w ethanol, 0,24 mL, 0,64 mmol). Sau khi khuấy và trào ngược trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 187 (25 mg, 55%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 842.39.

### Ví dụ 31: Điều chế hợp chất trung gian 197



### Điều chế hợp chất trung gian 188

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 4 (400 mg, 1,85 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm cesium carbonate (782 mg, 2,40 mmol) và hợp chất 185 (584 mg, 2,03 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 × 2 mL). Lọc hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 188 (600 mg, 80%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.38 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 3.54 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 3H), 2.56 – 2.48 (m, 2H), 1.29 (q,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

### Điều chế hợp chất trung gian 189

Dung dịch Hợp chất trung gian 188 (600 mg, 1,47 mmol) trong ethanol (10 mL) được thêm *t*-butyl (E)-(4-aminobut-2-en-1-yl) carbamate (548 mg, 2,94



mmol) và triethylamine (0,62 mL, 4,41 mmol). Sau khi khuấy ở 120 °C trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 189 (550 mg, 67%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  558.31.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 190**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 189 (550 mg, 0,99 mmol) trong metanol (5 mL) và nước cất (1 mL) được thêm dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 1 mL) và natri hydrosulfit ( $Na_2S_2O_4$ , 1,7 g, 9,86 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (10 mL). Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào và rửa sạch bằng nước cất (20 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 190 (339 mg, 65%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  528.39.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 191**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 190 (339 mg, 0,64 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 2 (150 mg, 0,77 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (160 mg, 0,84 mmol) và triethylamine (0,05 mL, 0,38 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 191 (390 mg, 88%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  689.37.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 192**

Dung dịch Hợp chất trung gian 191 (390 mg, 0,57 mmol) trong dichloromethane (5 mL) và metanol (1 mL) được thêm axit clohydric (dung dịch 4 M 1,4-dioxane, 1,5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng được thêm diethyl ether (20 mL). Chất rắn thu được được

lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 192 (360 mg, 96%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  589.38.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 193**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 192 (360 mg, 0,54 mmol) trong n-butanol (3 mL) được thêm hợp chất 51 (170 mg, 0,38 mmol) và triethylamine (0,26 mL, 1,88 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở 120 °C trong 24 giờ, hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 193 (127 mg, 34%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1004.40.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 194**

Dung dịch Hợp chất trung gian 193 (127 mg, 0,13 mmol) trong metanol (5 mL) và nước cất (1 mL) được thêm dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 0,2 mL) và natri hydrosulfit (220 mg, 1,26 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được thêm metanol (10 mL). Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm dichloromethane (60 mL) và rửa bằng nước cất (20 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc để tạo ra Hợp chất trung gian 194 (74 mg, 60%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  974.47.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 195**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 194 (74 mg, 0,08 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm hợp chất 2 (18 mg, 0,09 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (19 mg, 0,10 mmol) và triethylamine (0,05 mL, 0,38 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 195 (42 mg, 49%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1135.55.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 196**

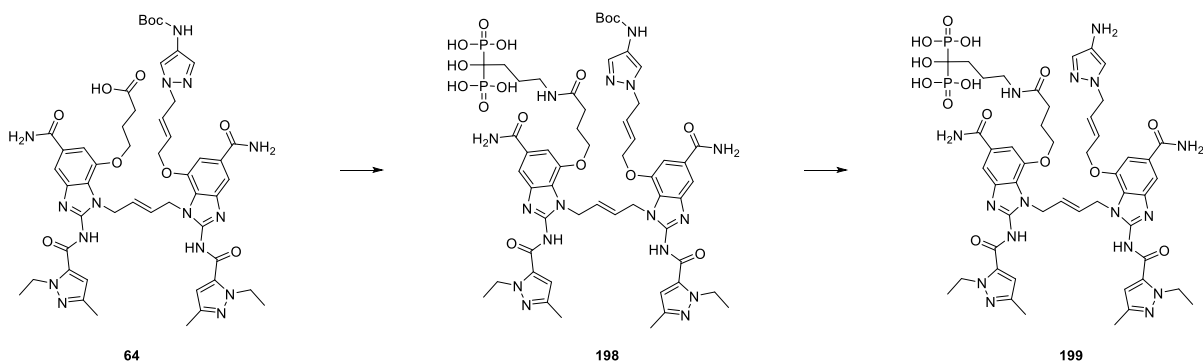
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 195 (42 mg, 0,04 mmol) trong etanol (2 mL) được thêm natri ethoxide (21% w/w ethanol, 0,14 mL, 0,37 mmol). Sau khi khuấy hồi lưu trong 7 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 196 (50 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1063.53.

### Điều chế hợp chất trung gian 197

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 196 (50 mg, thô) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở  $-0^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 197 (23 mg, 49%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.96 (d,  $J = 20.3$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 14.8, 1.2$  Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.87 – 5.54 (m, 5H), 4.95 – 4.85 (m, 4H), 4.54 (dq,  $J = 20.2, 6.5$  Hz, 6H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 4.01 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 2.12 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 2.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.27 (dt,  $J = 9.3, 7.1$  Hz, 6H) EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  963.53.

### Ví dụ 32: Điều chế hợp chất trung gian 199



### Điều chế hợp chất trung gian 198

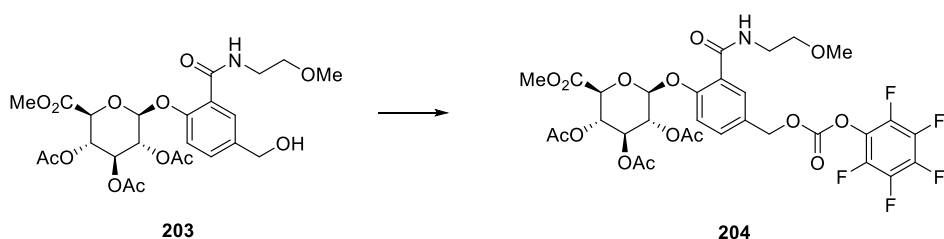
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 64 (90 mg, 0,08 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL). được thêm axit alendronic (80 mg, 0,32 mmol), *N,N',N'*-TETRAMETHYL-O-(1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 91 mg, 0,24 mmol) và triethylamine (0,04 mL,

0,32 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 198 (32 mg, 31%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1262.42.

### Điều chế hợp chất trung gian 199

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 198 (32 mg, 0,02 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 199 (14 mg, 47%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1162.53.

### Ví dụ điều chế 4: Điều chế hợp chất trung gian 204



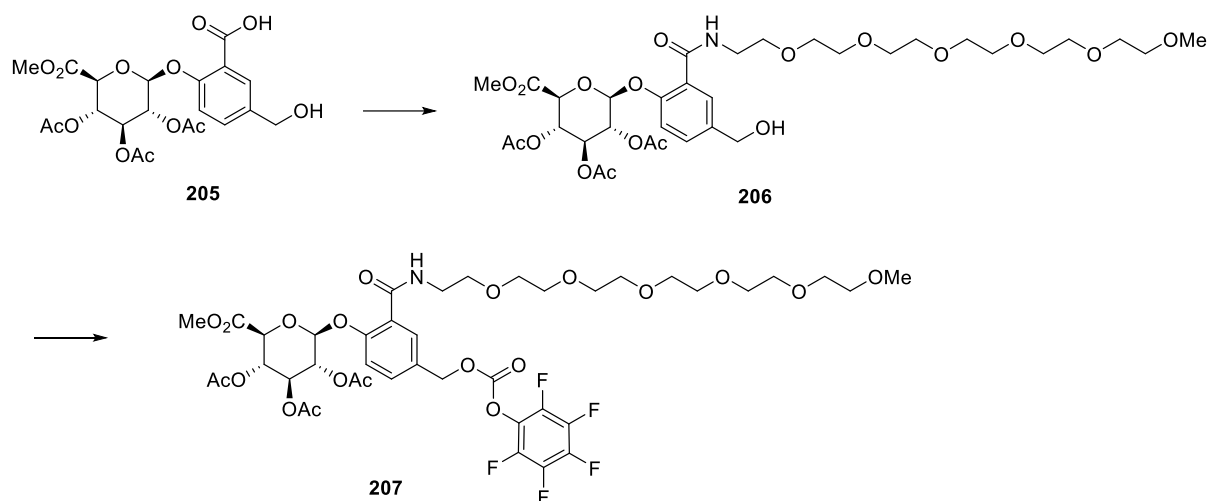
### Điều chế hợp chất trung gian 204

Đối với dung dịch của Hợp chất trung gian 203 (2,0 g, 2,74 mmol, hợp chất 203 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm vào bis(pentafluorophenyl)carbonate (881 mg, 2,23 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,66 mL, 3,72 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 204 (1,38 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.41-5.30 (m, 4H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.59 (s,

3H), 3.43 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 2.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  751.96.

### Ví dụ điều chế 5: Điều chế hợp chất trung gian 207



### Điều chế hợp chất trung gian 206

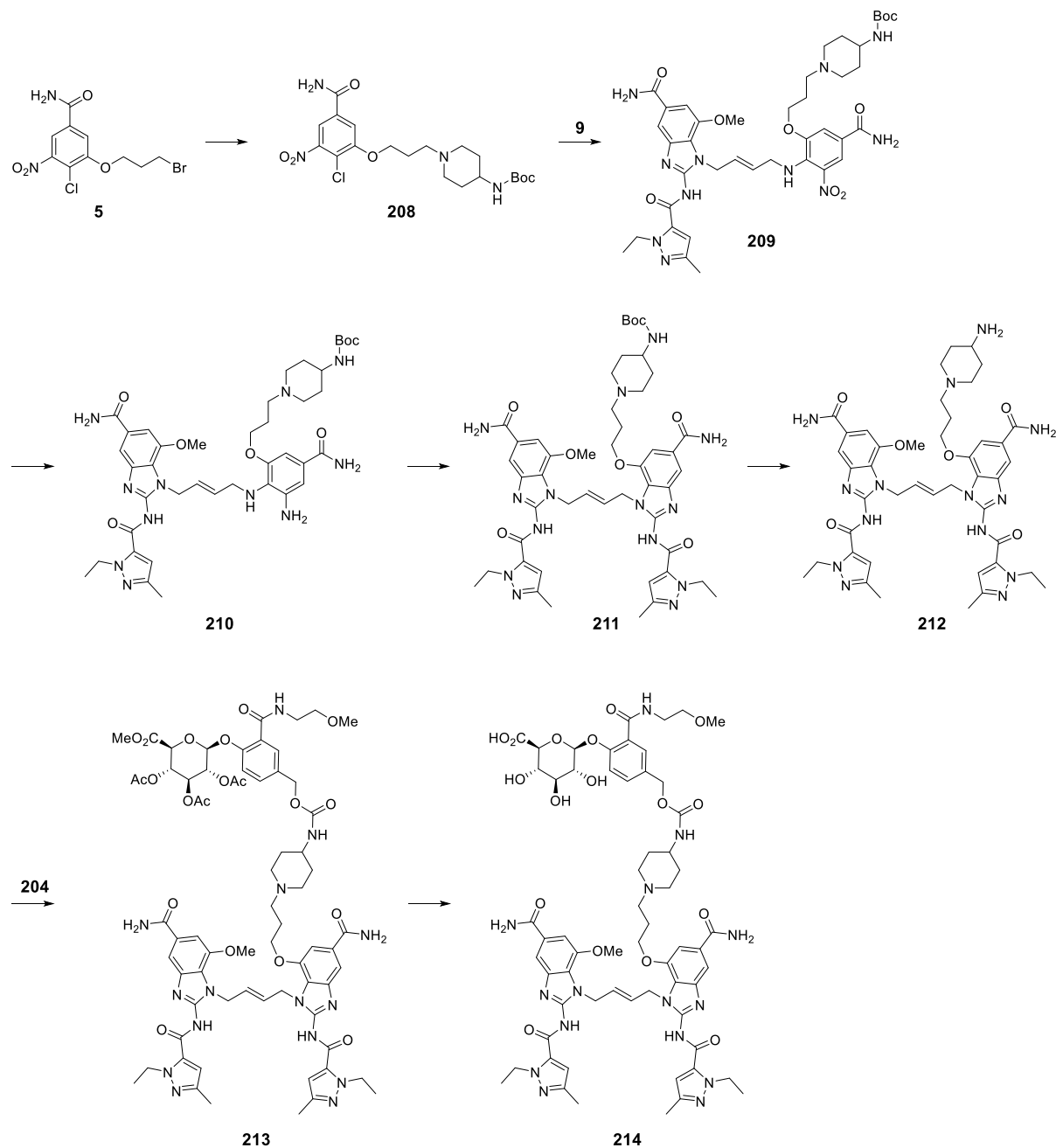
Đôi với dung dịch của Hợp chất trung gian 205 (162 mg, 0,33 mmol, hợp chất 205 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018/182341 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amine (100 mg, 0,33 mmol), *N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 154 mg, 0,41 mmol), và *N,N*-diisopropylethylamine (0,12 mL, 0,68 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và sau đó rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 206 (185 mg, 72%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  784.18,  $[M+H]^+$  762.17.

### Điều chế hợp chất trung gian 207

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 206 (185 mg, 0,24 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) cacbonat (115 mg, 0,29 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,06 ml, 0,36 mmol) ở 0 °C dưới nitơ.

Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 207 (92 mg, 39%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  972.13.

### Ví dụ 33: Điều chế hợp chất 214



### Điều chế hợp chất trung gian 208

Dung dịch t-butyl piperidin-4-ylcarbamate (1,2 g, 5,99 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm hợp chất 5 (2,2 g, 6,59 mmol) và sau đó là cesium carbonate (2,14 g, 6,59 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được thêm với nước cất (100 mL) và chiết xuất bằng ethyl axetat (200 mL x 3). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 208 (1,92 g, 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,22 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.53 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 10H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.52.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 209**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 208 (1,30 g, 2,85 mmol) và hợp chất 9 (2,75 g, 5,69 mmol) trong *n*-butanol (30 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (2,48 mL, 14,22 mmol). Sau khi khuấy ở 120 °C trong 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với acetonitrile và diethyl ether để kết tủa chất rắn và sau đó lọc. Chất rắn được sấy khô để có hợp chất trung gian 209 (2,48 g, 84%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  832.09,  $[\text{M}/2+\text{H}]^+$  416.82.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 210**

Dung dịch Hợp chất trung gian 209 (2,48 g, 2,39 mmol) trong metanol (50 mL) được thêm natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 4,17 g, 23,95 mmol) trong nước cất (30 mL) và dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 4,6 mL, 59,9 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, kết tủa được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 210 (1,4 g, 73%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  802.25.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 211**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 210 (760 mg, 0,95 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (15 mL) được thêm hợp chất 2 (241 mg, 1,23 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL). Sau khi khuấy ở 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm N- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (221 mg, 1,42 mmol) và triethylamine (0,26 mL, 1,89 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 211 (730 mg, 79%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  963.04,  $[M/2+H]^+$  482.36.

### **Điều chế hợp chất trung gian 212**

Dung dịch Hợp chất trung gian 211 (730 mg, 0,76 mmol) trong dichloromethane (8 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 212 (830 mg, 90%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,85 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,52 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 5,75 (d,  $J = 20,8$  Hz, 2H), 4,90 (s, 4H), 4,53 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,92 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,06 (d,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 1,68 (d,  $J = 13,8$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  863.07,  $[M/2+H]^+$  432.34.

### **Điều chế hợp chất trung gian 213**

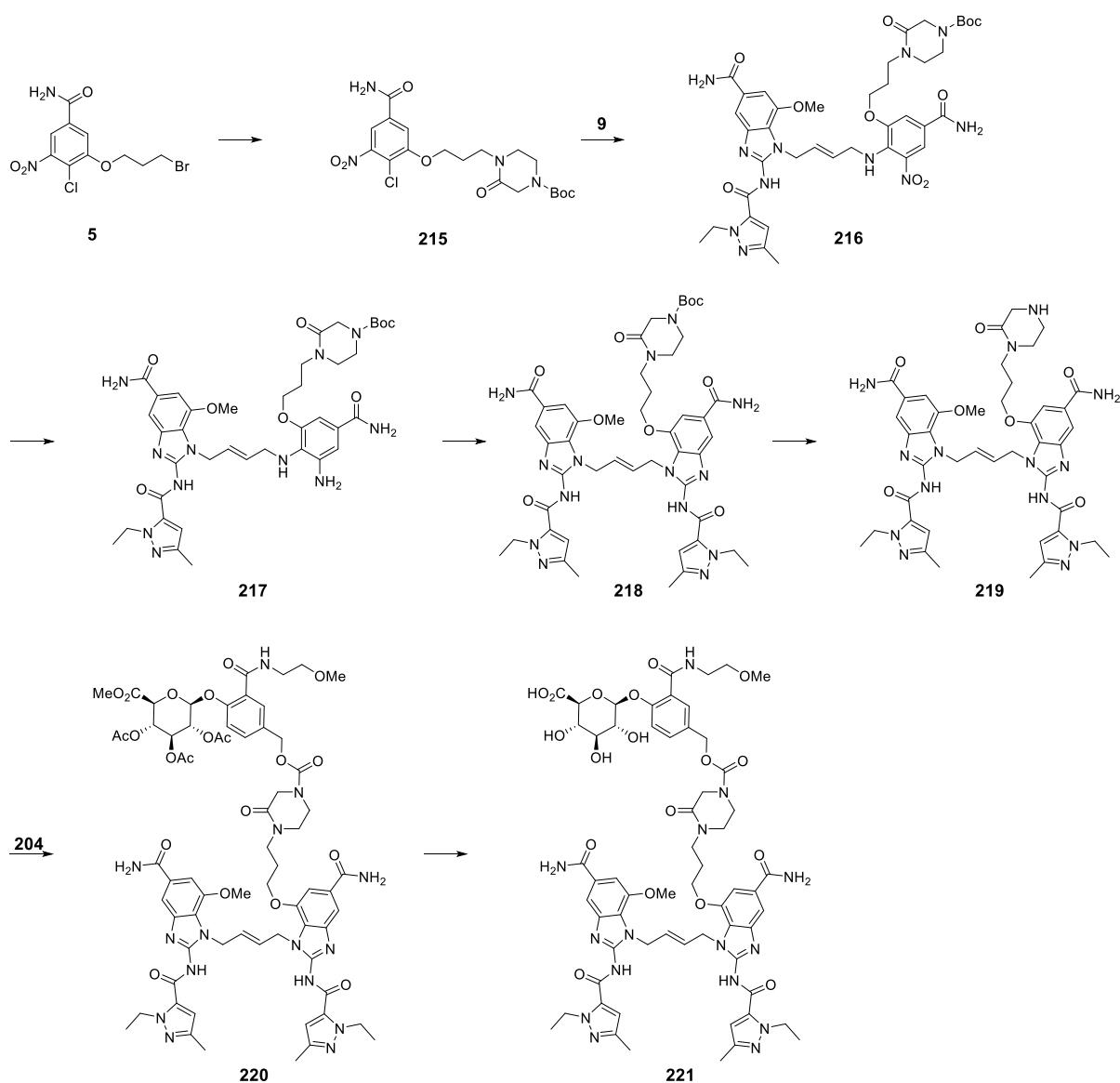
Dung dịch Hợp chất trung gian 212 (68 mg, 0,05 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào hợp chất 11 (38 mg, 0,05 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,045 mL, 0,25 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 213 (60 mg, 89%). EI-MS m/z:  $[M+Na]^+$  1453.26,  $[M+H]^+$  1431.27,  $[M/2+H]^+$  716.55.

### **Điều chế hợp chất trung gian 214**



Dung dịch Hợp chất trung gian 213 (60 mg, 0,042 mmol) trong metanol (1,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (7,04 mg, 0,17 mmol) trong nước cất (1,5 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 214 (32 mg, 59%).

### Ví dụ 34: Điều chế hợp chất 221



### Điều chế hợp chất trung gian 215

Dung dịch t-butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate (569 mg, 2,84 mmol) và được hòa tan trong tetrahydrofuran (12 mL), kali hydroxit (159 mg, 2,84 mmol)

và TBAB (tetrabutylammonium bromide, 152 mg, 0,47 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 5 (800 mg, 2,37 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa ( $50 \times 2$  mL) và sấy khô trên natri sunfat khan sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 215 (760 mg, 70,2%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (dt,  $J = 13.4, 5.8$  Hz, 4H), 3.37 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.02 (td,  $J = 11.2, 4.8$  Hz, 2H), 1.41 (d,  $J = 3.2$  Hz, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.08.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 216**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 215 (296 mg, 0,45 mmol) được thêm Hợp chất trung gian 9 (440 mg, 0,91 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,43 mL, 2,49 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 120 °C trong 24 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và pha loãng với dichloromethane (100 mL), metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 216 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  832.05,  $[\text{M}/2+\text{H}]^+$  366.77.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 217**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 216 (thô, 0,45 mmol) trong metanol (10 mL) được thêm natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 433 mg, 2,48 mmol) và dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 0,55 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, kết tủa được lọc qua Celite và rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm

để có được Hợp chất trung gian 217 (229 mg, 43%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 802.11$ ,  $[M/2+H]^+ 365.25$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 218**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 217 (229 mg, 0,28 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (4 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 2 (83,6 mg, 0,42 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) ở -0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch kéo được thêm N- (3-dimethylaminopropyl) -*N*-ethylcarbodiimide (88,6 mg, 0,57 mmol) và triethylamine (0,09 mL, 0,63 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 218 (110 mg, 40%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 963.19$ ,  $[M/2+H]^+ 482.31$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 219**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 218 (50 mg) trong dichloromethane (1,4 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 219 (33 mg, 52%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,81 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 7,97 (d,  $J = 19,3$  Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,36 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,86 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,76 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 4,53 (t,  $J = 7,9$  Hz, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,12 (d,  $J = 5,9$  Hz, 6H), 1,75 (s, 2H), 1,27 (q,  $J = 7,7$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 863.09$ ,  $[M/2+H]^+ 432.41$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 220**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 219 (20 mg, 0,017 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 11 (12,3 mg, 0,05 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,014 mL, 0,083 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh

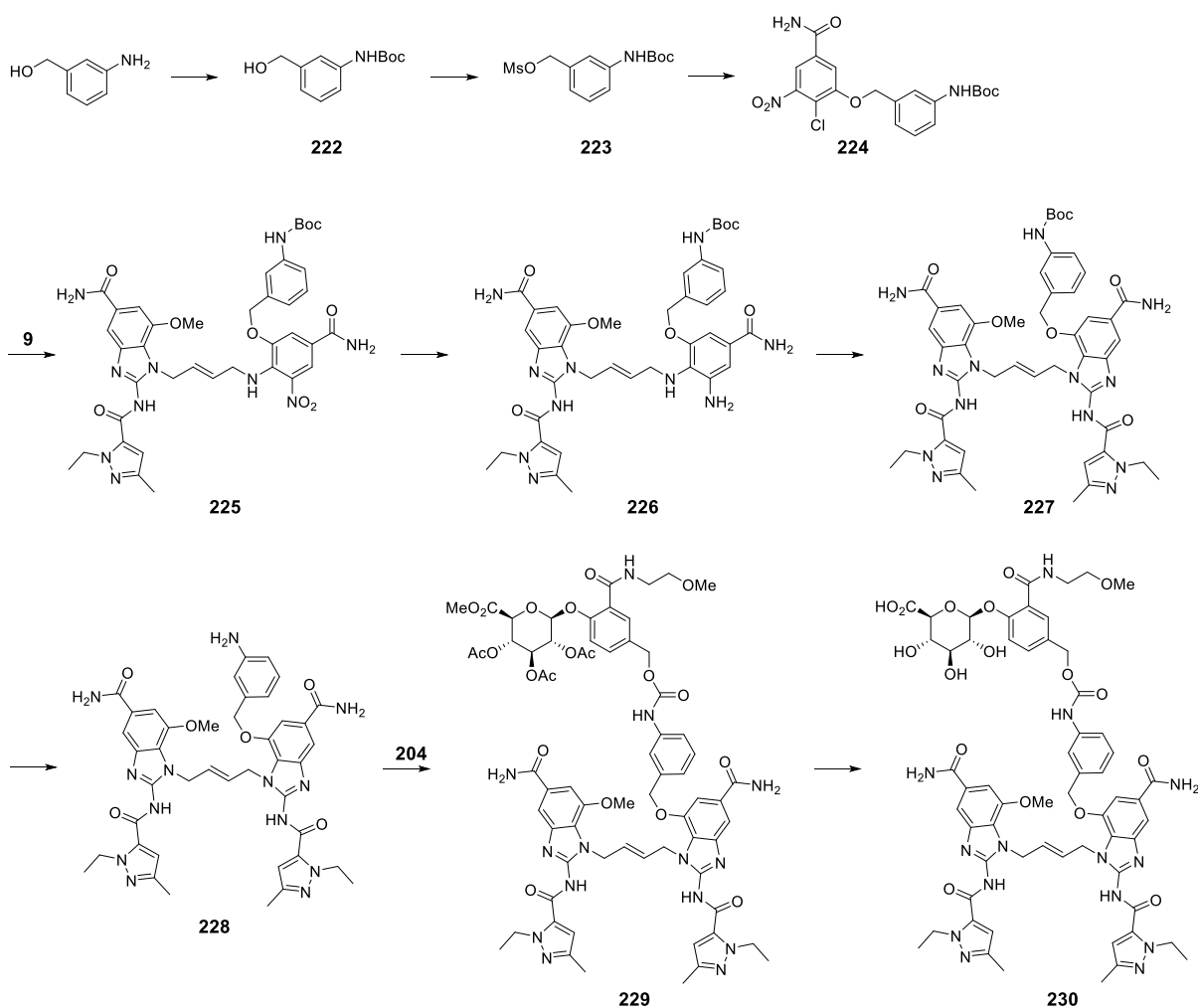
chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 220 (23 mg, 97%). EI-MS m/z:  $[M+Na]^+$  1453.19,  $[M+H]^+$  1431.19,  $[M/2+H]^+$  716.48.

### **Điều chế hợp chất 221**

Dung dịch Hợp chất trung gian 220 (23 mg, 0,016 mmol) trong metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (1,67 mg, 0,06 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 221 (4,4 mg, 21%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 13,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 4,1 Hz, 2H), 7,52 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,76 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 5,15 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,51 (dt,  $J$  = 21,9, 7,3 Hz, 4H), 3,97 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 3,87 (d,  $J$  = 17,5 Hz, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,46 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,11 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 6H), 1,68 (s, 2H), 1,27 (dt,  $J$  = 21,1, 7,0 Hz, 6H). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1291.07,  $[M+H]^+$  646.39.

### **Ví dụ 35: Điều chế hợp chất 230**



### Điều chế hợp chất trung gian 222

Dung dịch rượu 3-aminobenzyl (800 mg, 6,49 mmol) trong tetrahydrofuran (9,3 mL) được thêm di-*t*-butyl dicarbonate (1,64 mL, 7,14 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 222 (1,45 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 223

Dung dịch Hợp chất trung gian 222 (700 mg, 3,13 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm triethylamine (0,65 mL, 4,70 mmol) và methanesulfonyl clorua (0,29 mL, 3,76 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong

3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 223 (508 mg, 53%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,45 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,24-3,19 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 224**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 4 (300 mg, 1,38 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm kali cacbonat (287 mg, 2,08 mmol) và hợp chất 223 (500,9 mg, 1,66 mmol). Sau khi khuấy ở 50 °C trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và lọc lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 224 (487 mg, 83%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 422.13$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 225**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 224 (350 mg, 0,83 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (683 mg, 1,41 mmol) trong *n*-butanol (6 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (0,79 mL, 4,56 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi đun nóng đến 120 °C và khuấy trong 40 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL), metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau khi thêm dichloromethane và diethyl ether, chất rắn cặn được lọc. Chất rắn cặn được sấy khô để có đủ 225 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 797.08$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 226**

Sau khi hòa tan Hợp chất trung gian 225 (thô, 0,83 mmol) trong metanol (14 mL) và nước cất (2 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28 ~ 30%, 1,05 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 1,05 g, 6,02 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với metanol (50 mL) rồi lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và metanol (20 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 226 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 767.08$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 227**

Đối với dung dịch hợp chất trung gian 226 (0,83 mmol, thô) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm hợp chất 2 (100 mg, 0,52 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $-0^\circ\text{C}$  trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được thêm *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (114 mg, 0,65 mmol) và triethylamine (0,18 mL, 1,29 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 227 (128 mg, 32%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 928.02$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 228**

Dung dịch Hợp chất trung gian 227 (50 mg) trong dichloromethane (2,4 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở  $0^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 228 (17 mg, 27%).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.68-5.58 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (dd,  $J = 18.8, 5.6$  Hz, 4H), 4.54-4.49 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.10 (d,  $J = 4.4$  Hz, 6H), 1.25 (q,  $J = 7.6$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 828.07$ .

### Điều chế hợp chất trung gian 229

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 228 (40 mg, 0,03 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 11 (25 mg, 0,03 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,027 mL, 0,15 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 0,9 mg, 0,01 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 229 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1395.83.

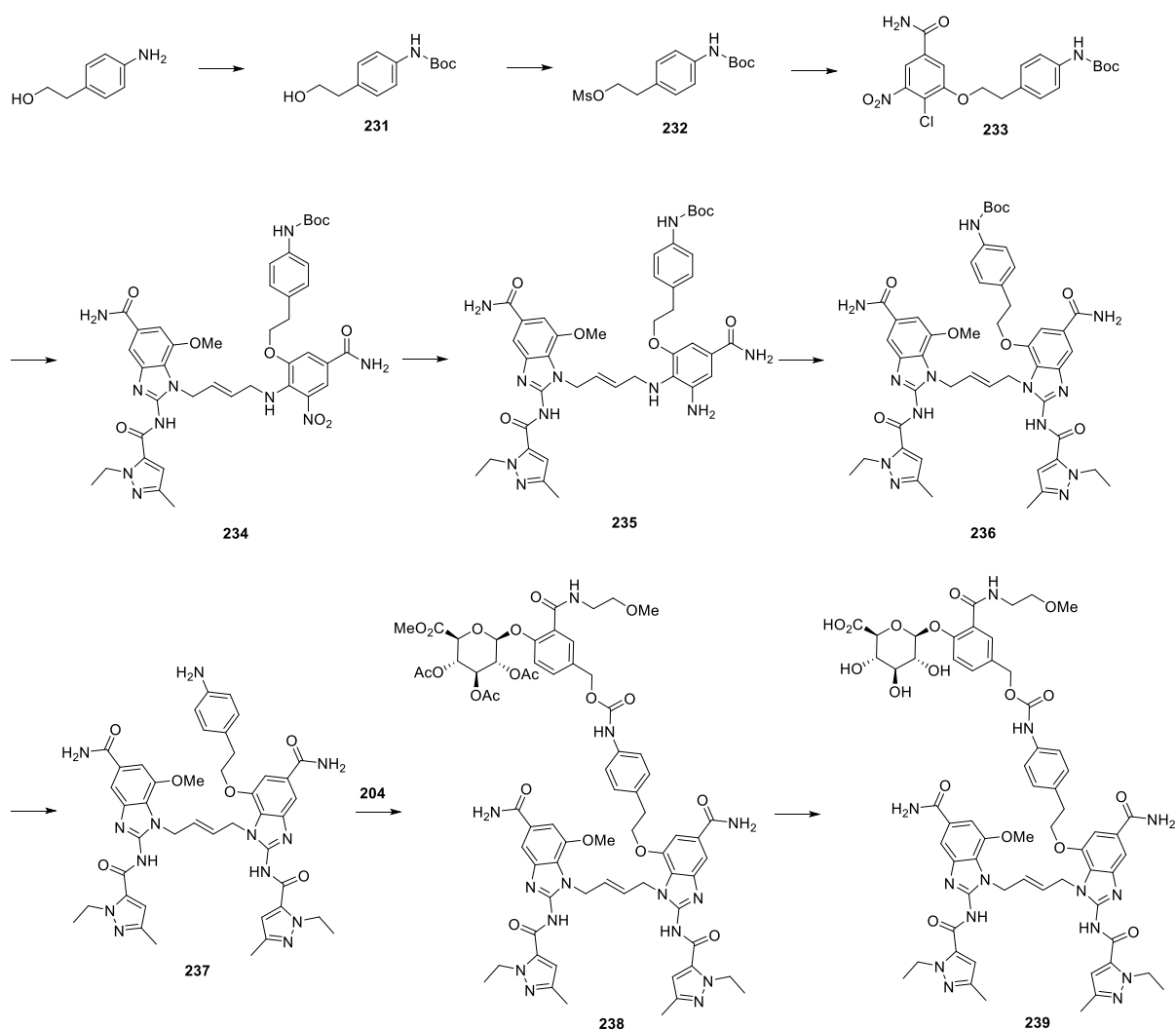
### Điều chế hợp chất 230

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 229 (81 mg, 0,051 mmol) trong metanol (0,7 mL) và tetrahydrofuran (0,7 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (10,76 mg, 0,25 mmol) trong nước cất (0,9 mL) ở  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 230 (3,9 mg, 8,9%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,81 (s, 3H), 9,81 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 11,3\text{ Hz}$ , 2H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (t,  $J = 9,1\text{ Hz}$ , 3H), 7,25 (d,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 2H), 7,08 (t,  $J = 7,9\text{ Hz}$ , 1H), 6,83 (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 6,49 (d,  $J = 16,8\text{ Hz}$ , 2H), 5,82 (d,  $J = 14,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,61 (d,  $J = 15,2\text{ Hz}$ , 2H), 5,15 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,08 (d,  $J = 21,2\text{ Hz}$ , 4H), 4,88 (dd,  $J = 35,7, 5,6\text{ Hz}$ , 4H), 4,49 (dq,  $J = 14,0, 7,2\text{ Hz}$ , 4H), 3,96 (d,  $J = 9,5\text{ Hz}$ , 1H), 3,62-3,28 (m, 15H), 2,09 (d,  $J = 9,3\text{ Hz}$ , 6H), 1,24 (dt,  $J = 14,2, 7,0\text{ Hz}$ , 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1445.20.

### Ví dụ 36: Điều chế hợp chất 239





### Điều chế hợp chất trung gian 231

Dung dịch cồn 4-aminophenethyl (2 g, 14,96 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được thêm di-*t*-butyl dicarbonate (3,8 mL, 16,46 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 231 (3 g, 85%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.83 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

### Điều chế hợp chất trung gian 232

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 231 (850 mg, 3,58 mmol) trong dichloromethane (15 mL) được thêm triethylamine (0,75 mL, 5,37 mmol) và methanesulfonyl clorua (0,41 mL, 5,37 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 232 (114 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

### **Điều chế hợp chất trung gian 233**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 4 (703 mg, 3,25 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (6 mL) được thêm kali cacbonat (673 mg, 4,88 mmol) và Hợp chất trung gian 232 (1,1 g, 3,57 mmol). Sau khi khuấy ở 50 °C trong 22 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2) và nước muối (15 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 233 (1,06 g, 74%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 436.13.

### **Điều chế hợp chất trung gian 234**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 233 (530 mg, 1,22 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (650 mg, 1,58 mmol) trong *n*-butanol (6 mL) được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (0,95 mL, 5,47 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 120 °C trong 21 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 234 (657 mg, 67%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 436.13.

### **Điều chế hợp chất trung gian 235**

Dung dịch hợp chất trung gian 234 (373 mg, 0,46 mmol) trong metanol (5 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28-30% amoniac, 0,82 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 800 mg, 46 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được thêm metanol (50 mL). Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng metanol. Lọc được cô đặc và pha loãng với dichloromethane (100 mL), metanol (20 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 235 (360 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 781.21$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 236**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 235 (360 mg, 0,46 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 2 (98 mg, 0,51 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được thêm *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (0,18 mL, 1,01 mmol) và triethylamine (0,2 mL, 1,38 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 236 (137 mg, 32%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 943.1$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 237**

Dung dịch Hợp chất trung gian 236 (50 mg) trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 237 (14 mg, 31%).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.46 (p,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,14 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,79 (t,  $J =$

6,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,05 (d,  $J = 8,9$  Hz, 3H), 1,21 (dt,  $J = 10,6, 7,4$  Hz, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  842.14.

### **Điều chế hợp chất trung gian 238**

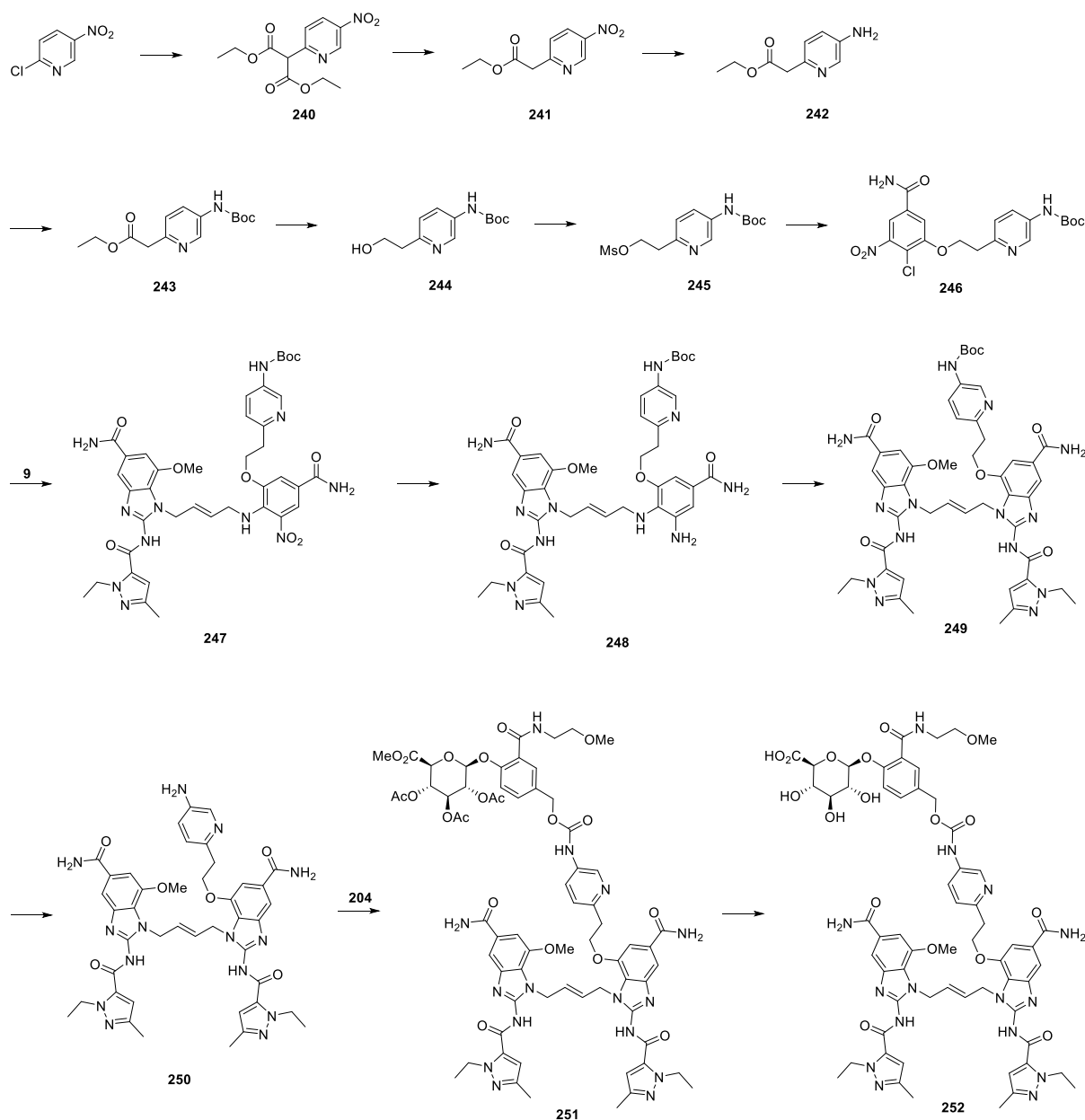
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 237 (50 mg, 0,06 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 11 (50 mg, 0,07 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,05 mL, 0,3 mmol) và 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1,6 mg, 0,012 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 238 (114 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1410.5.

### **Điều chế hợp chất 239**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 238 (114 mg, 0,08 mmol) trong metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (20 mg, 0,48 mmol) trong nước cất (0,75 mL) ở  $-50$  °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0$  °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 239 (29 mg, 24%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 7,20 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,10 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,04 (d,  $J = 11,7$  Hz, 5H), 1,86 (s, 1H), 1,20 (dt,  $J = 12,8, 7,0$  Hz, 6H), 0,81 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1269.52.

### **Ví dụ 37: Điều chế hợp chất 252**



### Điều chế hợp chất trung gian 240

Dung dịch diethyl malonate (2 g, 12,49 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được thêm natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,9 g, 24,93 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được thêm 2-chloro-5-nitropyridine (2,08 g, 13,11 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 240 (3,3 g, 94%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.51 (dt,  $J = 8.7$ , 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.7$ , 1.6 Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.35-4.19 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283.41.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 241**

Đôi với dung dịch Hợp chất trung gian 240 (3,3 g, 11,69 mmol) trong Dimethyl sulfoxide (33 mL) được thêm natri clorua (0,72 g, 12,27 mmol) trong nước (0,3 mL). Sau khi khuấy ở 120 °C trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 241 (1,27 g, 51%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 8.4$ , 3.0 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.5$ , 2.3 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.98 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 1.28 (td,  $J = 7.3$ , 2.3 Hz, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  211.39.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 243**

Dung dịch Hợp chất trung gian 241 (775 mg, 3,68 mmol) trong metanol (15 mL) được thêm paladi / than củi (10% trọng lượng Pd / C, 77 mg). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khinh khí cầu hydro trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được hòa tan trong 1,4-dioxan (12 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó di-*t*-butyl dicarbonate (885 mg, 4,06 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở 100 °C trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 243 (906 mg, 87%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 4,17 (qd,  $J = 7,2$ , 2,0 Hz, 2H), 3,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 1,52 (d,  $J = 2,3$  Hz, 9H), 1,25 (td,  $J = 7,2$ , 2,1 Hz, 3H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  281.30.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 244**

Dung dịch Hợp chất trung gian 243 (906 mg, 3,23 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm từ từ Lithium borohydride (1 M trong tetrahydrofuran, 9,69 mL, 9,69 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 244 (294 mg, 38%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (bs, 1H), 1.53 (s, 9H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 239.29.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 245**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 244 (294 mg, 1,23 mmol) trong dichloromethane (6 mL) được thêm triethylamine (0,22 mL, 1,60 mmol) và methanesulfonyl clorua (0,11 mL, 1,36 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 245 (390 mg, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 317.57.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 246**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 4 (220 mg, 1,02 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm kali cacbonat (210 mg, 1,52 mmol) và hợp chất 245 (385 mg, 1,22 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50 °C trong 15 giờ, sau đó nhiệt độ phản ứng được nâng lên 80 °C và khuấy trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước cất (50 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 246 (270 mg, 60%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,55 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,20 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,47 (d,  $J = 1,8$  Hz, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.26$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 247**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 246 (270 mg, 0,62 mmol) và Hợp chất trung gian 9 (508 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong *n*-butanol (5 mL) và sau đó *N,N*-diisopropylethylamine (0,59 mL, 3,40 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 120 °C trong 18 giờ, Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 247 (200 mg, 39%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 812.48$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 248**

Dung dịch Hợp chất trung gian 247 (213 mg, 0,26 mmol) trong metanol (7 mL) và nước cất (1 mL) được thêm dung dịch amoniac (28 ~ 30% amoniac, 0,25 mL) và natri hydrosulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 456 mg, 2,62 mmol) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm metanol (50 mL). Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng metanol. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và pha loãng với acetonitrile. Chất rắn thu được được lọc để có hợp chất trung gian Hợp chất trung gian 248 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 782.35$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 249**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 248 (thô, 0,26 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm hợp chất 2 (58 mg, 0,30 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) ở -0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được thêm *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide (58 mg, 0,37 mmol) và triethylamine (0,10 mL, 0,75 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 249 (116 mg, 49%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 943.49$ .



### **Điều chế hợp chất trung gian 250**

Dung dịch Hợp chất trung gian 249 (50 mg) trong dichloromethane (1,6 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 250 (25 mg, 36%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,54 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H), 6,48 (d, *J* = 26,9 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,48 (p, *J* = 7,0 Hz, 4H), 4,38 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (q, *J* = 6,4 Hz, 6H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 843.41.

### **Điều chế hợp chất trung gian 251**

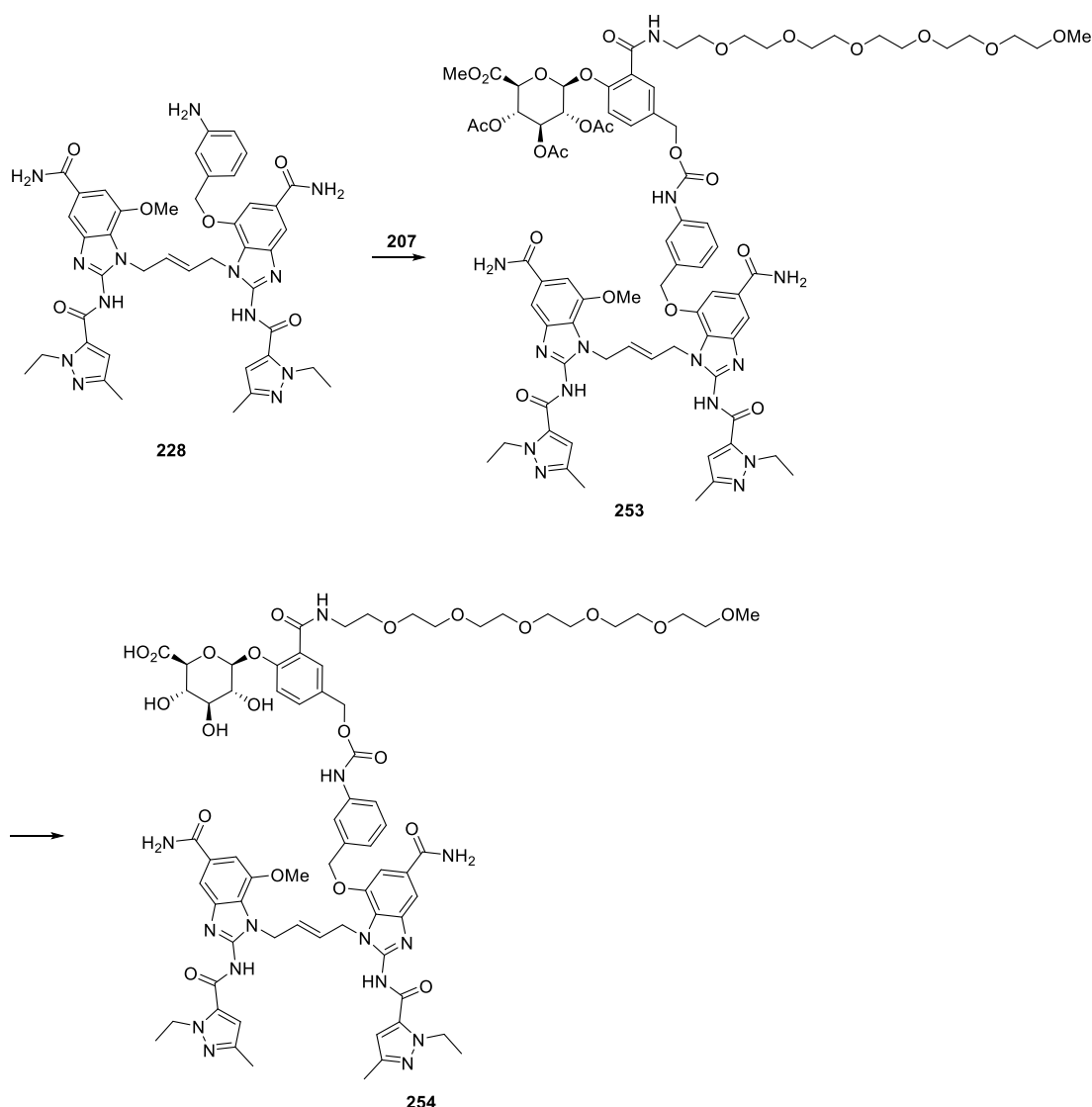
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 250 (46 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm Hợp chất trung gian 11 (29 mg, 0,04 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,03 mL, 0,16 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole (0,9 mg, 0,01 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 mL), rửa sạch bằng nước cất (8 mL), sấy khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 251 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 1410.60.

### **Điều chế hợp chất 252**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 251 (thô, 0,04 mmol) trong metanol (0,3 mL) và tetrahydrofuran (0,3 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (7,45 mg, 0,18 mmol) trong nước cất (0,3 mL) ở -45 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 252 (10,5 mg, 23,4% cho 2 bước).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,63 (d,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,50 (d,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,14 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3H), 4,87 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,96 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 3,72-3,46 (m, 13H), 3,38 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,08 (d,  $J = 5,2$  Hz, 6H), 1,23 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  1270.66.

### Ví dụ 38: Điều chế hợp chất trung gian 254



### Điều chế hợp chất trung gian 253

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 228 (70 mg, 0,06 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào hợp chất 207 (45 mg, 0,05 mmol),

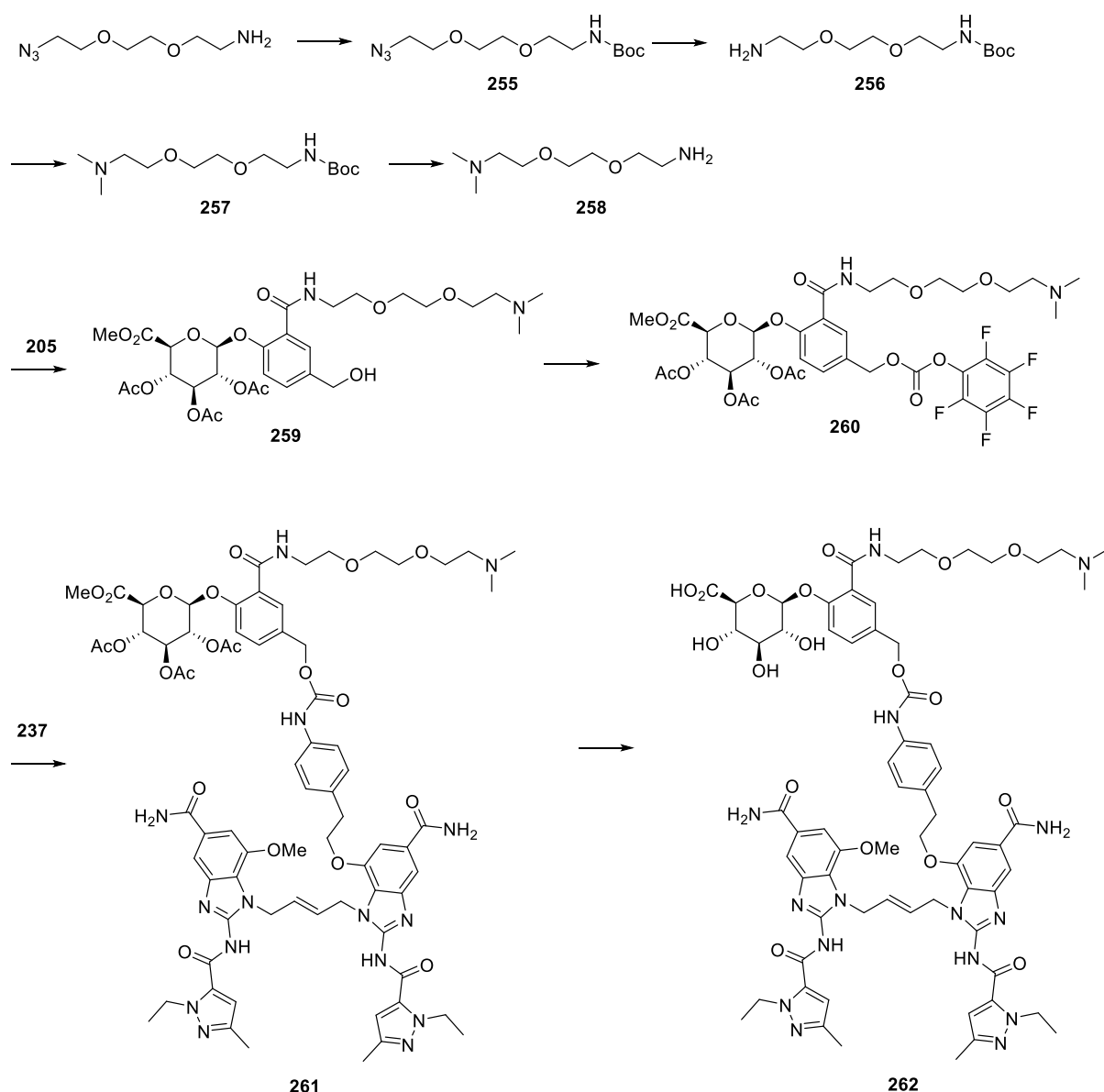
*N,N'*-diisopropylethylamine (0,045 mL, 0,25 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 2,5 mg, 0,02 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 253 (74 mg, 98%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  1637.23,  $[M+H]^+$  1615.23,  $[M/2+H]^+$  808.62.

#### **Điều chế hợp chất 254**

Dung dịch Hợp chất trung gian 253 (74 mg, 0,045 mmol) trong metanol (1,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (7,68 mg, 0,18 mmol) trong nước cất (1,5 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 254 (29 mg, 43%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,80 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,3$  Hz, 3H), 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,08 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 16,9$  Hz, 2H), 5,81 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 5,13 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,83 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,49 (dd,  $J = 13,1, 6,9$  Hz, 4H), 3,96 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (d,  $J = 22,0$  Hz, 20H), 3,22 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H), 2,08 (d,  $J = 9,3$  Hz, 6H), 1,23 (dt,  $J = 14,2, 7,1$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1476.67,  $[M/2+H]^+$  739.23.

#### **Ví dụ 39: Điều chế hợp chất trung gian 262**



### Điều chế hợp chất trung gian 255

Dung dịch 2- (2- (2-azidoethoxy) ethoxy) ethan-1-amine (2 g, 11,48 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm di-*t*-butyl dicarbonate (3,16 mL, 13,78 mmol) và triethylamine (3,16 mL 13,78 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và rửa bằng dung dịch nước hydrochloride 1N (20 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 255 (3 g, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,02 (br, 1H), 3,69-3,59 (m, 6H), 3,56 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,42 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 256**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 255 (1,9 g, 6,93 mmol) trong metanol (20 mL) được thêm palladium / than củi (10% trọng lượng Pd / C, 190 mg). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới bóng hydro trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được đưa qua Celite. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 256 (1,7 g, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,19 (br, 1H), 3,63-3,54 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 257**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 256 (452 mg, 1,82 mmol) trong metanol (10 mL) và nước cất (1 mL) được thêm paraformaldehyde (175 mg, 3,65 mmol) và natri cyanoborohydride (251 mg, 4,00 mmol) và kẽm clorua (99 mg, 0,98 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (20 mL) / metanol (2 mL) và rửa sạch bằng nước cất (10 mL) và sấy khô trên magiê sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 257 (207 mg, 41%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,20 (br, 1H), 3,61-3,31 (m, 8H), 3,31 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 2H), 2,52 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 258**

Dung dịch Hợp chất trung gian 257 (207 mg, 0,75 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane/metanol (10/1, 20 mL  $\times$  2) và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 3N (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri

sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có Hợp chất trung gian 258 (105 mg, 80%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,62 (s, 4H), 3,58 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 2,52 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 1,67 (br, 2H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 259**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 258 (240 mg, 0,49 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 205 (105 mg, 0,59 mmol), *N,N,N',N'*-Tetramethyl-O- (1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 244 mg, 0,64 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,19 mL, 0,99 mmol) ở  $-0^\circ\text{C}$ . Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 259 (380 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  643.41.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 260**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 259 (490 mg, 0,76 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) carbonate (361 mg, 0,92 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,4 mL, 0,29 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ . Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 260 (400 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  853.39.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 261**

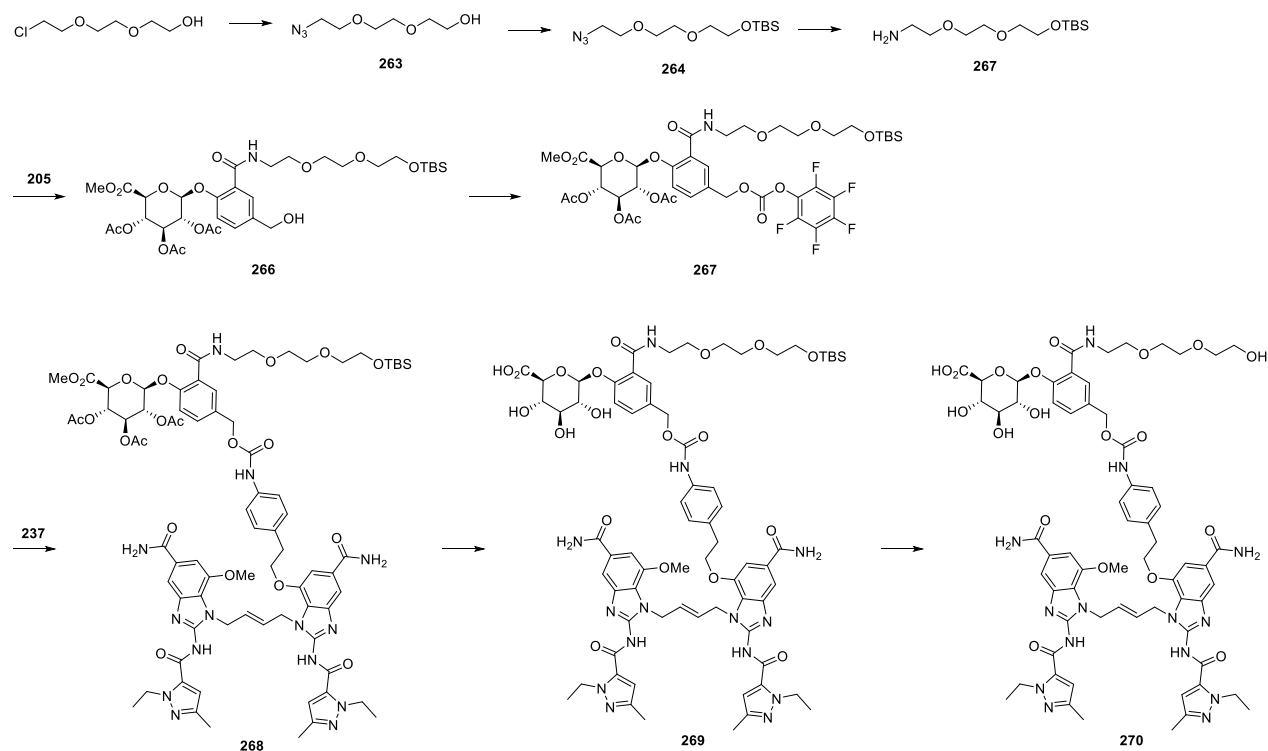
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 237 (60 mg, 0,05 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm hợp chất 260 (52 mg, 0,06 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,26 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 1,4 mg, 0,01 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2

giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 261 (80 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+1/2]^+ 756.82$ ,  $[M+H]^+ 1511.96$ .

### Điều chế hợp chất 262

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 261 (thô 80 mg, 0,053 mmol) trong metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (22 mg, 0,53 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 262 (12,2 mg, 17%). EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+ 686.25$ .

### Ví dụ 40: Điều chế hợp chất 270



### Điều chế hợp chất trung gian 263

Đối với dung dịch 2- (2- (2-chloroethoxy) ethoxy) ethan-1-ol (10 g, 59,3 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (30 mL) được thêm natri azide (4,63 g, 71,2 mmol) ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với chloroform (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL). Lốp hữu cơ

được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 263 (10,8 g, dầu thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 6H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.40 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 198.25$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 264**

Dung dịch Hợp chất trung gian 263 (2 g, 12,49 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được thêm natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 501 mg, 20,9 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 10 phút. T-butyl dimethylchlorosilane (2,3 ml, 12,6 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat ( $20\text{ mL} \times 3$ ) và rửa sạch bằng nước muối (15 mL) và sấy khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 264 (3,05 g, 92%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 6H), 3.57 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 312.36$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ 290.38$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 265**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 264 (3,05 g, 10,5 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được thêm vào triphenylphosphine (4,63 g, 71,2 mmol). Sau khi khuấy ở  $100^\circ\text{C}$  trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 265 (1,5 g, 54%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.56 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 264.38$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 266**



Vào dung dịch Hợp chất trung gian 265 (2,20 g, 4,54 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (12 mL) được thêm vào Trung gian 205 (1,44 g, 5,45 mmol), *N,N'*-Tetramethyl-O- (1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 2,24 g, 5,90 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (1,6 mL, 9,08 mmol) ở -0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng natri hydro cacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 266 (830 mg, thô).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.43 – 5.22 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 6H), 3.69 – 3.65 (m, 6H), 3.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.05 (s, 9H), 0,05 (d, *J* = 1,4 Hz, 6H). EI-MS *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 752.41, [M+H]<sup>+</sup> 730.44.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 267**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 266 (830 mg, 1,14 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)cacbonat (538 mg, 1,36 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,59 ml, 3,41 mmol) ở 0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa bằng nước cất (15 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 267 (270 mg, 25%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.45-5.31 (m, 3H), 5.30-5.27 (m, 3H), 4.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 13H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.06 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 9H), 0.05 (t, *J* = 1.2 Hz, 6H). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 940.43.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 268**

Dung dịch Hợp chất trung gian 267 (75,4 mg, 0,06 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào hợp chất 237 (65,8 mg, 0,07 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,06 mL, 0,32 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 1,7 mg, 0,01 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 268, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  799.81.

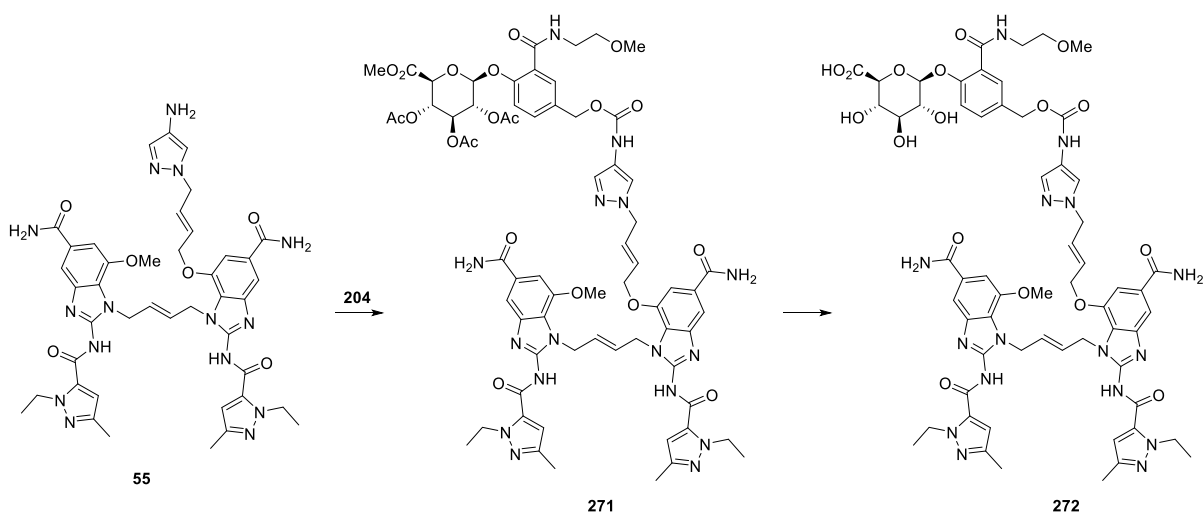
#### **Điều chế hợp chất trung gian 269**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 268 (101 mg, 0,06 mmol) trong metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (13 mg, 0,32 mmol) trong nước cất (0,75 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 269 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  730.34.

#### **Điều chế hợp chất 270**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 269 (0,06 mmol, thô) trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 270 (53,8 mg, 54%; 2 bước). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1344.70,  $[M/2+H]^+$  673.21.

#### **Ví dụ 41: Điều chế hợp chất 272**



### Điều chế hợp chất trung gian 271

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (39 mg, 0,03 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 204 (25 mg, 0,03 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,03 mL, 0,16 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 0,4 mg, 0,003 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 271 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1425.67.

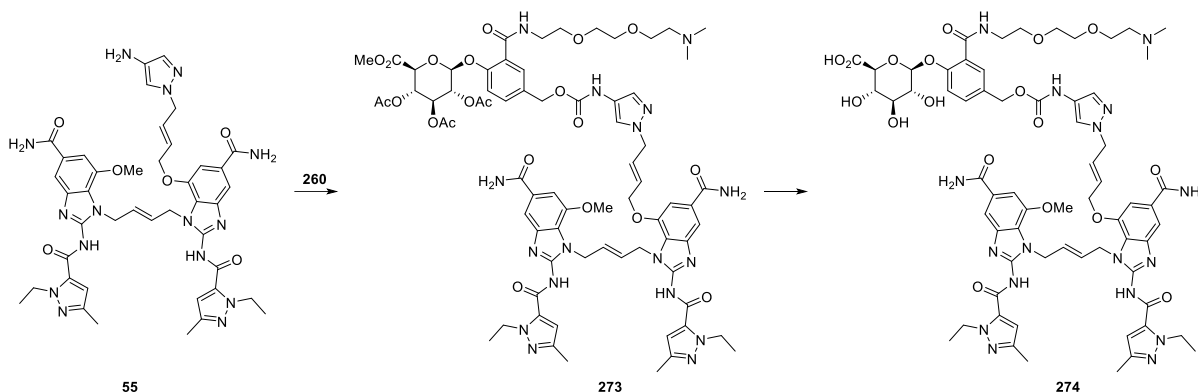
### Điều chế hợp chất 272

Dung dịch Hợp chất trung gian 271 (thô, 0,03 mmol) trong metanol (0,5 mL) và tetrahydrofuran (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (13,5 mg, 0,3 mmol) trong nước cất (0,7 mL) ở  $-45^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 272 (14 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 15.5$  Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.69-5.64 (m, 1H), 5.14 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (d,  $J =$

10.7 Hz, 3H), 4.54-4.49 (m, 6H), 3.96 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.09 (t,  $J = 2.8$  Hz, 6H), 1.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 1285.54$ .

#### Ví dụ 42: Điều chế hợp chất 274



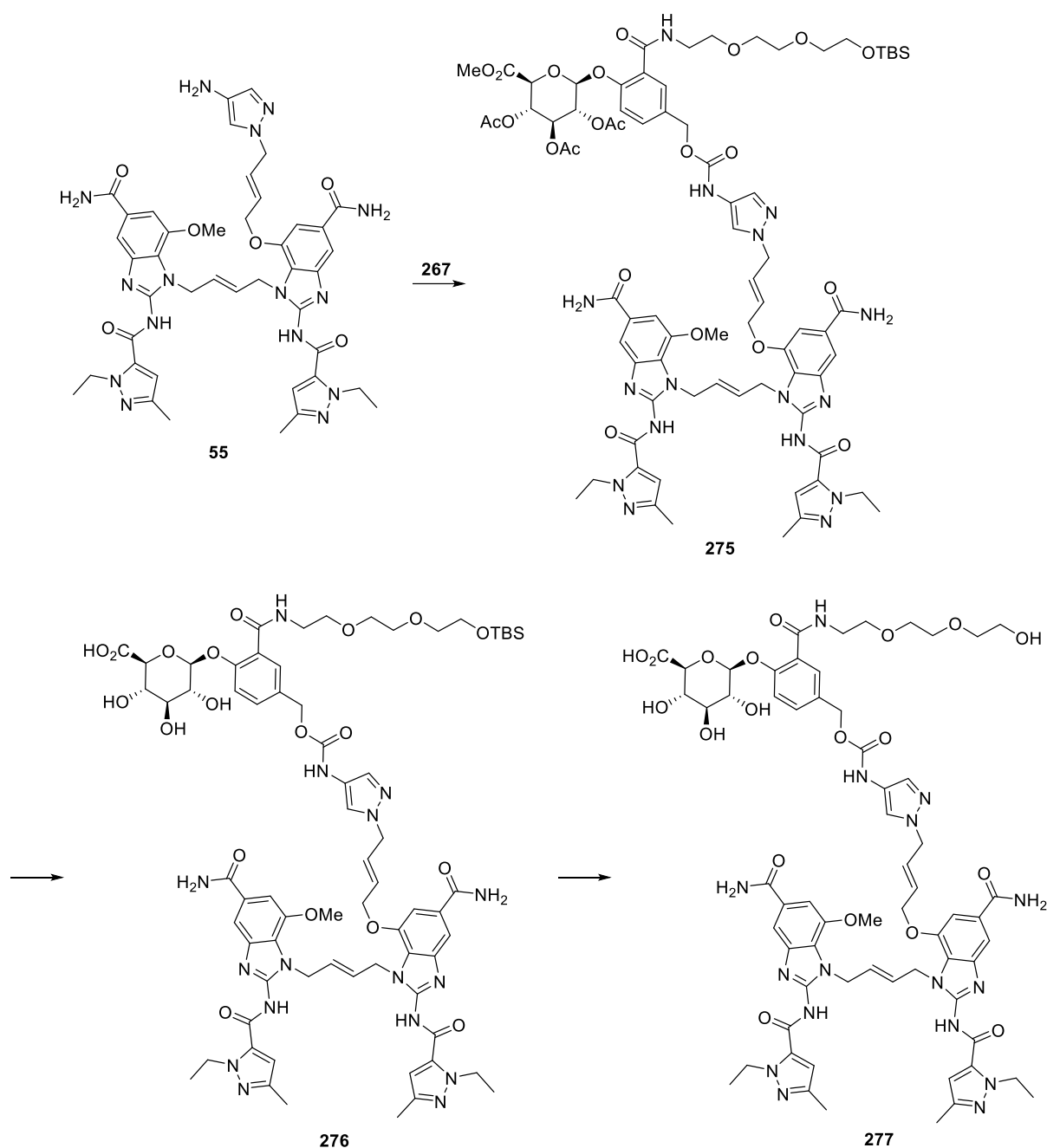
#### Điều chế hợp chất trung gian 273

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (34 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm Hợp chất trung gian 260 (40 mg, 0,03 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,03 mL, 0,17 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 0,9 mg, 0,007 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 273 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+1/2]^+ 764.28$ ,  $[M+H]^+ 1527.93$ .

#### Điều chế hợp chất 274

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 273 (thô, 0,039 mmol) trong metanol (2 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (16 mg, 0,39 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-50$  °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0$  °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 274 (10,6 mg, 19%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+1/2]^+ 694.16$ ,  $[M+H]^+ 1386.77$ .

#### Ví dụ 43: Điều chế hợp chất 277



### Điều chế hợp chất trung gian 275

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (40 mg, 0,033 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm Hợp chất trung gian 267 (34,3 mg, 0,037 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,03 mL, 0,167 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 0,9 mg, 0,007 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 275 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  807.55.

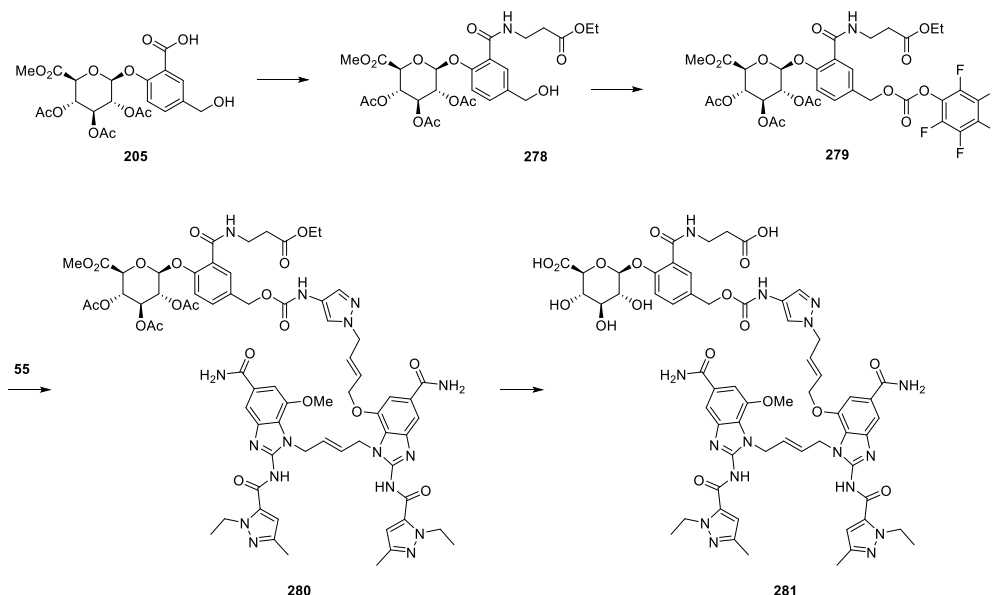
### Điều chế hợp chất trung gian 276

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 275 (53,7 mg, 0,033 mmol) trong metanol (0,75 mL) và tetrahydrofuran (0,75 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (14 mg, 0,33 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 276 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  737.69.

### Điều chế hợp chất 277

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 276 (thô, 0,033 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 277 (13 mg, 29%; 3 bước). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1359.59,  $[M/2+H]^+$  680.61.

### Ví dụ 44: Điều chế hợp chất 281



### Điều chế hợp chất trung gian 278

Đối với dung dịch hợp chất trung gian 205 (1 g, 2,06 mmol, hợp chất 205 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) được hòa tan trong *N,N*-dimethylformamide (10

mL) được thêm  $\beta$ -Alanine ethyl este hydrochloride (380 mg, 2,48 mmol), 2- (1H-Benzotriazole-1-yl) -1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate (HBTU, 1,02 g, 2,68 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,72 mL, 4,13 mmol) ở -0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng natri hydro cacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 278 (398 mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 5.40 (dt,  $J = 18.9, 7.7$  Hz, 3H), 5.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 3H), 3.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 9H), 1.29 (td,  $J = 7.2, 2.5$  Hz, 3H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 279**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 278 (398 mg, 0,68 mmol) trong dichloromethane (4 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)cacbonat (323 mg, 0,82 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,36 ml, 2,04 mmol) ở -0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 279 (280 mg, 51%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  793.88.

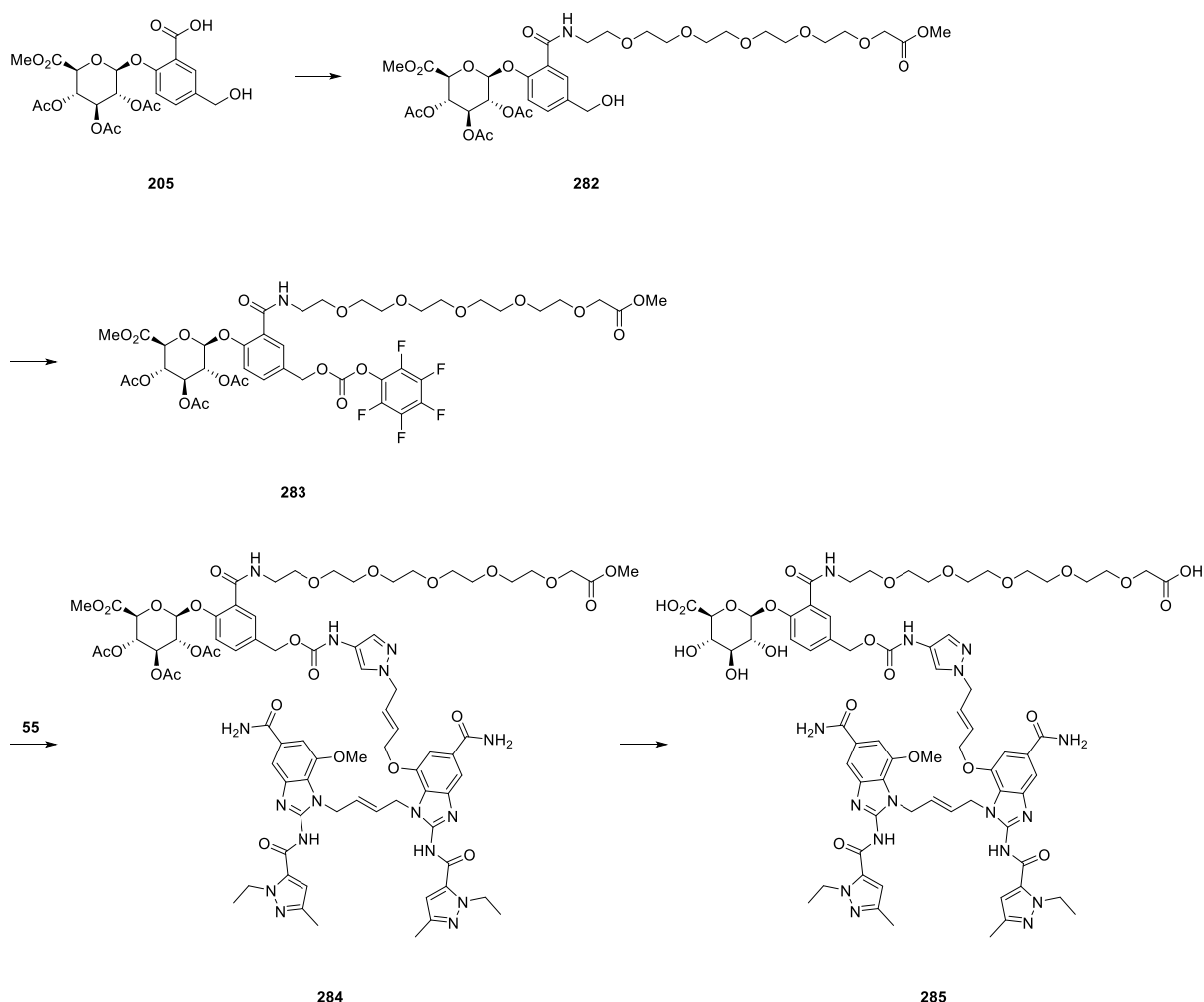
#### **Điều chế hợp chất trung gian 280**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 55 (300 mg, 0,25 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm hợp chất 279 (218 mg, 0,28 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,22 mL, 0,13 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 280 (370 mg, thô). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  1467.76.

## Điều chế hợp chất 281

Dung dịch Hợp chất trung gian 280 (36 mg, 0,025 mmol) trong metanol (1 mL) và tetrahydrofuran (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (5,24 mg, 0,13 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 281 (13 mg). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1299.88.

## Ví dụ 45: Điều chế hợp chất trung gian 285



## Điều chế hợp chất trung gian 282

Đối với dung dịch hợp chất trung gian 205 (1 g, 2,06 mmol, hợp chất 205 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018/182341 A1) được hòa tan trong dichloromethane (3 mL) được



thêm vào methyl 17-amino-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoate (766 mg, 2,48 mmol), *N*-methylmorpholine (0,57 mL, 5,16 mmol), *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl, 415 mg, 2,17 mmol) và 1-Hydroxybenzotriazole (306 mg, 2,27 mmol) ở -0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng natri hydro cacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 282 (673 mg, 42%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 775.97$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 283**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 282 (670 mg, 0,86 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)cacbonat (408 mg, 1,04 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,45 mL, 2,59 mmol) ở -0 °C. Sau khi nâng lên nhiệt độ phòng và khuấy dưới nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 283 (280 mg, 51%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 986.17$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 284**

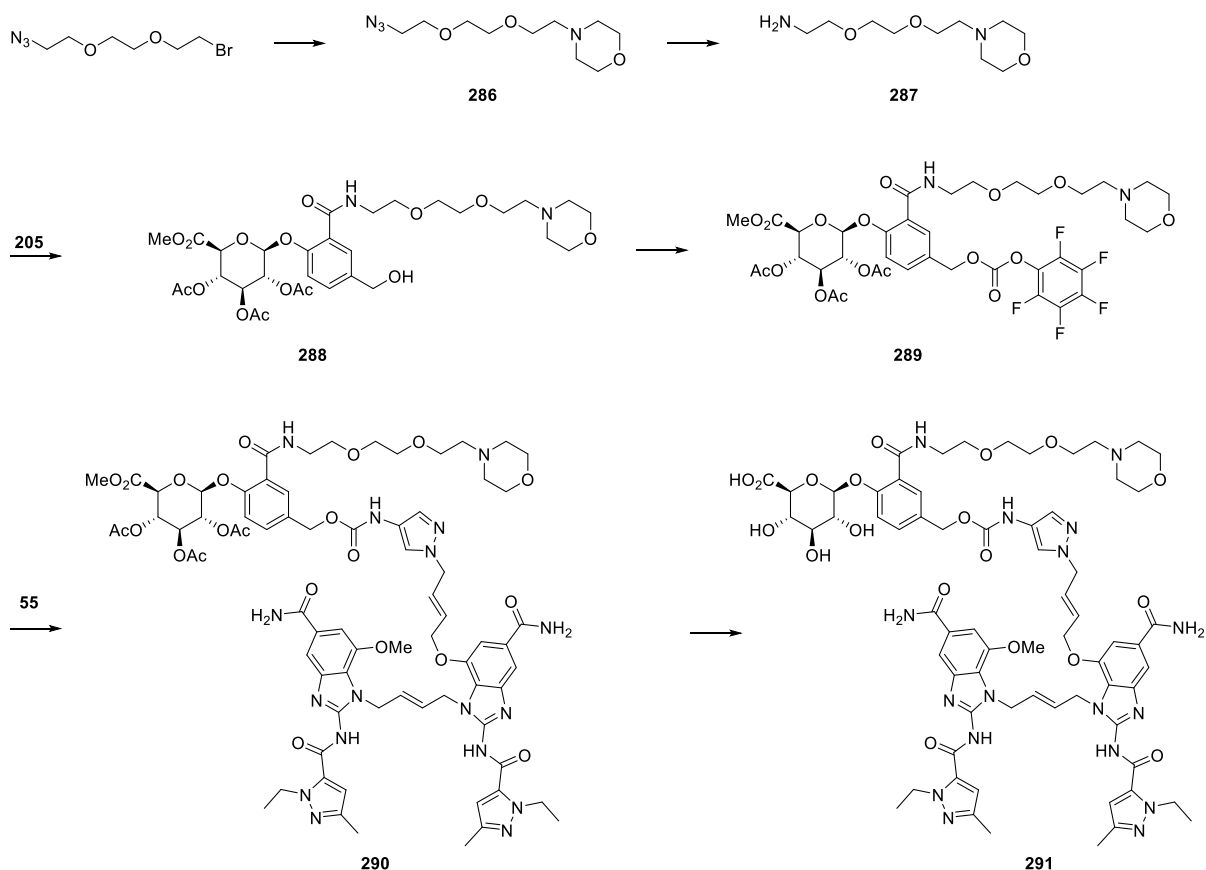
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 283 (300 mg, 0,25 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1,5 mL) được thêm *N,N'*-diisopropylethylamine (0,05 mL, 0,28 mmol) và Hợp chất trung gian 55 (60 mg, 0,06 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 284 (91,9 mg, thô). EI-MS  $m/z$ :  $[1 / 2M+H]^+ 830.331$ .

### **Điều chế hợp chất 285**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 284 (92 mg, 0,06 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit

monohydrate (23 mg, 0,55 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 285 (35 mg, 42%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1505.876.

#### Ví dụ 46: Điều chế hợp chất 291



#### Điều chế hợp chất trung gian 286

1-Azido-2- (2- (2-bromoethoxy) ethoxy) ethane (1,5 g, 6,3 mmol) được thêm vào morpholine (1,63 mL, 18,9 mmol). Sau khi khuấy ở 50 °C trong 5 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 286 (793 mg, 52%).

#### Điều chế hợp chất trung gian 287

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 286 (793 mg, 3,25 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) được thêm triphenylphosphine (937 mg, 3,57 mmol) và nước cất (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng được trào ngược trong 15

giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 287 (607 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.72 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 3.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 5H), 3.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.60 (td,  $J = 5.9, 2.8$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 288**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 205 (607 mg, 2,78 mmol, Hợp chất trung gian 205 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong dichloromethane (15 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC  $\cdot$  HCl, 560 mg, 2,92 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 413 mg, 3,06 mmol), Hợp chất trung gian 287 (1,62 g, 3,34 mmol) và *N*-methyilmorpholine (0,76 mL, 6,95 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 288 (1,07 mg, 56%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  685.98.

### **Điều chế hợp chất trung gian 289**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 288 (100 mg, 0,15 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) carbonate (73 mg, 0,18 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,08 mL, 0,44 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 289 (120 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  895.98.

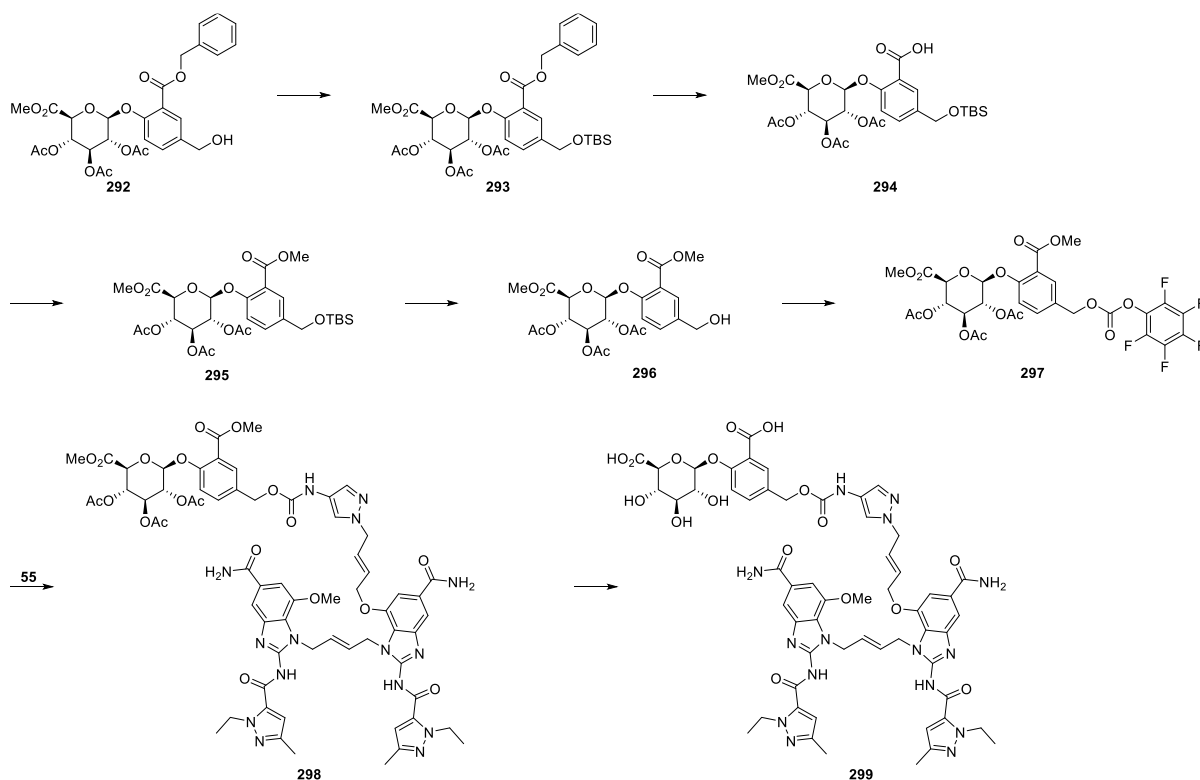
### **Điều chế hợp chất trung gian 290**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 55 (40 mg, 0,05 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (0,05 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,22 mmol) và Hợp chất trung gian 289 (54 mg, 0,05 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 290 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1568.97.

### Điều chế hợp chất 291

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 290 (70 mg, 0,05 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (18,76 mg, 0,45 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 291 (42 mg, 53%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1429.19.

### Ví dụ 47: Điều chế hợp chất 299



### Điều chế hợp chất trung gian 293

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 292 (10 g, 17,41 mmol, Hợp chất trung gian 292 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018/182341 A1) trong dichloromethane (15 mL) được thêm vào imidazole (2,4 g, 34,81 mmol) và t-butyldimethylsilyl clorua (3,94 g, 26,11 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL  $\times$  2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 293 (10,4 g, 87%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 6H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 17.6$  Hz, 5H), 5.14 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 2.9$  Hz, 3H), 2.05 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 3.0$  Hz, 9H), 0.08 (d,  $J = 2.9$  Hz, 6H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 294**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 293 (10 g, 15,1 mmol) trong tetrahydrofuran (110 mL) và metanol (110 mL) được thêm 5% palladium / than củi (520 mg) và nước cất (10 mL) dưới hydro. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 294 (7,9 g, 87%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.46 - 5.26 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 1.9$  Hz, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 9H), 0.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 9H), 0.10 (s, 6H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 295**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 294 (500 mg, 0,84 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm iodomethane (0,3 mL, 4,18 mmol) và kali cacbonat (144 mg, 1,04 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa

bằng nước cất (15 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 295 (510 g, 99%). EI-MS m/z:  $[M+Na]^+$  634.976.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 296**

Đôi với dung dịch Hợp chất trung gian 295 (510 mg, 0,83 mmol) trong metanol (3 mL) được thêm axit camphorsulfonic (39 mg, 0,17 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 296 (360 g, 87%). EI-MS m/z:  $[M+Na]^+$  521.024.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 3H), 5.15 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.86 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 3.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 297**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 296 (185 mg, 0,24 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)cacbonat (342 mg, 0,87 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,38 ml, 2,17 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa bằng nước cất (15 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 297 (410 mg, 80%). EI-MS m/z:  $[M+Na]^+$  730.794.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 298**

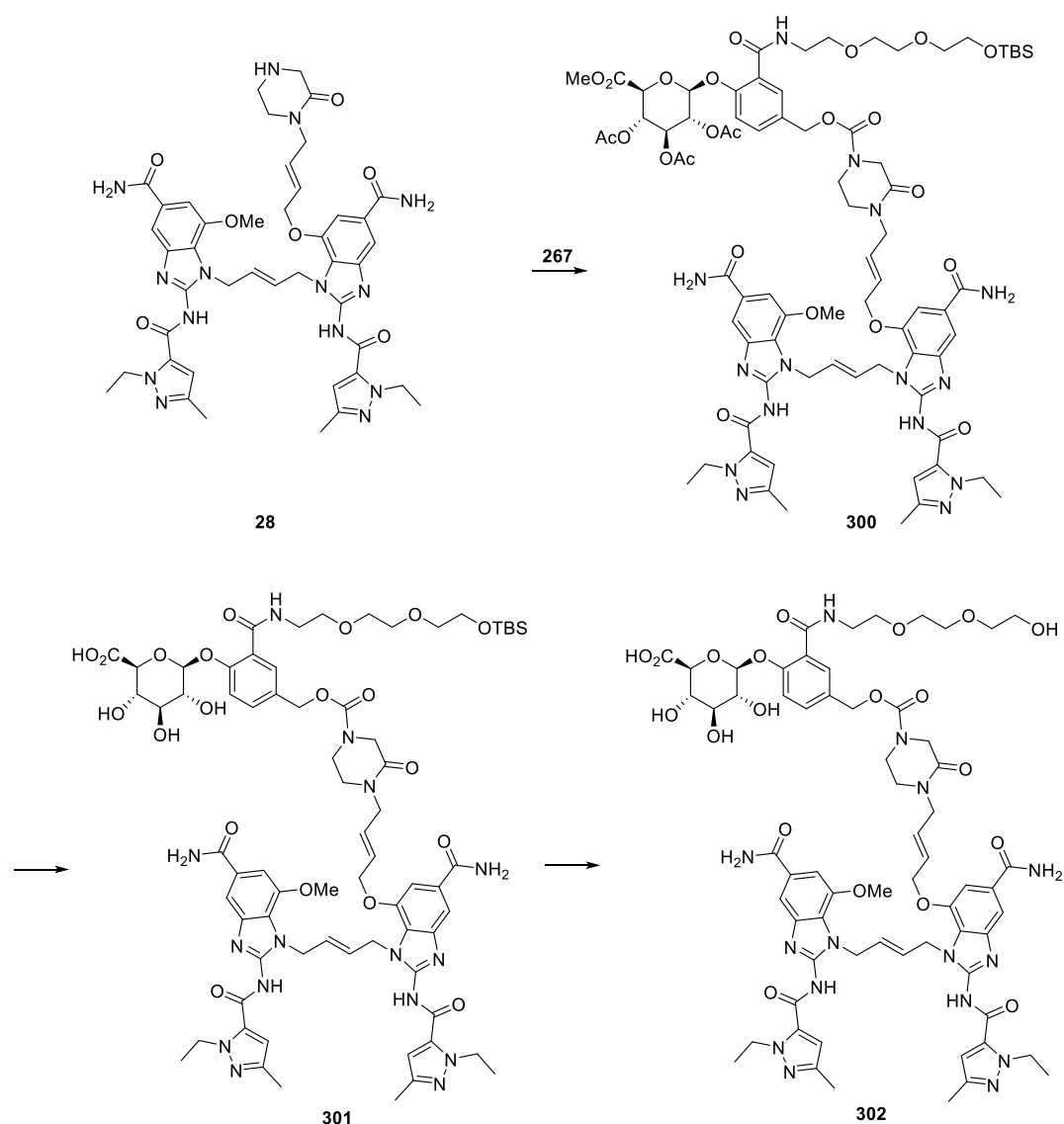
Dung dịch Hợp chất trung gian 297 (50 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (0,05 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,21 mmol) và Hợp chất trung gian 55 (35 mg, 0,05 mmol) dưới nitơ. Sau

khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 298 (125 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1832.77.

### Điều chế hợp chất 299

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 298 (58 mg, 0,04 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (17,48 mg, 0,42 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 299 (50 mg, 82%). EI-MS m/z:  $[M/2+H]^+$  614.87.

### Ví dụ 48: Điều chế hợp chất 302



### **Điều chế hợp chất trung gian 300**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 28 (30 mg, 0,02 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 267 (25,5 mg, 0,03 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,12 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 2 mg, 0,02 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 300 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  759.25.

### **Điều chế hợp chất trung gian 301**

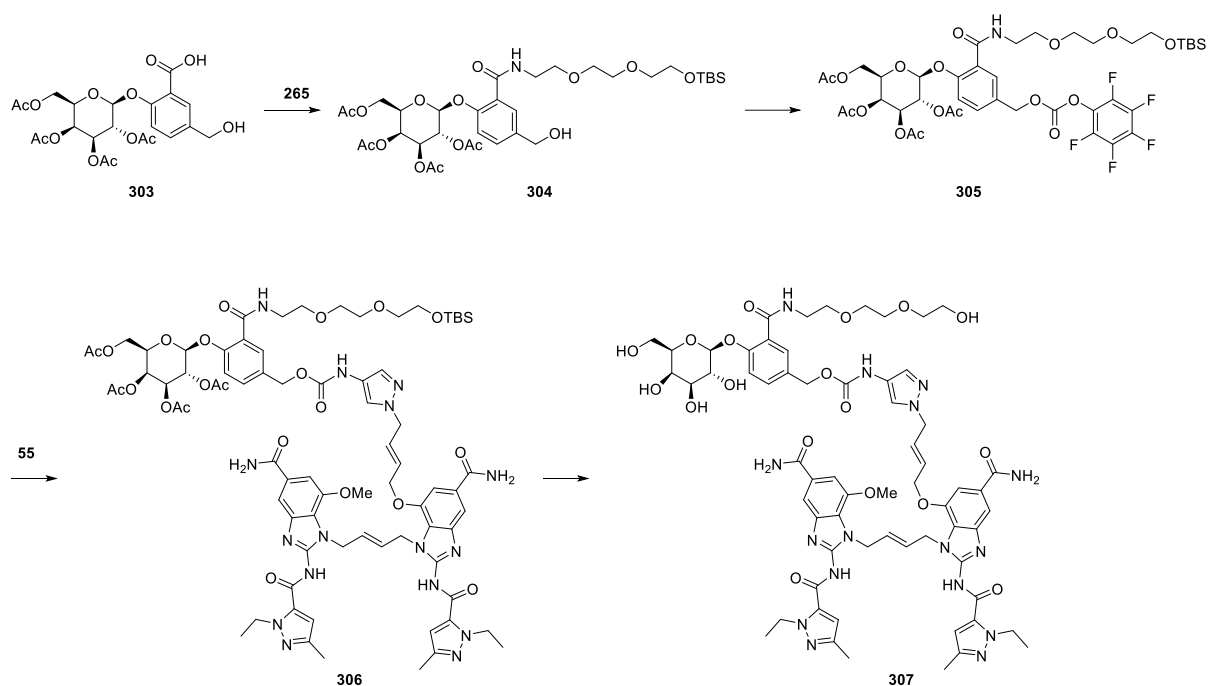
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 300 (36,5 mg, 0,02 mmol) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (5,1 mg, 0,12 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 301 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  746.27.

### **Điều chế hợp chất 302**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 301 (36,5 mg) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,25 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 302 (24,8 mg, 63%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1376.63,  $[M/2+H]^+$  689.09.

### **Ví dụ 49: Điều chế hợp chất 307**





### Điều chế hợp chất trung gian 304

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 303 (300 mg, 0,60 mmol, Hợp chất trung gian 303 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N, N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào *N, N, N', N'*-TETRAMETHYL-O- (1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 297 mg, 0,78 mmol), Hợp chất trung gian 265 (190 mg, 0,72 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,23 mL, 2,16 mmol) ở 0 ° C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 304 (379 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 2H), 5.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 3H), 3.74 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 3.67 (d,  $J = 10.4$  Hz, 6H), 3.54 (t,  $J = 5.8$  Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (d,  $J = 2,7$  Hz, 6H), 2,02 (s, 3H), 0,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 9H), 0,07 (s, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 744.19$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 305**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 304 (379 mg, 0,51 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) carbonate (241 mg, 0,61 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,27 mL, 1,53 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 305 (424 mg, 87%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 954.08.

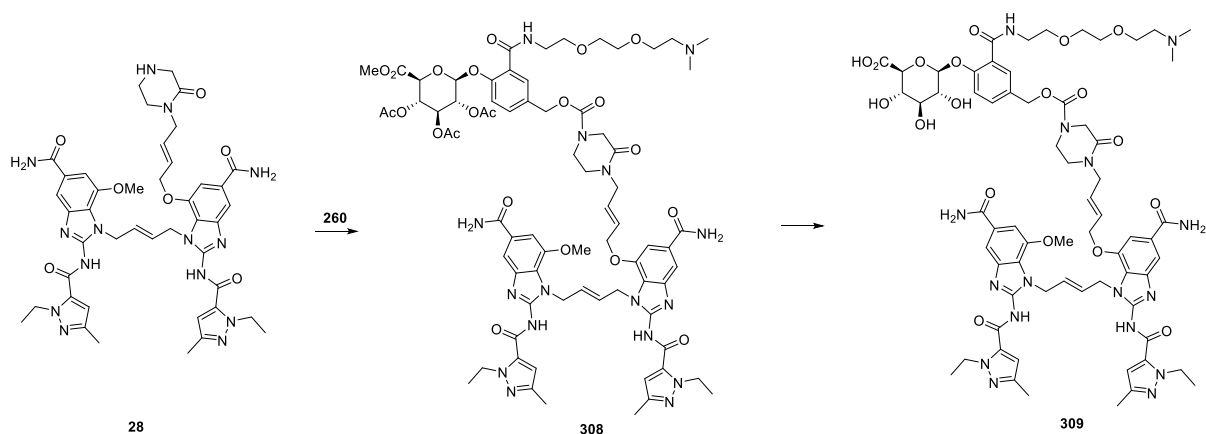
### **Điều chế hợp chất trung gian 306**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 55 (30 mg, 0,03 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm Hợp chất trung gian 305 (26,2 mg, 0,03 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,13 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,7 mg, 0,005 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 306 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS *m/z*: [M/2+H]<sup>+</sup> 814.51.

### **Điều chế hợp chất 307**

Dung dịch Hợp chất trung gian 306 (40 mg, 0,02 mmol) trong tetrahydrofuran (0,3 mL) và metanol (0,3 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (10,3 mg, 0,25 mmol) trong nước cất (0,3 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,4 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 307 (24,4 mg, 63%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 1346.20, [M/2+H]<sup>+</sup> 673.38.

### **Ví dụ 50: Điều chế hợp chất 309**



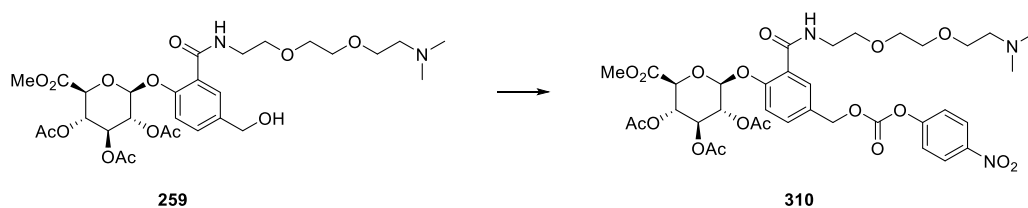
### Điều chế hợp chất trung gian 308

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 28 (59 mg, 0,049 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 260 (62 mg, 0,073 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,24 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1,3 mg, 0,009 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 308 (34 mg, 45%). EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+ 772.64$ .

### Điều chế hợp chất 309

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 308 (30 mg, 0,019 mmol) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (8,1 mg, 0,19 mmol) trong nước cất (0,3 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 309 (14 mg, 51%). EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+ 702.56$ .

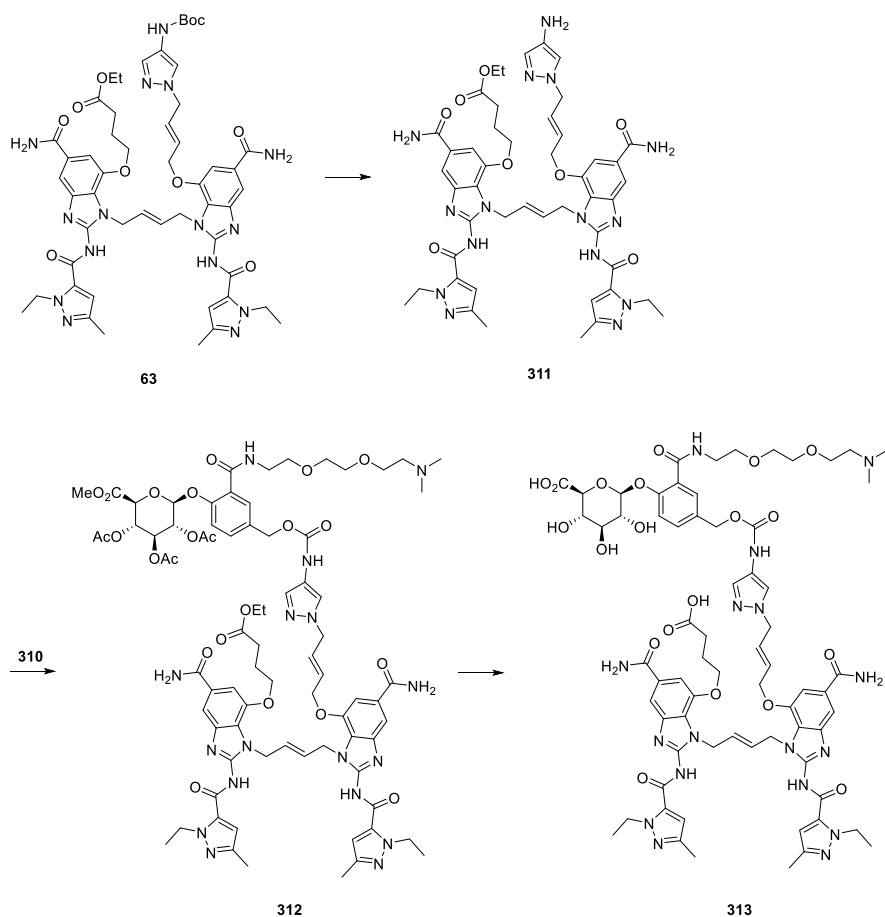
### Ví dụ điều chế 6: Điều chế hợp chất trung gian 310



### Điều chế hợp chất trung gian 310

Dung dịch Hợp chất trung gian 259 (300 mg, 0,47 mmol) trong dichloromethane (60 mL) được thêm triethylamine (0,13 mL, 0,93 mmol) và 4-nitrophenyl chloroformate (122 mg, 0,61 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lọc hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 310 (342 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 808.22$ .

### Ví dụ 51: Điều chế hợp chất 313



### Điều chế hợp chất trung gian 311

Dung dịch Hợp chất trung gian 63 (500 mg, 0,09 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (1 mL) dưới nitơ ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, dung dịch phản ứng được cô

đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 311 (286 mg, 47%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  958.99.

### **Điều chế hợp chất trung gian 312**

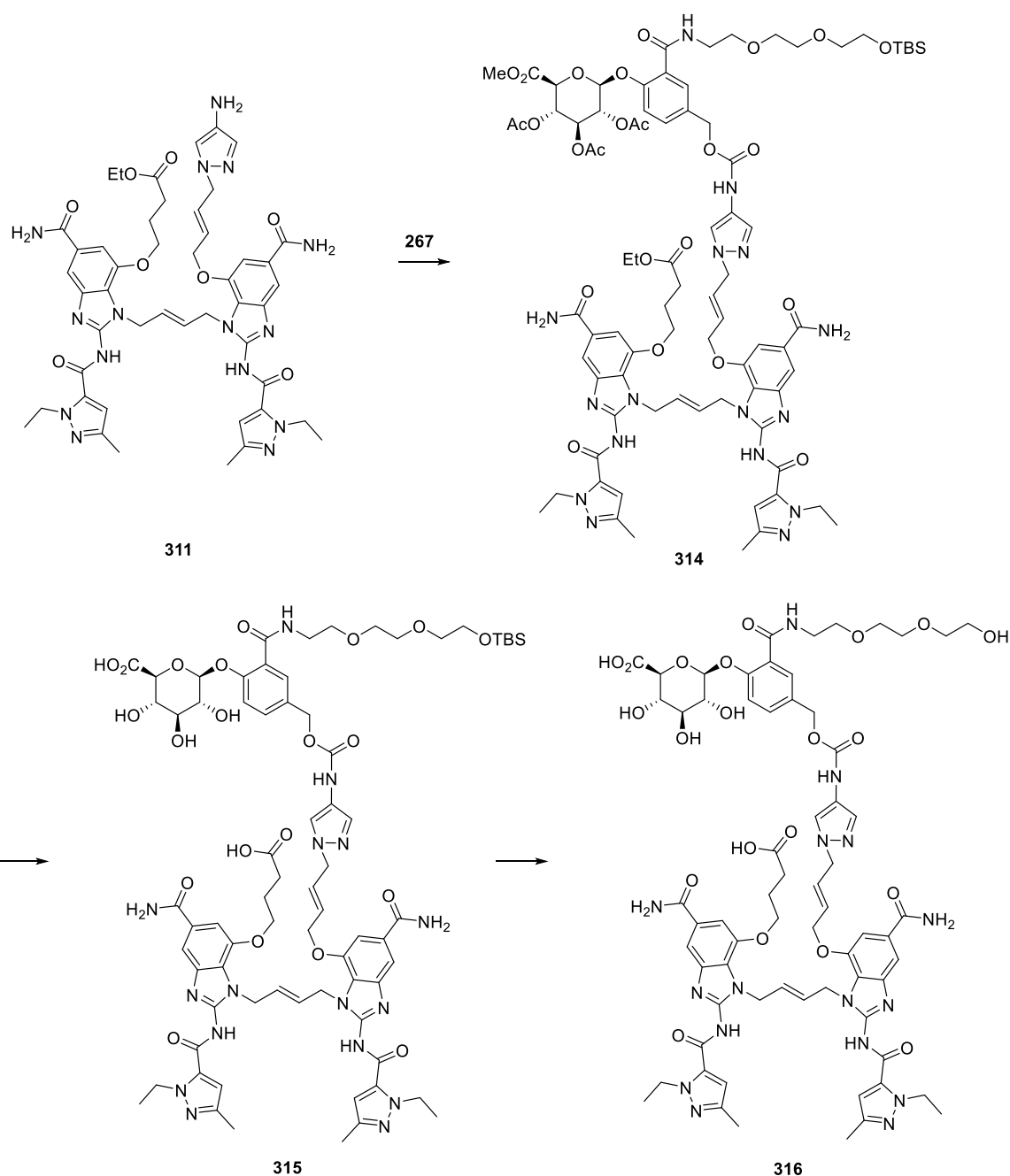
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 311 (286 mg, 0,22 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 310 (213 mg, 0,26 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,2 mL, 1,10 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 3 mg, 0,02 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 312 (294 mg, 68%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1626.61.

### **Điều chế hợp chất 313**

Dung dịch Hợp chất trung gian 312 (294 mg) trong tetrahydrofuran (1,5 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (93 mg, 2,24 mmol) trong nước cất (4 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 313 (115 mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.87 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J = 6.9, 1.3$  Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 6.57 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 5.94 – 5.60 (m, 4H), 5.09 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.96 (t,  $J = 15.4$  Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.77 (s, 4H), 4.56 (q,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 4.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.05 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.79 (dd,  $J = 5.7, 4.4$  Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.69 – 3.48 (m, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.18 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.84 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 6H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1459.85.

### **Ví dụ 52: Điều chế hợp chất 316**



### Điều chế hợp chất trung gian 314

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 311 (120 mg, 0,09 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 267 (104 mg, 0,11 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,1 mL, 0,59 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 314 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  857.39.

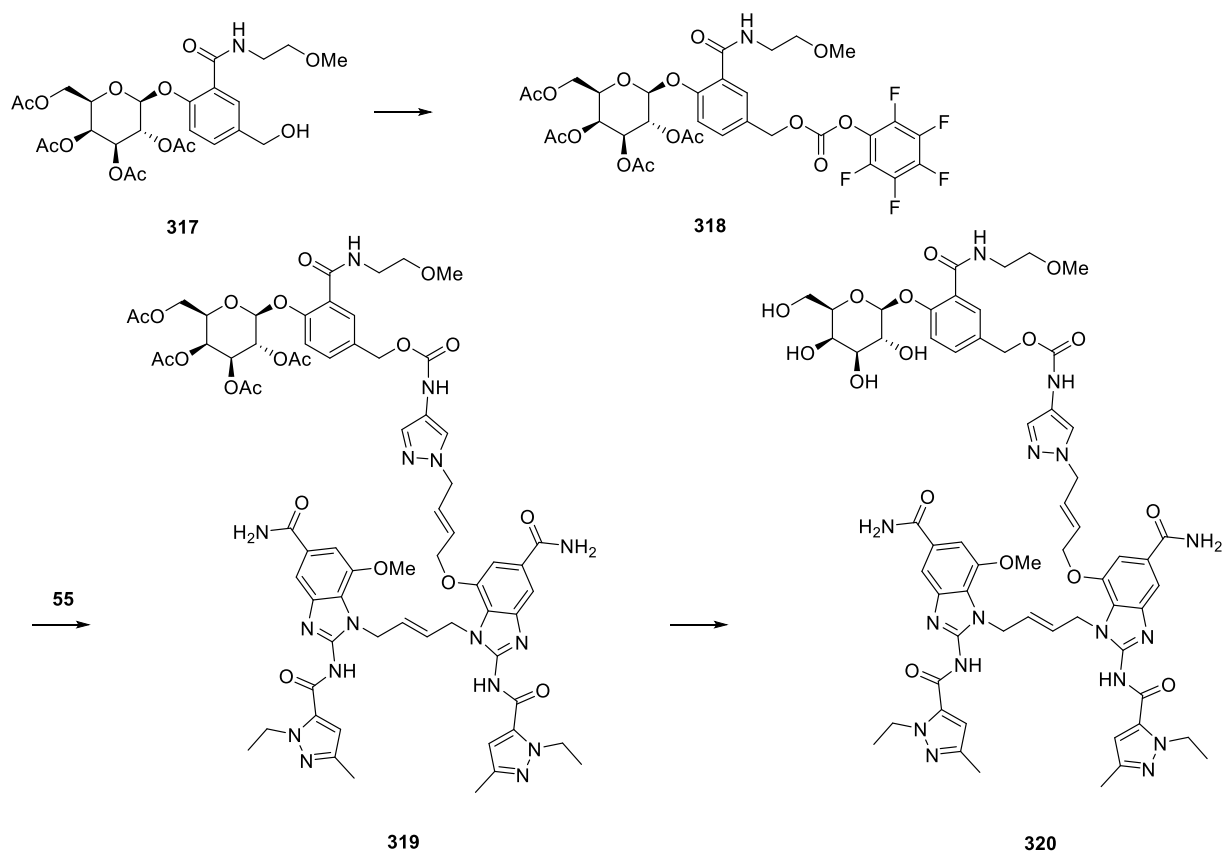
### Điều chế hợp chất trung gian 315

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 314 (139 mg, 0,08 mmol) trong tetrahydrofuran (1,3 mL) và metanol (1,3 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (17 mg, 0,41 mmol) trong nước cất (1,3 mL) ở  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 315 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^{+}$  773.34.

### Điều chế hợp chất 316

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 315 (121 mg, 0,08 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 316 (58,9 mg, 45%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  1431.89,  $[\text{M}/2+\text{H}]^{+}$  716.28.

### Ví dụ 53: Điều chế hợp chất 320



### Điều chế hợp chất trung gian 318

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 317 (1,6 g, 2,90 mmol, Hợp chất trung gian 317 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm vào bis(pentafluorophenyl)cacbonat (1,4 g, 3,48 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (1,03 ml, 5,80 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 318 (2,0 g, 90%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 765.89.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 319**

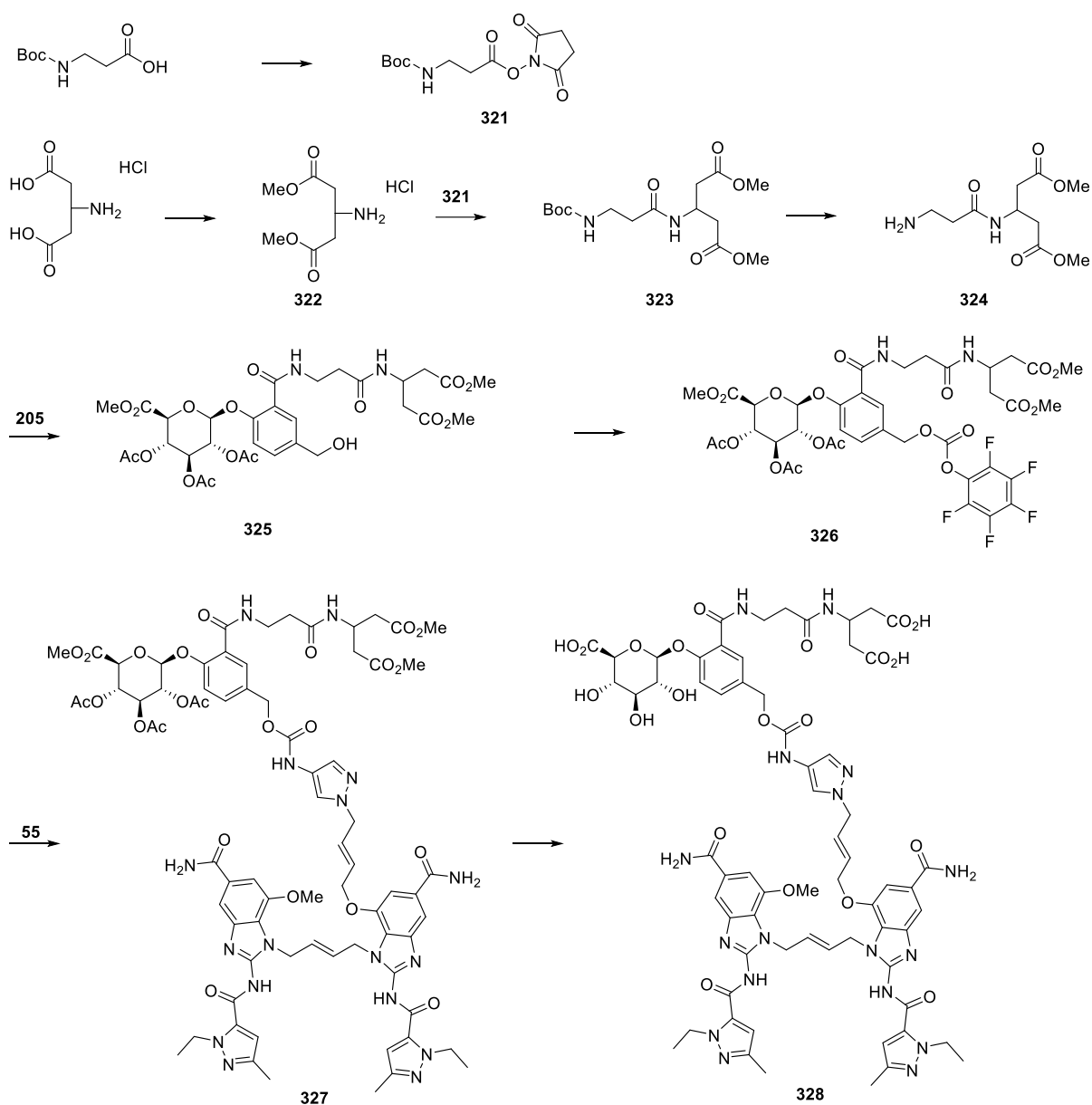
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 318 (25 mg, 0,021 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm Hợp chất trung gian 55 (17 mg, 0,022 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,104 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,8 mg, 0,006 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 319 (32 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS *m/z*: [M/2+H]<sup>+</sup> 1440.26.

#### **Điều chế hợp chất 320**

Dung dịch Hợp chất trung gian 320 (32 mg, Thô) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (9,3 mg, 9,33 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 320 (23 mg). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 1271.95.

#### **Ví dụ 54: Điều chế hợp chất 328**





### Điều chế hợp chất trung gian 321

Dung dịch axit 3- ((t-butylcarbonyl) amino) propanoic (500 mg, 2,64 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC · HCl, 760 mg, 3,96 mmol) và *N*-hydroxysuccinimide (423 mg, 3,96 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và sau đó rửa bằng dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri

sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 321 (806 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10 (s, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 322**

Dung dịch axit  $\beta$ -glutamic hydrochloride (1 g, 5,45 mmol) trong metanol (30 mL) được thêm thionyl clorua (2 mL, 27,23 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 322 (1,17 g, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  3.75 (s, 6H), 2.89 - 2.71 (m, 4H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 323**

Hợp chất trung gian 322 (493 mg, 2,82 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropylethylamine (1,47 mL, 8,45 mmol) và Hợp chất trung gian 321 (806 mg, 2,82 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và sau đó rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 323 (903 mg, 92%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (s, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.39 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 2.36 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 324**

Dung dịch Hợp chất trung gian 323 (903 mg, 2,61 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm hydro clorua (dung dịch 4M 1,4-dioxane. 5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 324 (845 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  247.22.

### **Điều chế hợp chất trung gian 325**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 205 (1,0 g, 2,06 mmol, Hợp chất trung gian 205 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong dichloromethane (20 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC · HCl, 415 mg, 2,27 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 306 mg, 2,27 mmol), Hợp chất trung gian 324 (700 mg, 2,48 mmol) và *N*-methyilmorpholine (0,68 mL, 6,19 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 325 (1,03 mg, 70%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 5.09 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 6H), 2.33 – 2.28 (m, 4H), 2.01 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 326**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 325 (1,03 g, 1,45 mmol) trong dichloromethane (30 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) cacbonat (627 mg, 1,59 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,38 mL, 2,17 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, dung dịch phản ứng pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 326 (92 mg, 39%). EI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 922.89.

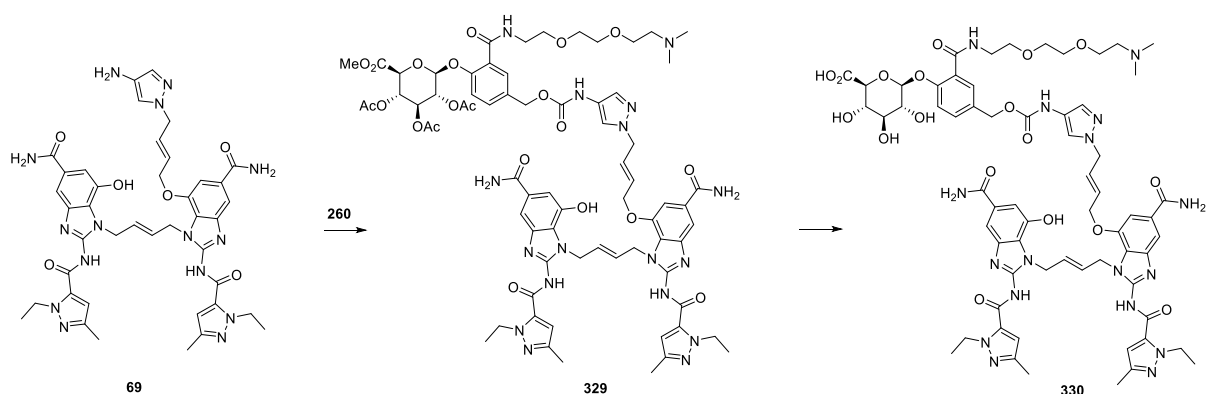
### **Điều chế hợp chất trung gian 327**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (50 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm Hợp chất trung gian 326 (40 mg, 0,04 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,21 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 327 (70 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1596.94.

### Điều chế hợp chất 328

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 327 (70 mg, Thô) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (34,7 mg, 0,83 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -45 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. và tập trung dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 328 (39 mg). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1428.89.

### Ví dụ 55: Điều chế hợp chất 330



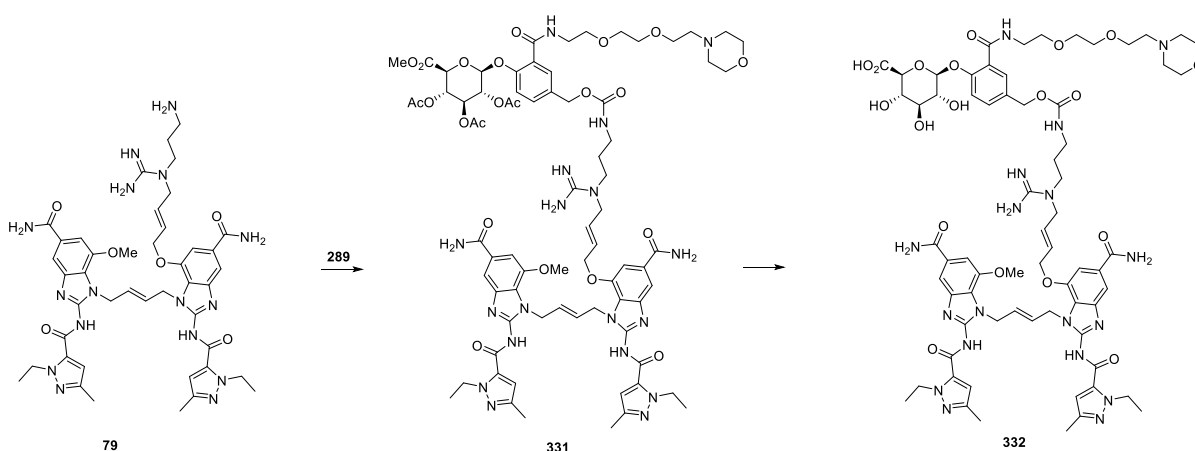
### Điều chế hợp chất trung gian 329

Dung dịch Hợp chất trung gian 69 (100 mg, 0,08 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 260 (82 mg, 0,40 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,08 mL, 0,42 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 2,0 mg, 0,02 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 329 (58 mg). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1513.05.

### Điều chế hợp chất 330

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 329 (58 mg, thô) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (6,4 mg, 0,15 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 330 (17 mg, 32%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1428.89.

### Ví dụ 56: Điều chế hợp chất 332



### Điều chế hợp chất trung gian 331

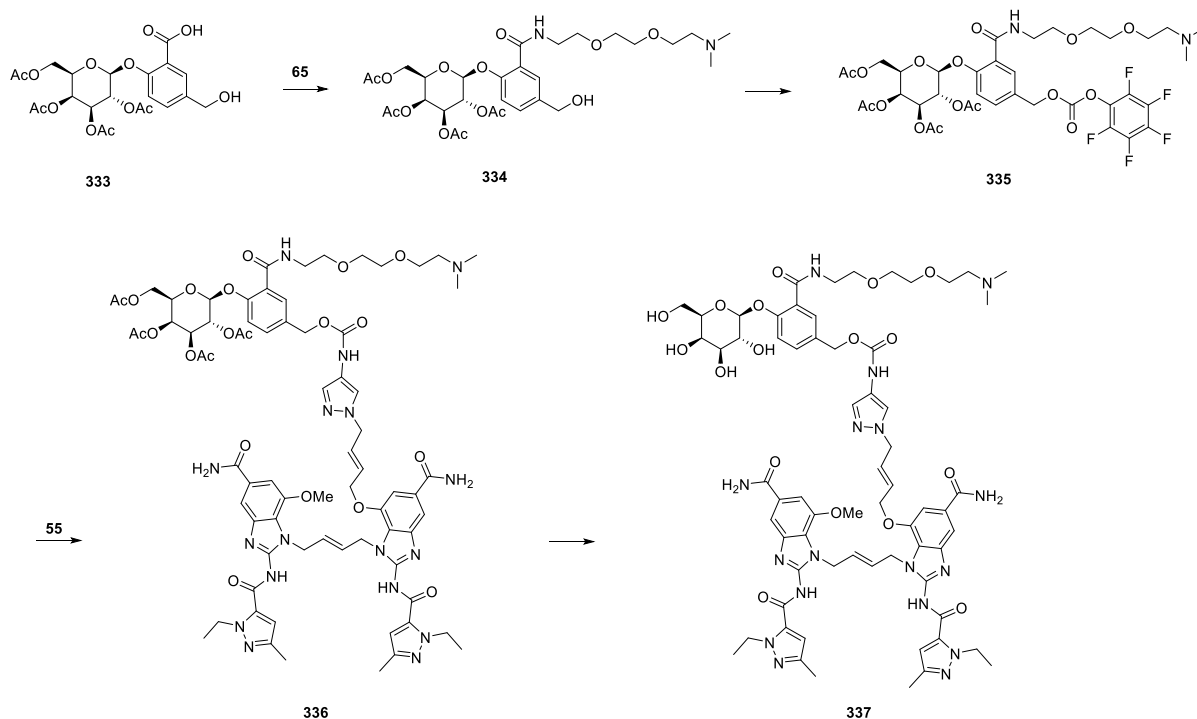
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 79 (35 mg, 0,028 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 289 (25 mg, 0,028 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,142 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 331 (45 mg, Thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1601.84.

### Điều chế hợp chất 332

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 331 (45 mg, Thô) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (12 mg, 0,28 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-

5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 332 (32 mg). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1461.96.

### Ví dụ 57: Điều chế hợp chất 337



### Điều chế hợp chất trung gian 334

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 333 (300 mg, 0,60 mmol, Hợp chất trung gian 333 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N, N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào *N, N, N', N'*-TETRAMETHYL-O- (1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 297 mg, 0,78 mmol), Hợp chất trung gian 65 (127 mg, 0,72 mmol) và *N, N'*-diisopropylethylamine (0,20 mL, 1,20 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 334 (190 mg, 48%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  657.14.

### Điều chế hợp chất trung gian 335

Dung dịch Hợp chất trung gian 334 (57 mg, 0,09 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)cacbonat (34 mg, 0,09 mmol) và *N, N*-diisopropylethylamine (0,01 mL, 0,26 mmol) ở 0 °C dưới nitơ.

Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, để có được Hợp chất trung gian 335 (thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  867.76.

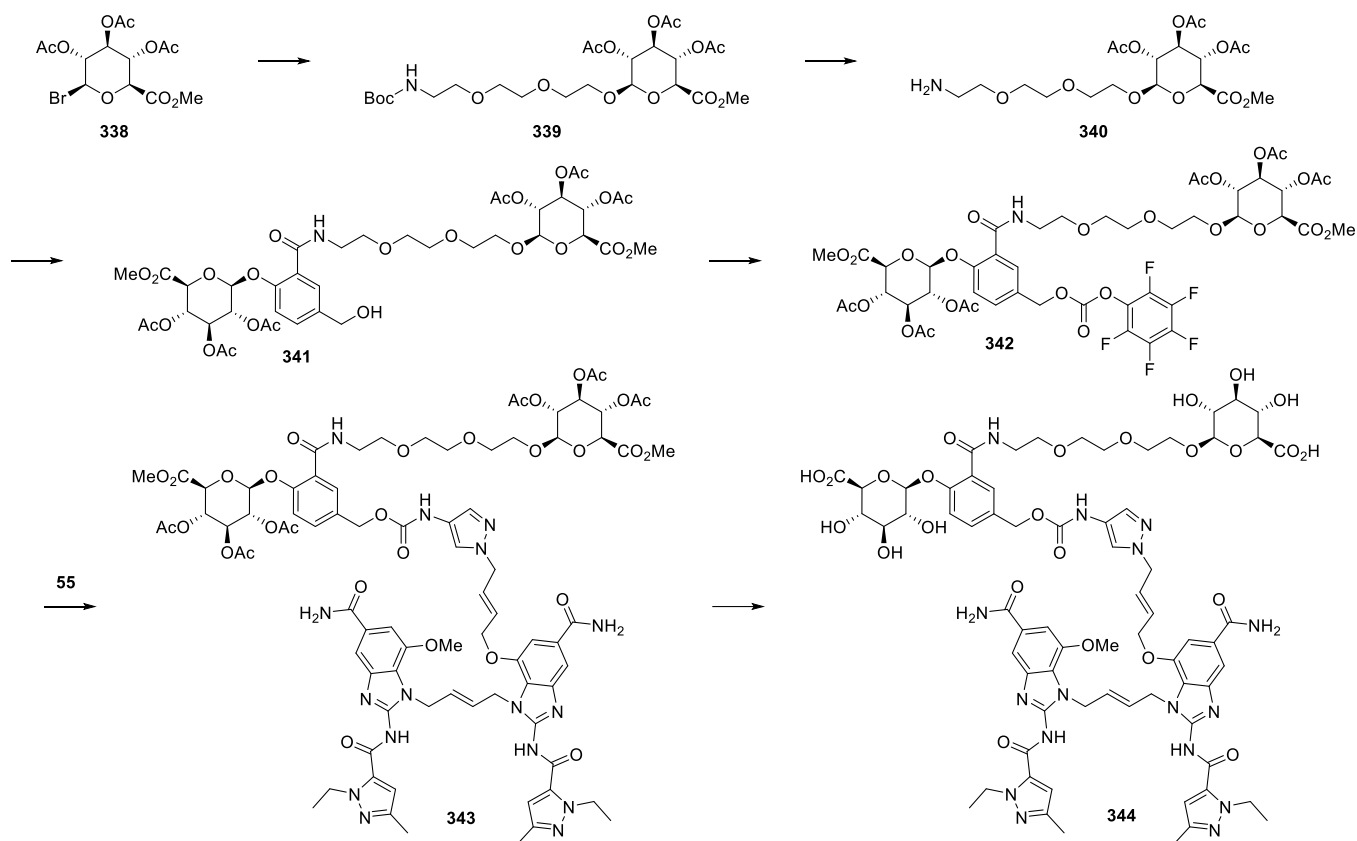
#### **Điều chế hợp chất trung gian 336**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 335 (50 mg, 0,06 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm Hợp chất trung gian 55 (60 mg, 0,07 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,03 mL, 0,17 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1,6 mg, 0,01 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 336 (36 mg, 40%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1450.92.

#### **Điều chế hợp chất 337**

Dung dịch Hợp chất trung gian 336 (36 mg, Thô) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (10 mg, 0,24 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 337 (10 mg, 30%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1372.04.

#### **Ví dụ 58: Điều chế hợp chất 344**



### Điều chế hợp chất trung gian 339

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 338 (300 mg, 0,755 mmol, Hợp chất trung gian 338 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong dichloromethane (5 mL) được thêm vào Rây phân tử (500 mg), t-butyl (2- (2- (2-hydroxyethoxy) ethoxy) ethyl) carbamate (226 mg, 0,91 mmol) và trifluoromethanesulfonate (233 mg, 0,91 mmol) ở 0 ° C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 339 (150 mg, 35%). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 566.19.

### Điều chế hợp chất trung gian 340

Dung dịch Hợp chất trung gian 339 (150 mg, 0,265 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,1 mL) ở 0 °C dưới nitơ.



Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 340 (153 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  466.19.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 341**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 338 (154 mg, 0,32 mmol, Hợp chất trung gian 338 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N, N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC · HCl, 53,38 mg, 0,28 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 39,4 mg, 0,29 mmol), Hợp chất trung gian 185 (153 mg) và *N*-methylemorpholine (0,07 mL, 0,66 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 341 (139 mg, 56%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  932.01.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 342**

Dung dịch Hợp chất trung gian 341 (130 mg, 0,14 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) cacbonat (66 mg, 1,17 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (0,07 mL, 0,42 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 342 (159 mg, 99%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1141.92.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 343**

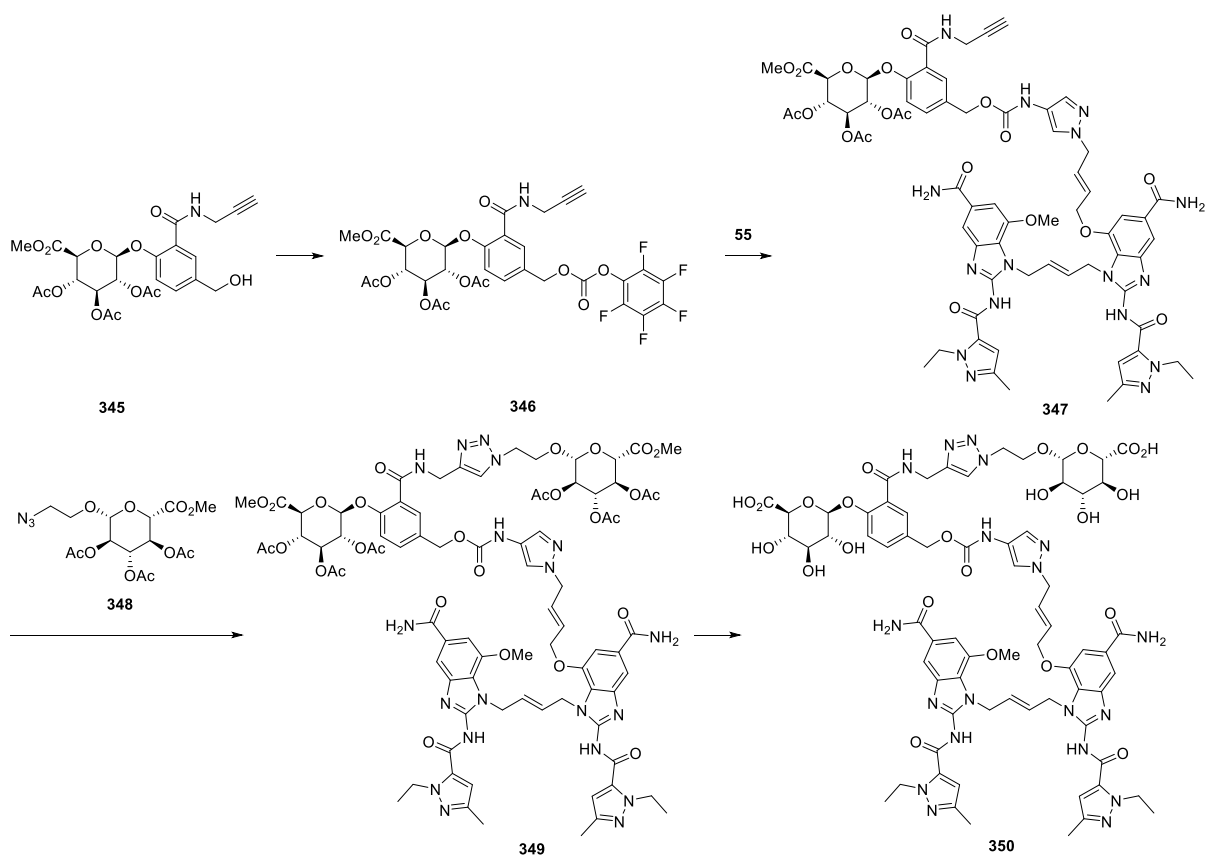
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 55 (184 mg, 0,15 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 187 (159 mg, 0,14 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,12 mL, 0,7 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau

khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 343 (90 mg, 36%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 908.59$ .

### Điều chế hợp chất 344

Dung dịch Hợp chất trung gian 341 (90 mg, 0,05 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (20,8 mg, 0,5 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-70^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 344 (13,8 mg, 18%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 1535.25$ .

### Ví dụ 59: Điều chế hợp chất 350



### Điều chế hợp chất trung gian 346

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 345 (2 g, 3,84 mmol) trong dichloromethane (20 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) cacbonat (1,65 g, 4,99 mmol) và *N,N*-diisopropylethylamine (2 mL, 11,51 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 346 (2 g, 71%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.22 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.64 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 3.54 (q, J = 5.1 Hz, 10H), 2.06 – 1.96 (m, 10H). EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 731.84.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 347**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (108 mg, 0,09 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm Hợp chất trung gian 346 (26,2 mg, 0,03 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,13 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 347 (128 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 1405.24.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 349**

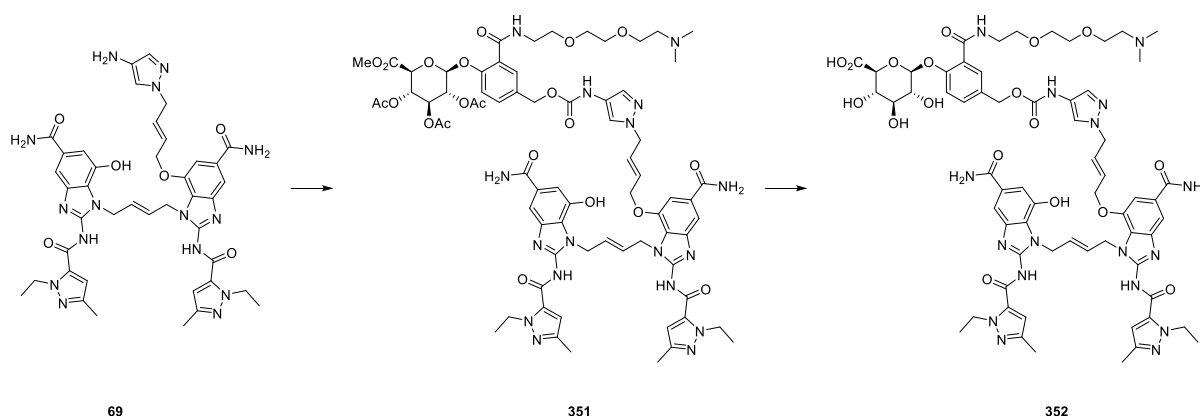
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 347 (124 mg, 0,091 mmol) trong ethanol (2 mL), dichloromethane và nước cất (2 mL) được thêm vào Hợp chất trung gian 348 (37 mg, 0,091 mmol), Hợp chất trung gian 348 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế của Hoa Kỳ No. US 2010-

0323973 A1), Tirs (3-hydroxypropyltriazolymethyl) amine (THPTA, 4,7 mg, 0,04 mmol), Đồng (II.) sulfat pentahydrate (18,2 mg, 0,073 mmol) và axit ascorbic (24,1 mg, 0,136 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, trung gian để có hợp chất 349 (164 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1808.89.

### Điều chế hợp chất 350

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 349 (164 mg, 0,09 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (17 mg, 0,41 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -70 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 350 (16 mg, 11%). EI-MS m/z:  $[M/2+H]^+$  1529.044.

### Ví dụ 60: Điều chế hợp chất 352



### Điều chế hợp chất trung gian 351

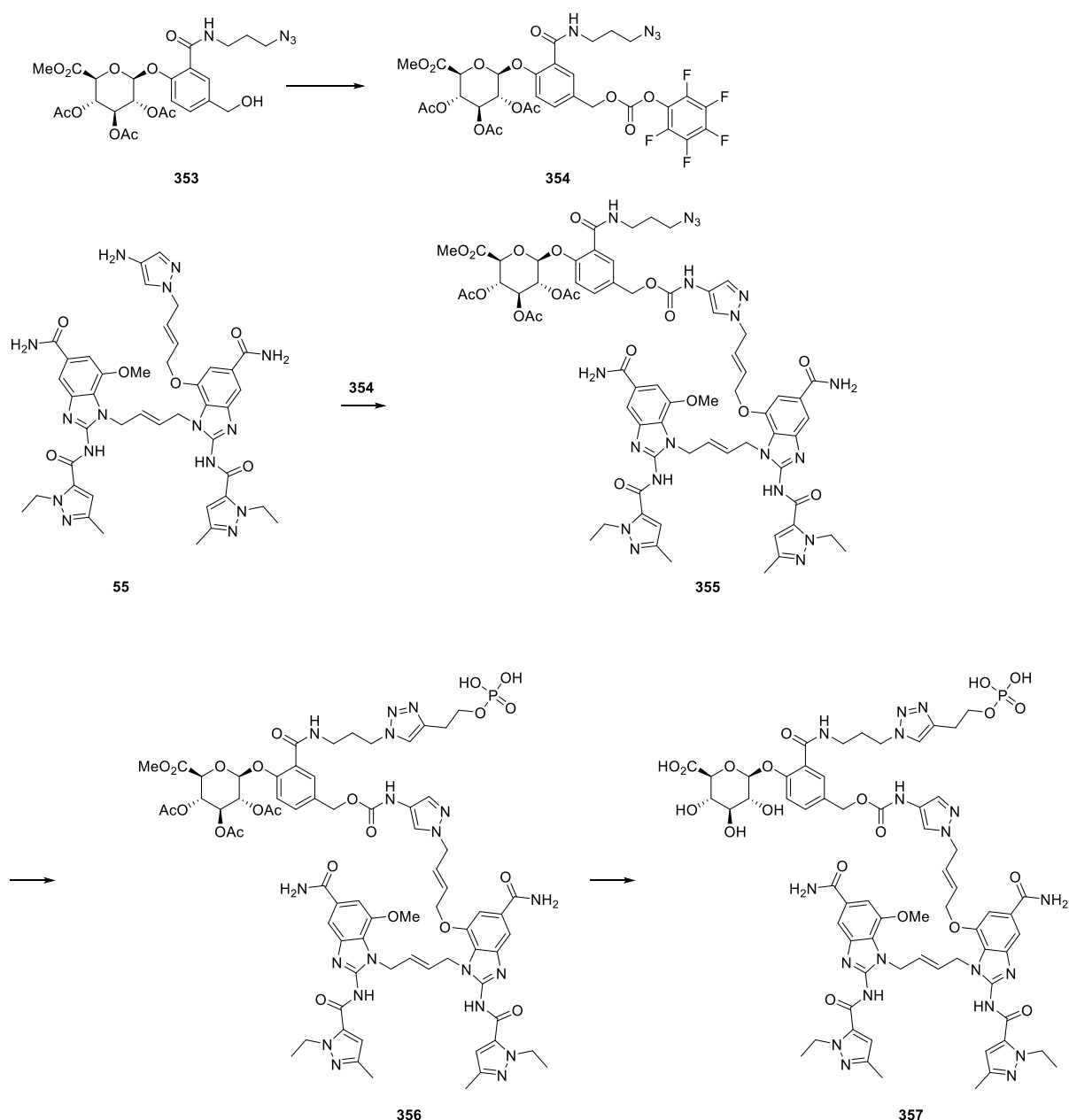
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 69 (100 mg, 0,08 mmol) và Hợp chất trung gian 310 (82 mg, 0,10 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 2 mg, 0,02 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,08 mL, 0,42 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ dưới nitơ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp

suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 351 (58 mg). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1513.05.

### **Điều chế hợp chất 352**

Dung dịch Hợp chất trung gian 351 (58 mg) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (38 mg, 0,91 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -70 °C. Sau khi khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 352 (17 mg, 2 bước 15%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1372.54.

### **Ví dụ 61: Điều chế hợp chất 357**



### Điều chế hợp chất trung gian 354

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 353 (300 mg, 0,52 mmol, Hợp chất trung gian 353 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong dichloromethane (10 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)carbonate (417 mg, 1,06 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,27 mL, 1,58 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (30 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất

giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 354 (402 mg, 97%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  777.54.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 355**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (100 mg, 0,11 mmol) và Hợp chất trung gian 354 (108 mg, 0,08 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,06 mL, 0,35 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (30 mL) và nước cất (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 355 (128 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1450.47.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 356**

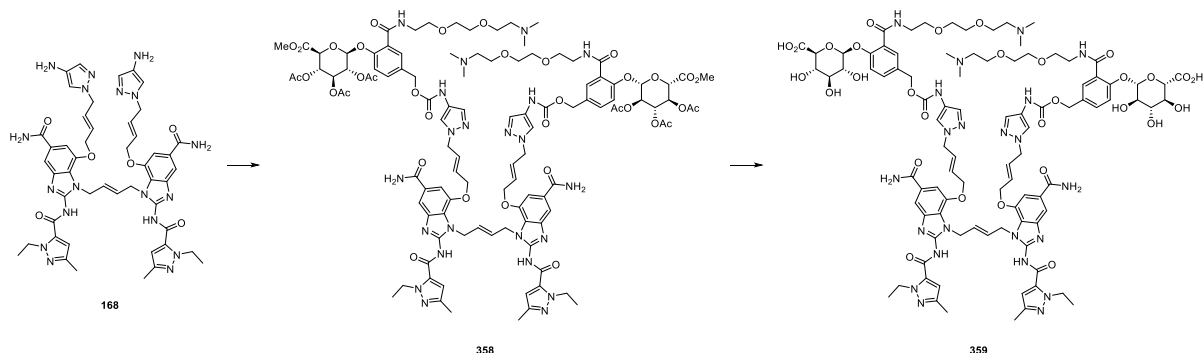
Đối với dung dịch hợp chất trung gian 355 (64 mg) và but-3-yn-1-yl dihydrogen phosphate (299 mg, 1,10 mmol) trong etanol (2 mL), dichloromethane (2 mL) và nước cất (2 mL) được thêm vào tris (3-hydroxypropyltriazolylmethyl) amine (THPTA, 4,4 mg, 0,02 mmol), đồng (II) sulfat pentahydrate (18,2 mg, 0,073 mmol) và natri ascorbate (3,5 mg, 0,02) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan. Sau khi lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 356 (72 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1601.37.

#### **Điều chế hợp chất 357**

Dung dịch Hợp chất trung gian 356 (72 mg) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (70,8 mg, 0,49 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -45 °C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung

dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 357 (10 mg). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1461.43.

### Ví dụ 62: Điều chế hợp chất 359



### Điều chế hợp chất trung gian 358

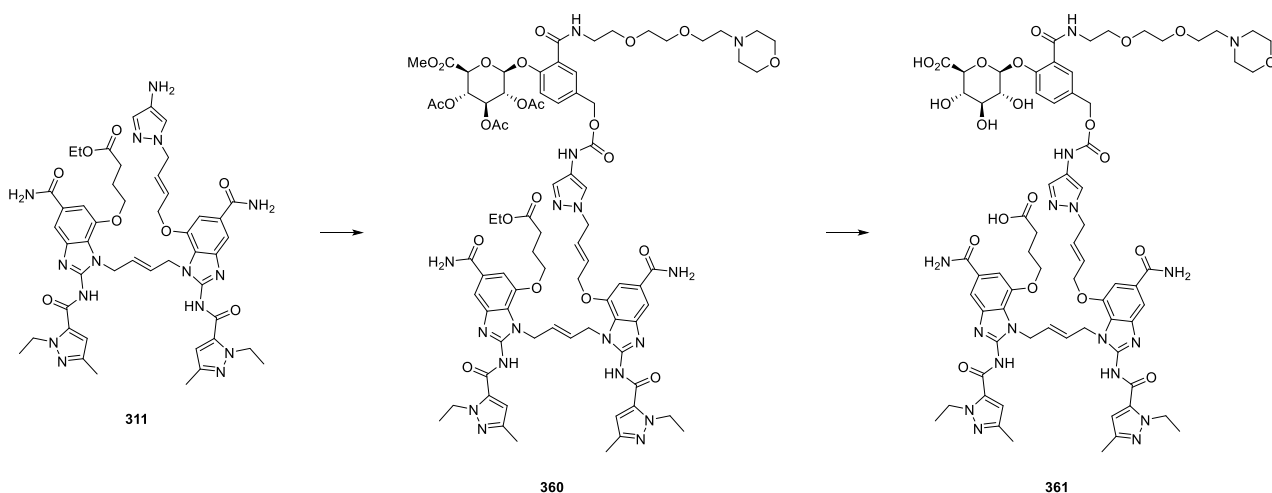
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 168 (100 mg, 0,08 mmol) và Hợp chất trung gian 310 (152 mg, 0,19 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 4 mg, 0,03 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,07 mL, 0,38 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất trung gian 358 (168 mg, 80%). EI-MS  $m/z$ :  $[1 / 2M+H]^+$  1158.97,  $[1 / 3M+H]^+$  772.95.

### Điều chế hợp chất 359

Đôi với dung dịch Hợp chất trung gian 358 (168 mg, 0,073 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (2 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (92 mg, 2,18 mmol) trong nước cất (3 mL) ở -70 °C. Sau khi khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 359 (22 mg, 15%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  2036.20,  $[1 / 2M+H]^+$  1018.64.

### Ví dụ 63: Điều chế hợp chất 361





### Điều chế hợp chất trung gian 360

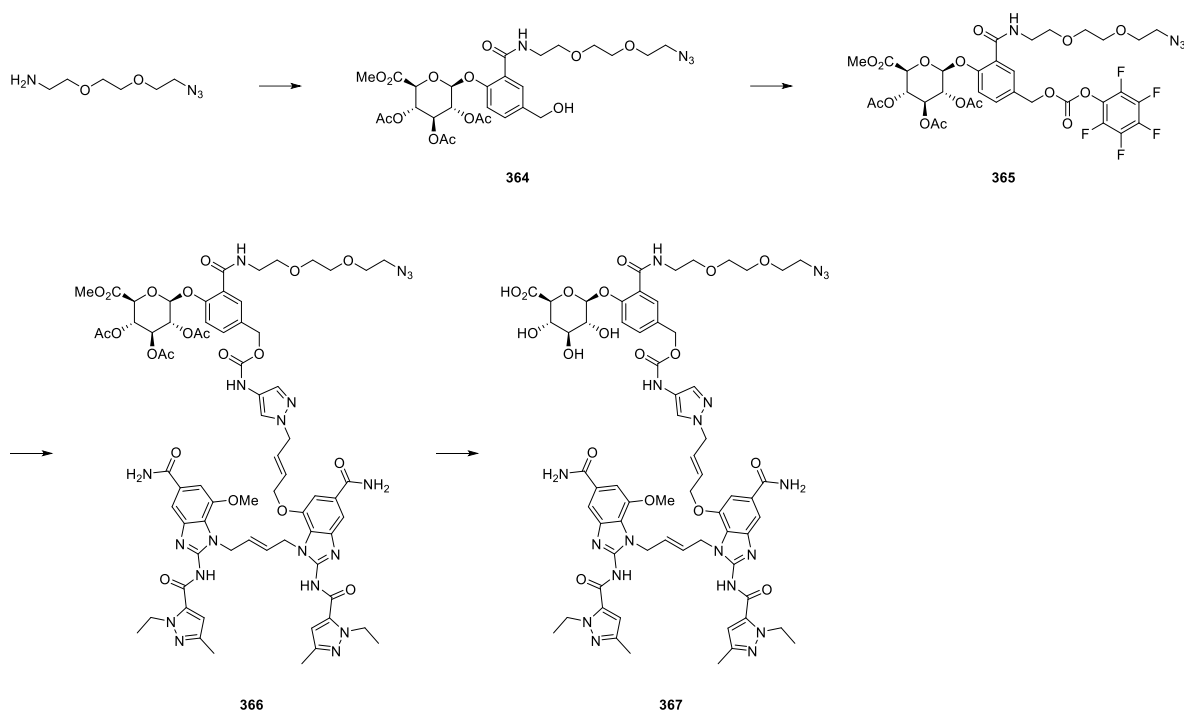
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 311 (45 mg, 0,034 mmol) và Hợp chất trung gian 289 (31 mg, 0,034 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,14 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 360 (51 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1668.24.

### Điều chế hợp chất 361

Dung dịch Hợp chất trung gian 360 (51 mg) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (12 mg, 0,28 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -70 °C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để có được Hợp chất 361 (22 mg, 15%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1500.26.

### Ví dụ 64: Điều chế hợp chất 363





### Điều chế hợp chất trung gian 364

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 205 (350 mg, 0,72 mmol, Hợp chất trung gian 205 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N, N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC · HCl, 411 mg, 1,08 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 140 mg, 1,08 mmol), 2- (2- (2-azidoethoxy) ethoxy) ethanamine (151 mg, 0,86 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,23 mL, 2,16 mmol) ở 0 ° C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 364 (250 mg, 54%).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,40 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,20 (m, 1H). 3,74 (m, 13H), 3,57 (m, 4H), 3,37 (m, 3H), 2,95 (s, 4H), 2,89 (s, 4H), 2,07 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  762.17.

### Điều chế hợp chất trung gian 365

Dung dịch Hợp chất trung gian 364 (250 mg, 0,39 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) carbonate (307 mg, 0,78 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,2 mL, 1,17 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 365 (230 mg, 69%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  851.25.

### Điều chế hợp chất trung gian 366

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (223 mg, 0,26 mmol) và Hợp chất trung gian 365 (150 mg, 0,17 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 2,3 mg, 0,017 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,12 mL, 0,69 mmol) ở °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 366 (240 mg, 90%). EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  763.14

### Điều chế hợp chất 367

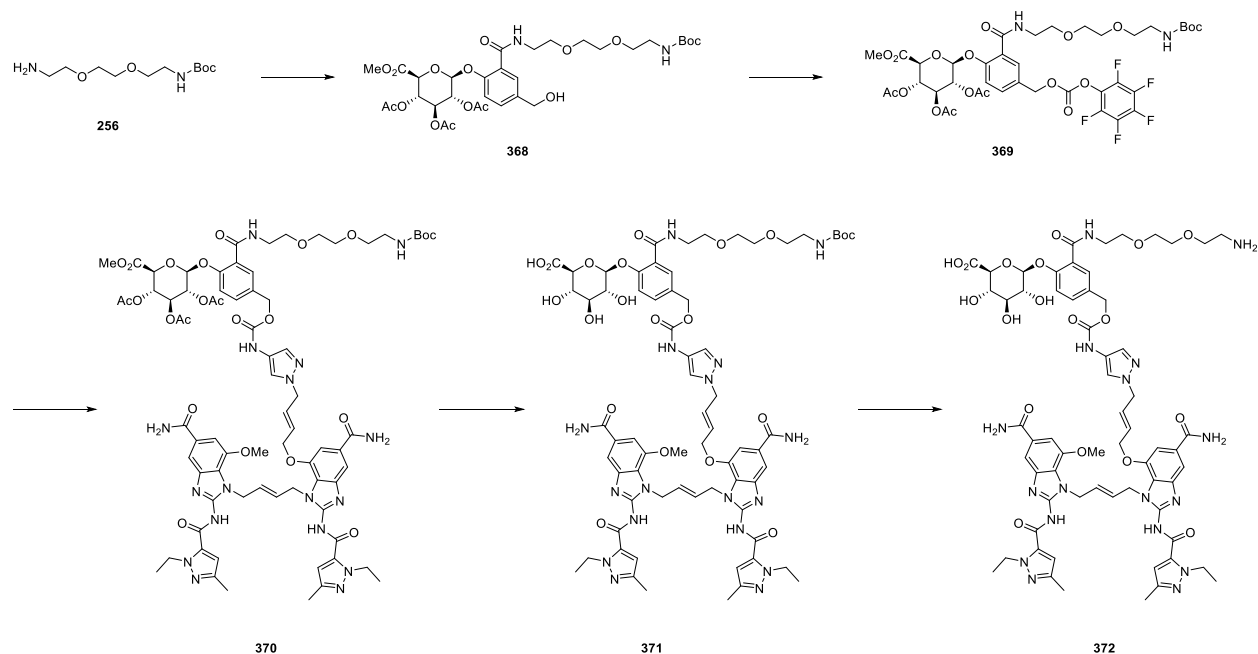
Dung dịch Hợp chất trung gian 366 (210 mg, 0,13 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (26 mg, 0,61 mmol) trong nước cất (2 mL) ở -50 °C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 367 (80 mg, 41%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.20 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.92 (m, 1H), 5.79 (m, 2H), 5.69 (m, 2H), 5.42 (m, 2H), 5.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 4,90 (m, 4H), 3,97 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H),

3,69 (s, 3H). 3,61 (m, 8H), 2,68 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,09 (m, 6H), 1,27 (m, 8H).

EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+ 693.12$ .

### Ví dụ 66: Điều chế hợp chất 372



### Điều chế hợp chất trung gian 368

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 205 (169 mg, 0,68 mmol, Hợp chất trung gian 205 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC · HCl, 178 mg, 0,92 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 125 mg, 0,92 mmol), Hợp chất trung gian 256 (300 mg, 0,61 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,2 mL, 1,85 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 368 (390 mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H),

5.77-5.70 (m, 1H), 5.49 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 9.7, 7.9$  Hz, 2H), 5.07 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.59-3.48 (m, 6H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.06 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 9H), 1.37 (s, 10H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  715.44.

### **Điều chế hợp chất trung gian 369**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 368 (150 mg, 0,20 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm bis(pentafluorophenyl)carbonat (124 mg, 0,31 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,1 mL, 0,62 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 369 (180 mg, 92%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.98 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.84-5.73 (m, 3H), 5.49 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.22 (dd,  $J = 9.7, 7.8$  Hz, 1H), 5.08 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (dt,  $J = 10.8, 5.4$  Hz, 6H), 3.39 (q,  $J = 5.9$  Hz, 6H), 3.06 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.69–2.65 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  925.42.

### **Điều chế hợp chất trung gian 370**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 55 (70 mg, 0,08 mmol) và Hợp chất trung gian 369 (90 mg, 0,10 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1,1 mg, 0,01 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,07 mL, 0,40 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 370 (120 mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,82 (s, 2H), 9,49 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 7,92 (s, 3H), 7,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 3H), 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,4$  Hz, 4H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,50 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 5,85-5,63 (m, 4H), 5,48 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,21 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 3H), 4,89 (d,  $J = 10,2$  Hz, 3H), 4,72 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 4,52 (t,  $J = 8,5$  Hz, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,62 (s, 7H), 3,56-3,47 (m, 5H), 3,20-3,11 (m, 6H), 3,05 (d,  $J = 6,0$  Hz, 5H), 2,09 (d,  $J = 3,8$  Hz, 4H), 2,05-1,98 (m, 6H), 1,36 (s, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 801.00$ .

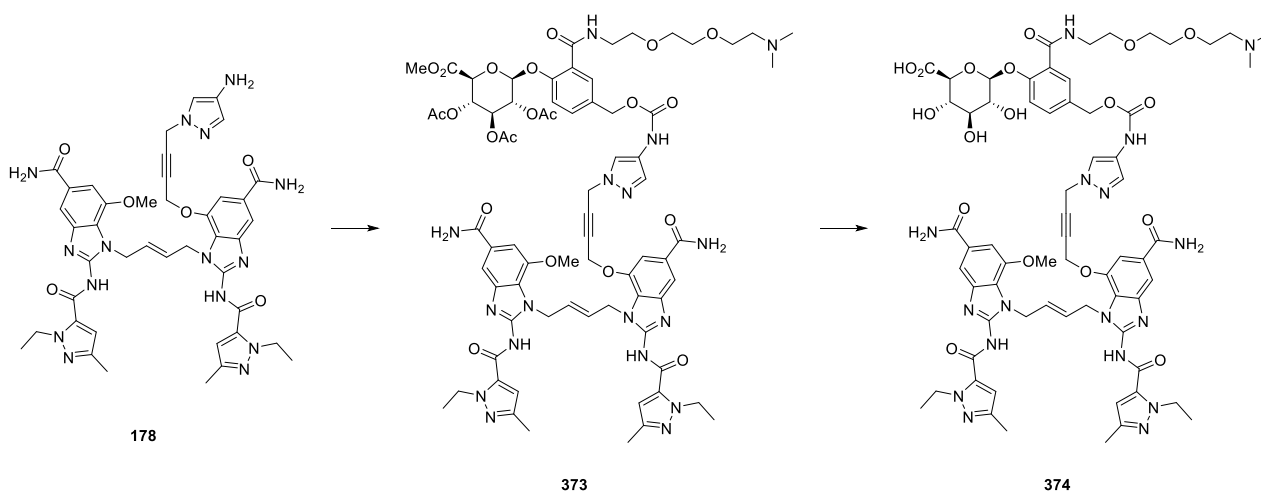
#### **Điều chế hợp chất trung gian 371**

Đổi với dung dịch Hợp chất trung gian 370 (120 mg, 0,075 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (12 mg, 0,30 mmol) trong nước cất (2 mL) ở  $-50^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy trong 3 giờ ở  $0^\circ\text{C}$ , hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 371 (80 mg, 73%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 730.32$ .

#### **Điều chế hợp chất 372**

Dung dịch trung gian 371 (80 mg, 0,075 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,45 mL) ở  $0^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ dưới nitơ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược để tạo ra Hợp chất 372 (90 mg, 96%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 680.30$ .

#### **Ví dụ 67: Điều chế hợp chất 374**



### Điều chế hợp chất trung gian 373

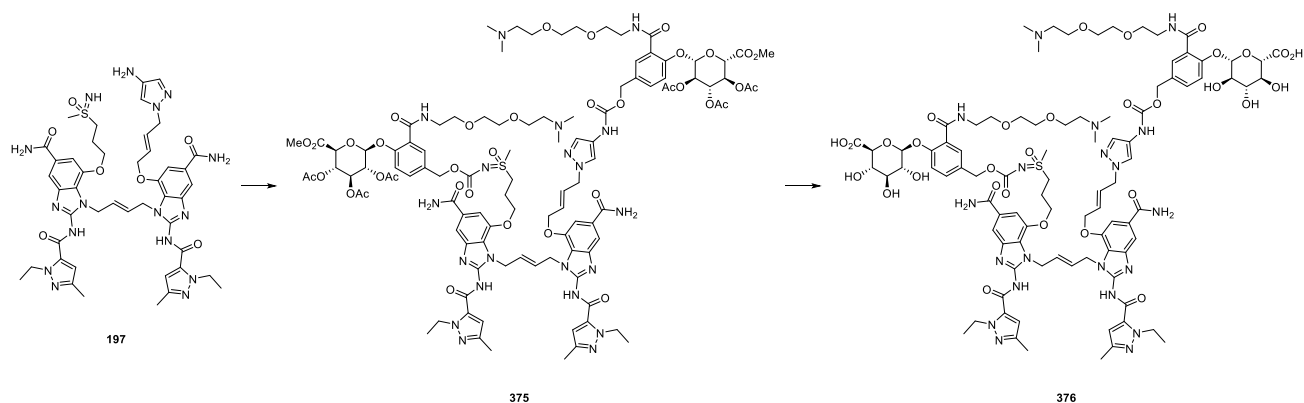
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 259 (38 mg, 0,06 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,13 mmol) và triphosgene (8 mg, 0,03 mmol) ở  $-70^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở  $-70^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ, dung dịch phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 178 (40 mg, 0,03 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,023 mL, 0,17 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) ở  $-70^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 373 (60 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  1524.75.

### Điều chế hợp chất 374

Dung dịch Hợp chất trung gian 373 (60 mg) trong tetrahydrofuran (0,4 mL) và metanol (0,2 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (20 mg, 0,49 mmol) trong nước cất (1,2 mL) ở  $-70^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy trong 6 giờ ở  $0^{\circ}\text{C}$ , hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 374 (22 mg, 39%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  1384.70,  $[1/2\text{M}+\text{H}]^{+}$  693.18.

### Ví dụ 68: Điều chế hợp chất 376





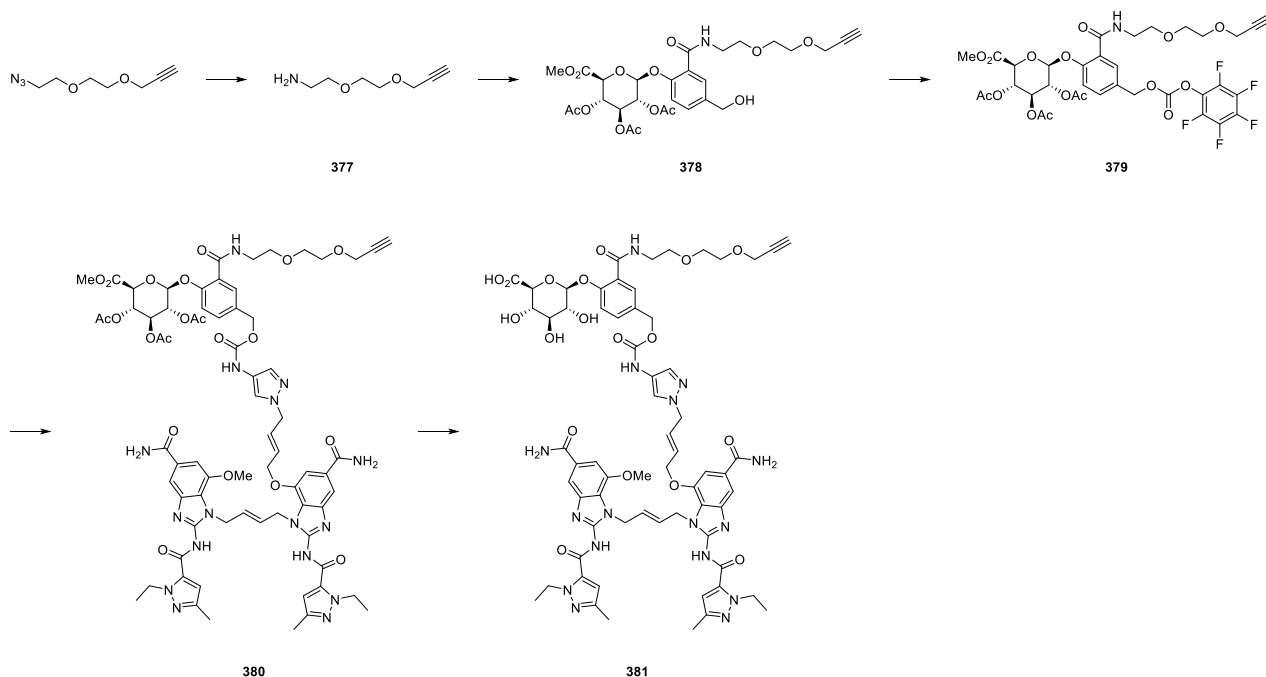
### Điều chế hợp chất trung gian 375

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 259 (30 mg, 0,045 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,01 mL, 0,08 mmol) và triphosgene 5 mg, 0,017 mmol) ở  $-70^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở  $-70^{\circ}\text{C}$ , dung dịch phản ứng được thêm Hợp chất trung gian 197 (15 mg, 0,011 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,008 mL, 0,056 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) ở  $-70^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới nitơ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 375 (40 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[1/2\text{M}+\text{H}]^{+}$  1151.05,  $[1/3\text{M}+\text{H}]^{+}$  767.81.

### Điều chế hợp chất 376

Đôi với dung dịch Hợp chất trung gian 375 (40 mg) trong tetrahydrofuran (0,4 mL) và metanol (0,2 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (14 mg, 0,33 mmol) trong nước cất (1,2 mL) ở  $-70^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy trong 6 giờ ở  $0^{\circ}\text{C}$ , hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 376 (5 mg, 19%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  2020.33,  $[1/2\text{M}+\text{H}]^{+}$  1011.01,  $[1/3\text{M}+\text{H}]^{+}$  674.39.

### Ví dụ 69: Điều chế hợp chất 381



### Điều chế hợp chất trung gian 377

Đối với dung dịch 3- (2- (2-azidoethoxy) ethoxy) prop-1-yne (260 mg, 1,53 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) được thêm triphenylphosphine (443 mg, 1,68 mmol) và nước cất (0,27 mL, 15,3 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng được trào ngược trong 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 377 (160 mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22 (s, 2H), 4,14-3,93 (m, 4H), 3,66-3,59 (m, 2H), 2,95-3,93 (m, 2H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  144.28.

### Điều chế hợp chất trung gian 378

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 205 (141 mg, 0,99 mmol, Hợp chất trung gian 205 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2018 / 182341 A1) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm vào *N*- (3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC  $\cdot$  HCl, 189 mg, 0,99 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 133 mg, 0,99 mmol), Hợp chất trung gian 377 (320 mg, 0,66 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,21 mL, 1,98 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat

(50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 378 (330 mg, 81%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.89 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.78-5.70 (m, 2H), 5.49 (t,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 5.20 (dd,  $J = 9.7, 7.9$  Hz, 3H), 5.07 (t,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 4.73 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 4H), 3.63 (s, 5H), 3.58 (s, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 12H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ .610.34$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 379**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 378 (110 mg, 0,18 mmol) trong dichloromethane (3 mL) được thêm bis (pentafluorophenyl) carbonate (71 mg, 0,18 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,1 mL, 0,62 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL  $\times$  2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 379 (140 mg, 94%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 820.34$ .

### **Điều chế hợp chất trung gian 380**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 55 (44 mg, 0,05 mmol) và Hợp chất trung gian 379 (50 mg, 0,04 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,036 mL, 0,20 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 380 (62 mg, 99%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 747.67$ .

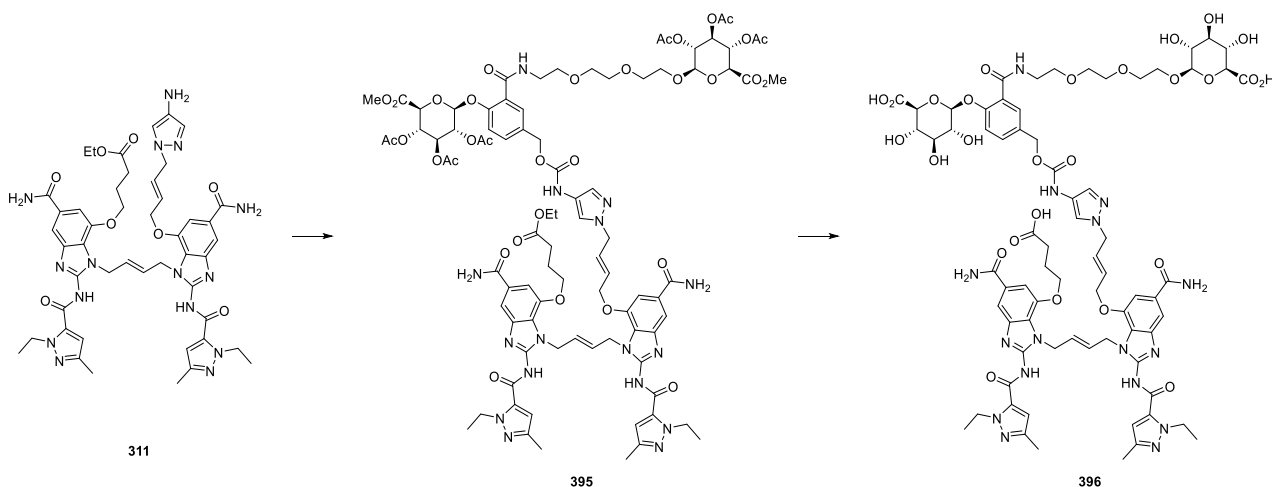
### **Điều chế hợp chất 381**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 380 (60 mg, 0,04 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit

monohydrate (7,5 mg, 0,18 mmol) trong nước cất (2 mL) ở -50 °C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 381 (40 mg, 73%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.13 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (d,  $J = 10.7$  Hz, 3H), 4.53 (d,  $J = 9.5$  Hz, 5H), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.67 (p,  $J = 1.9$  Hz, 4H), 2.33 (p,  $J = 1,9$  Hz, 3H), 2,09 (d,  $J = 3,8$  Hz, 5H), 1,91 (s, 1H), 1,25 (q,  $J = 6,8$  Hz, 5H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 677.68$ .

### Ví dụ 70: Điều chế hợp chất 396



### Điều chế hợp chất trung gian 395

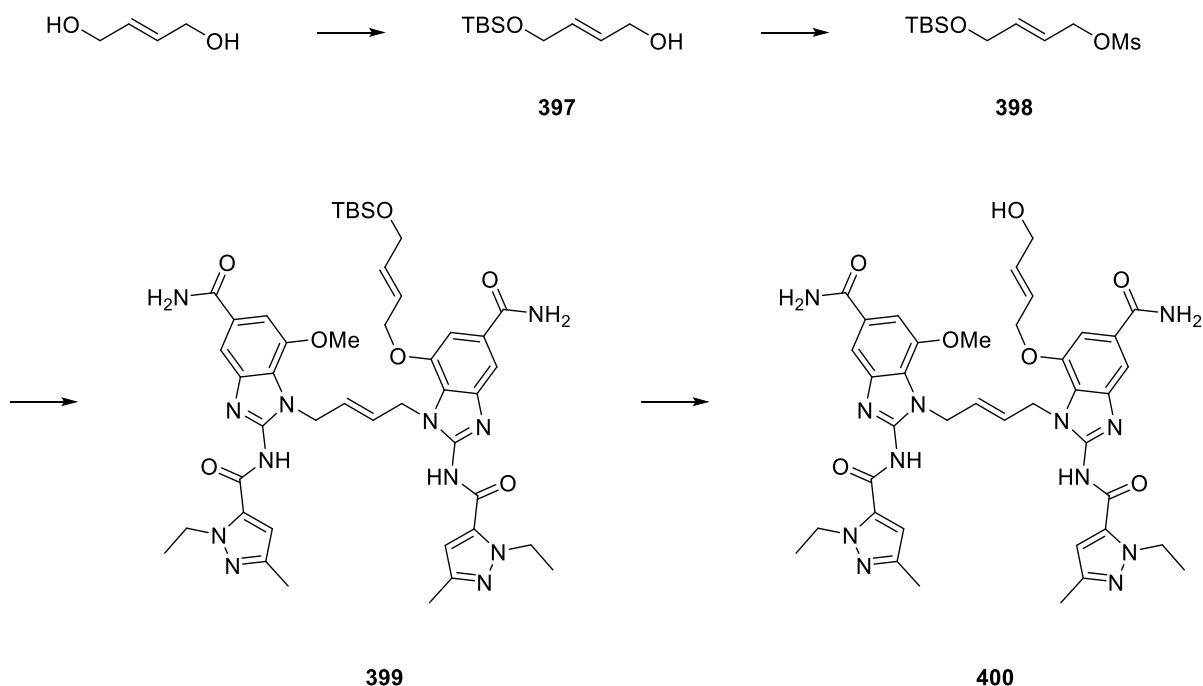
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 311 (150 mg, 0,16 mmol) và Hợp chất trung gian 343 (150 mg, 0,13 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (5 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 3,6 mg, 0,026 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,11 mL, 0,65 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL $\times$ 2). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu

được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 395 (274 mg, 98%). EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+ 958.92$ .

### Điều chế hợp chất 396

Dung dịch Hợp chất trung gian 395 (274 mg, 0,14 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (2 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (60 mg, 1,43 mmol) trong nước cất (2 mL) ở -45 °C. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ ở 0 °C, dung dịch phản ứng được thêm lithium hydroxit monohydrate (60 mg, 1,43 mmol) trong nước cất (12 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 396 (48 mg, 21%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 1608.92$ .

### Ví dụ 71: Điều chế hợp chất 400



### Điều chế hợp chất trung gian 397

Dung dịch trans-2-butene-1,4-diol (1,5 g, 11,94 mmol) trong dichloromethane (100 mL) được thêm trimethylamine (2,2 mL, 15,92 mmol) và t-butyldimethylsilyl clorua (1,0 g, 7,96 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với

dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 397 (1,2 g, 74%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.88 - 5.71 (m, 2H), 4.19 (dt,  $J = 4.3, 1.4$  Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

### **Điều chế hợp chất trung gian 398**

Dung dịch Hợp chất trung gian 397 (200 mg, 0,99 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm trimethylamine (0,28 mL, 1,98 mmol) và methanesulfonyl anhydride (206 mg, 1,19 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 398 (140 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 - 5.83 (m, 2H), 4.74 (dq,  $J = 6.3, 1.2$  Hz, 2H), 4.21 (dt,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

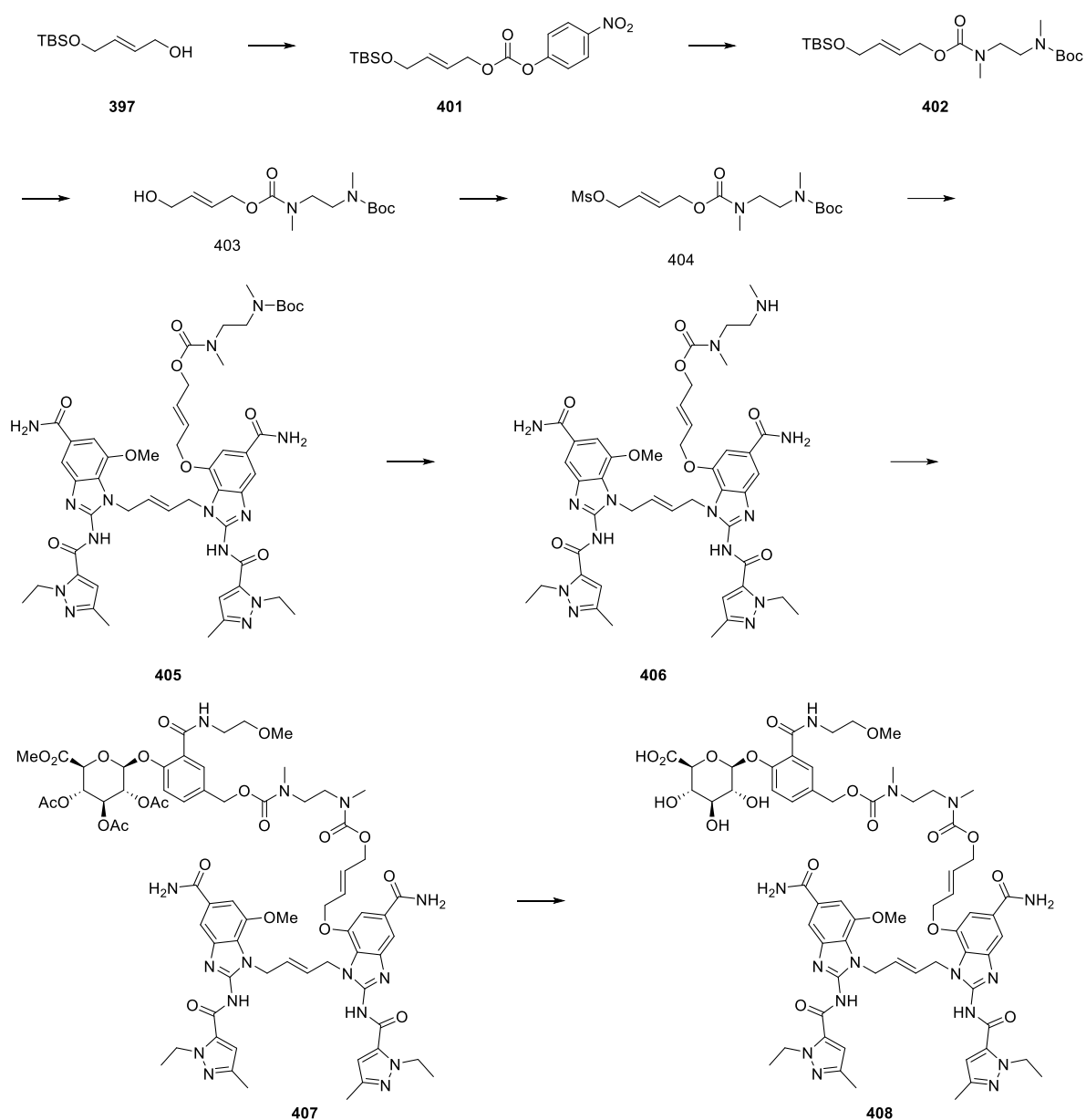
### **Điều chế hợp chất trung gian 399**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 66 (400 mg, 0,42 mmol, Hợp chất trung gian 66 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) và Hợp chất trung gian 398 (130 mg, 0,46 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào cesium carbonate (685 mg, 2,10 mmol) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và pha loãng với dichloromethane (50 mL) và metanol (10 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 399 (128 mg, 33%). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  907.58.

## Điều chế hợp chất 400

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 399 (20 mg, 0,02 mmol) trong dichloromethane (0,4 mL) và metanol (0,2 mL) được thêm axit clohydric (4,0 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 0,03 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 400 (10 mg, 42%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  794.27.

## Ví dụ 72: Điều chế hợp chất 408



## Điều chế hợp chất trung gian 401

Dung dịch Hợp chất trung gian 397 (500 mg, 2,47 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm trimethylamine (1,04 mL, 7,41 mmol), pyridine (0,60 mL, 7,41 mmol) và 4-nitrophenyl chloroformate (747 mg, 3,70 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2% (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 401 (729 mg, 80%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.04 - 5.84 (m, 2H), 4.78 (dq,  $J = 5.9, 1.1$  Hz, 2H), 4.23 (dq,  $J = 4.2, 1.4$  Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 402**

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 401 (729 mg, 1,98 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm trimethylamine (0,56 mL, 3,97 mmol) và *tert-butyl methyl (2- (methylamino) ethyl) carbamate* (485 mg, 2,58 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2% (50 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 402 (825 mg, 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.85 - 5.78 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.18 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 3.37 (s, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 403**

Dung dịch Hợp chất trung gian 402 (825 mg, 0,43 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được thêm dung dịch tetrabutylammonium florua (1,0 M trong tetrahydrofuran, 3 mL, 2,97 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở



nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và dung dịch amoni clorua nước bão hòa (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 403 (514 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 - 5.73 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 3.45 - 3.27 (m, 4H), 2.94 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 2.87 (d,  $J = 11.5$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 404**

Dung dịch Hợp chất trung gian 403 (150 mg, 0,50 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm trimethylamine (0,14 mL, 0,99 mmol) và methanesulfonyl anhydride (103 mg, 0,59 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (50 mL) và rửa sạch bằng nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Lọc tập trung dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 404 (164 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 - 5.77 (m, 2H), 4.73 (dt,  $J = 6.2, 1.1$  Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 405**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 66 (350 mg, 0,37 mmol), Hợp chất trung gian 66 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2022/155518 A1) và Hợp chất trung gian 404 (154 mg, 0,40 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào cesium carbonate (600 mg, 1,84 mmol) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và pha loãng với dichloromethane (50 mL) và metanol (10 mL) và rửa sạch bằng

nước cất (30 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 405 (207 mg, 56%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1007.74.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 406**

Dung dịch trung gian 405 (75 mg, 0,12 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,2 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 406 (93 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  908.38.

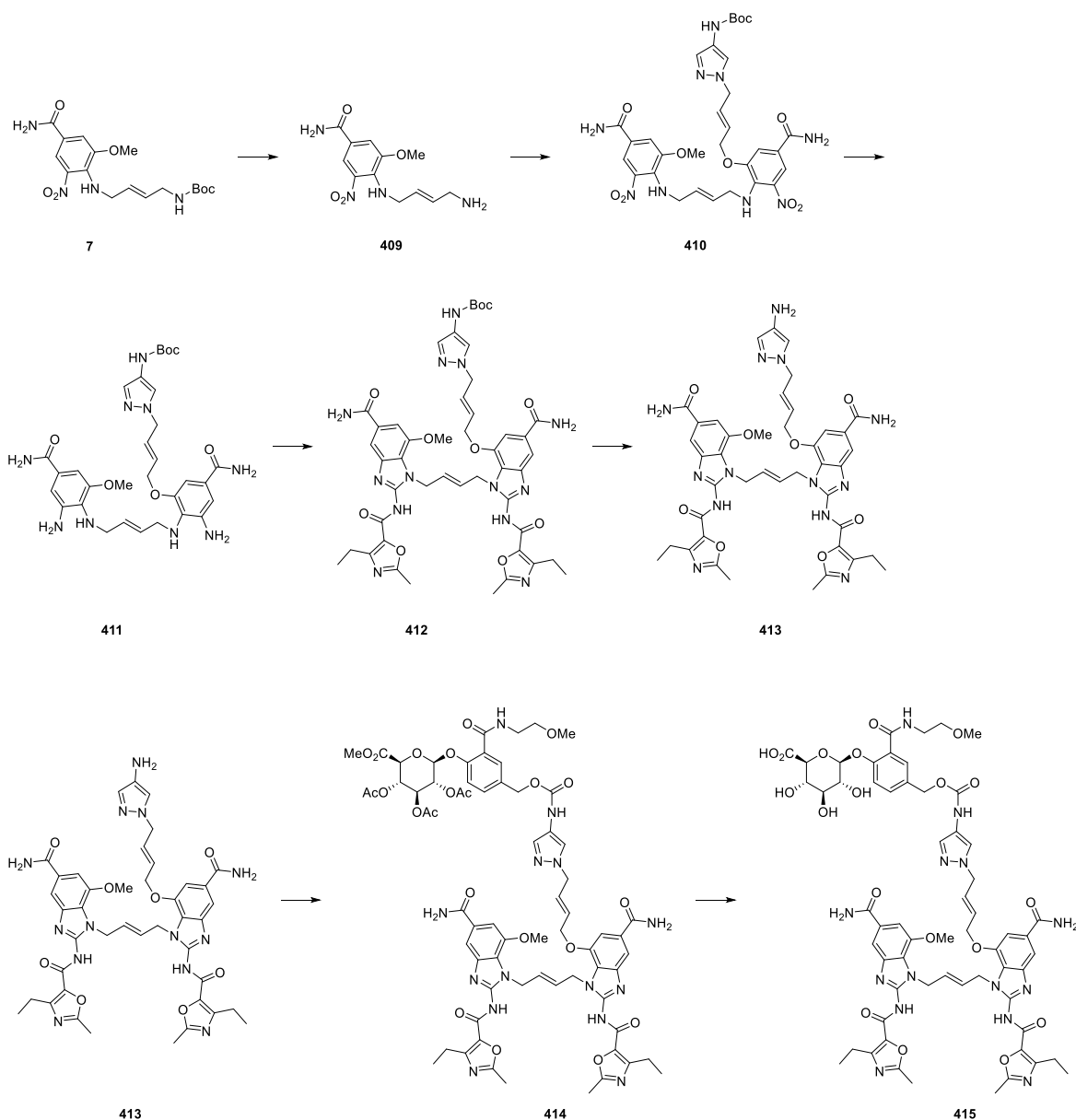
#### **Điều chế hợp chất trung gian 407**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 204 (50 mg, 0,067 mmol) và Hợp chất trung gian 406 (93 mg) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,039 mL, 0,280 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn được pha trộn với dichloromethane và diethyl ether. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 407 (77 mg, 74%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1475.87.

#### **Điều chế hợp chất 408**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 407 (77 mg) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (14 mg, 0,33 mmol) trong nước cất (1,5 mL) ở -70 °C. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 408 (42 mg, 75%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1335.77.

#### **Ví dụ 73: Điều chế hợp chất 415**



### Điều chế hợp chất trung gian 409

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 7 (741 mg, 1,95 mmol) trong metanol (2 mL) được thêm axit clohydric (4,0 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 4,2 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha trộn với dichloromethane và diethyl ether. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 409 (614 mg, 89%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  281.41.

### Điều chế hợp chất trung gian 410

Vào dung dịch Hợp chất trung gian 409 (469 mg, 1,33 mmol) và Hợp chất trung gian 51 (300 mg, 0,66 mmol) trong rượu butyl thông thường (3 mL) được

thêm triethylamine (0,65 mL, 4,65 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 120 °C trong 60 giờ dưới kín. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 410 (140 mg, 30%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  697.06.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 411**

Dung dịch Hợp chất trung gian 410 (140 mg, 0,30 mmol) trong metanol (4 mL) và nước cất (1 mL) được thêm dung dịch amoniac nước (28 ~ 30% amoniac, 0,4 mL) và natri hydrosulfit (700 mg, 4,02 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với metanol (10 mL) và lọc. Lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 411 (120 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  637.04.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 412**

Đối với dung dịch Trung gian 411 (120 mg) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm hợp chất 149 (148 mg, 0,75 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng triethylamine (0,19 mL, 1,32 mmol) và *N*-(3-dimethylaminopropyl) -*N'*-ethyl carbodiimide (144 mg, 0,75 mmol) được thêm vào ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 412 (25 mg, 14%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  961.42.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 413**

Dung dịch trung gian 412 (25 mg, 0,07 mmol) trong dichloromethane (2 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,5 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 413 (10 mg, 56%). EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  861.31.

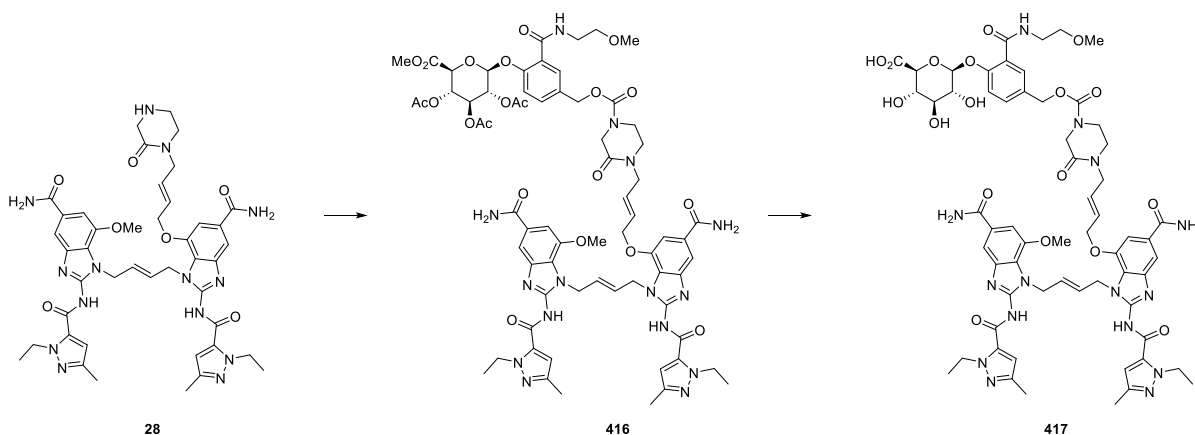
#### **Điều chế hợp chất trung gian 414**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 204 (5,5 mg, 0,007 mmol) và Hợp chất trung gian 413 (8 mg, 0,007 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (0,3 mL) được thêm *N,N'*-diisopropylethylamine (0,006 mL, 0,033 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 414 (9 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1428.79.

### Điều chế hợp chất 415

Dung dịch Hợp chất trung gian 414 (9 mg) trong tetrahydrofuran (0,2 mL) và metanol (0,1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (4 mg, 0,095 mmol) trong nước cất (0,3 mL) ở -70 °C. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 415 (6,8 mg, 71%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1288.80.

### Ví dụ 74: Điều chế hợp chất 417



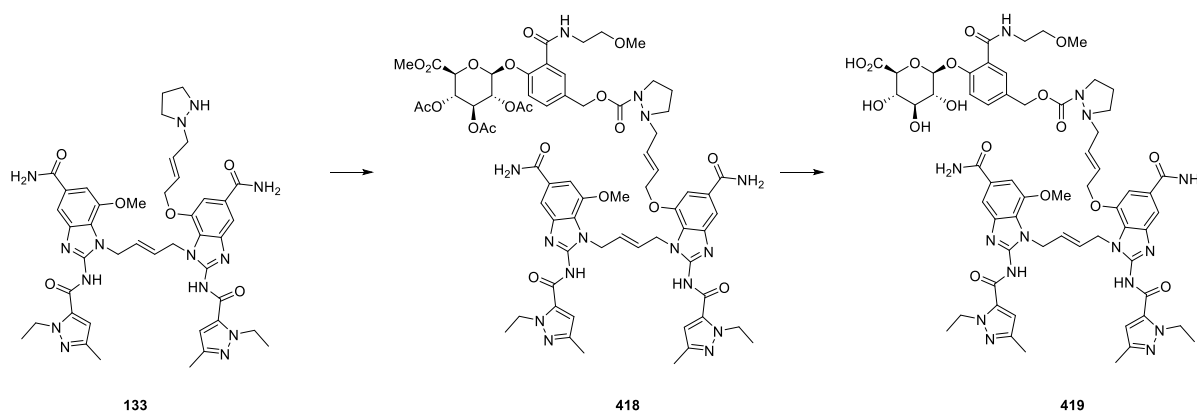
### Điều chế hợp chất trung gian 416

Dung dịch hợp chất 28 (56 mg, 0,046 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm Hợp chất trung gian 204 (35 mg, 0,046 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,064 mL, 0,370 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,6 mg, 0,005 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 416 (66 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+1/2]^+$  722.10.

### Điều chế hợp chất 417

Dung dịch Hợp chất trung gian 416 (66 mg) trong metanol (0,5 mL) và tetrahydrofuran (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (39 mg, 0,92 mmol) trong nước cất (0,7 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 417 (30 mg, 50%). EI-MS m/z:  $[M+1/2]^+$  652.10,  $[M+H]^+$  1302.65.

### Ví dụ 75: Điều chế hợp chất 419



### Điều chế hợp chất trung gian 418

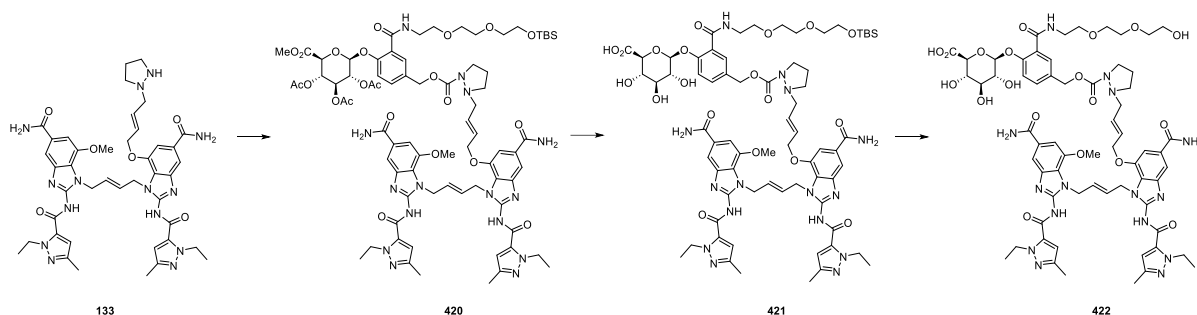
Vào dung dịch hợp chất 133 (30 mg, 0,025 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm Hợp chất trung gian 204 (22 mg, 0,030 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,12 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1 mg, 0,01 mmol) dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được thêm acetonitrile. Chất rắn thu được được lọc và làm khô để có Hợp chất trung gian 418 (35 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+1/2]^+$  708.16,  $[M+H]^+$  1414.67.

### Điều chế hợp chất 419

Dung dịch Hợp chất trung gian 418 (35 mg) trong metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (9 mg, 0,22 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được

điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 419 (10 mg, 32%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+1/2]^+$  638.09,  $[M+H]^+$  1274.53.

### Ví dụ 76: Điều chế hợp chất 422



### Điều chế hợp chất trung gian 420

Dung dịch Hợp chất trung gian 267 (122 mg, 0,13 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm hợp chất 133 (140 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0,1 mL, 0,59 mmol) và HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole, 3 mg, 0,02 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 420 (189mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  801.90.

### Điều chế hợp chất trung gian 421

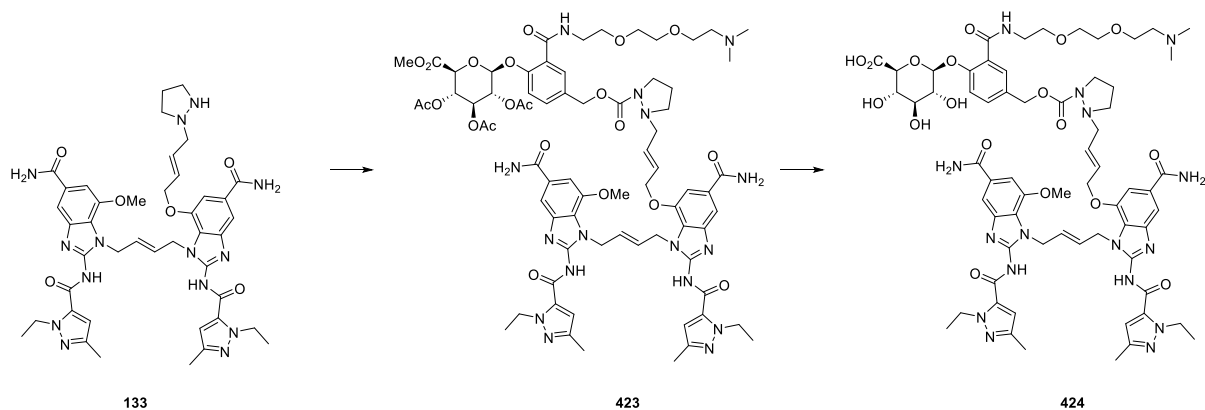
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 420 (189 mg, thô) trong metanol (0,5 mL) và tetrahydrofuran (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (49 mg, 1,17 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -50 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 421 (172 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  731.84.

### Điều chế hợp chất 422

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 421 (172 mg, thô) trong dichloromethane (3 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc

dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 422 (70 mg, 38%). EI-MS m/z:  $[M+1/2]^+$  674.80,  $[M+H]^+$  1347.93.

### Ví dụ 77: Điều chế hợp chất 424



### Điều chế hợp chất trung gian 423

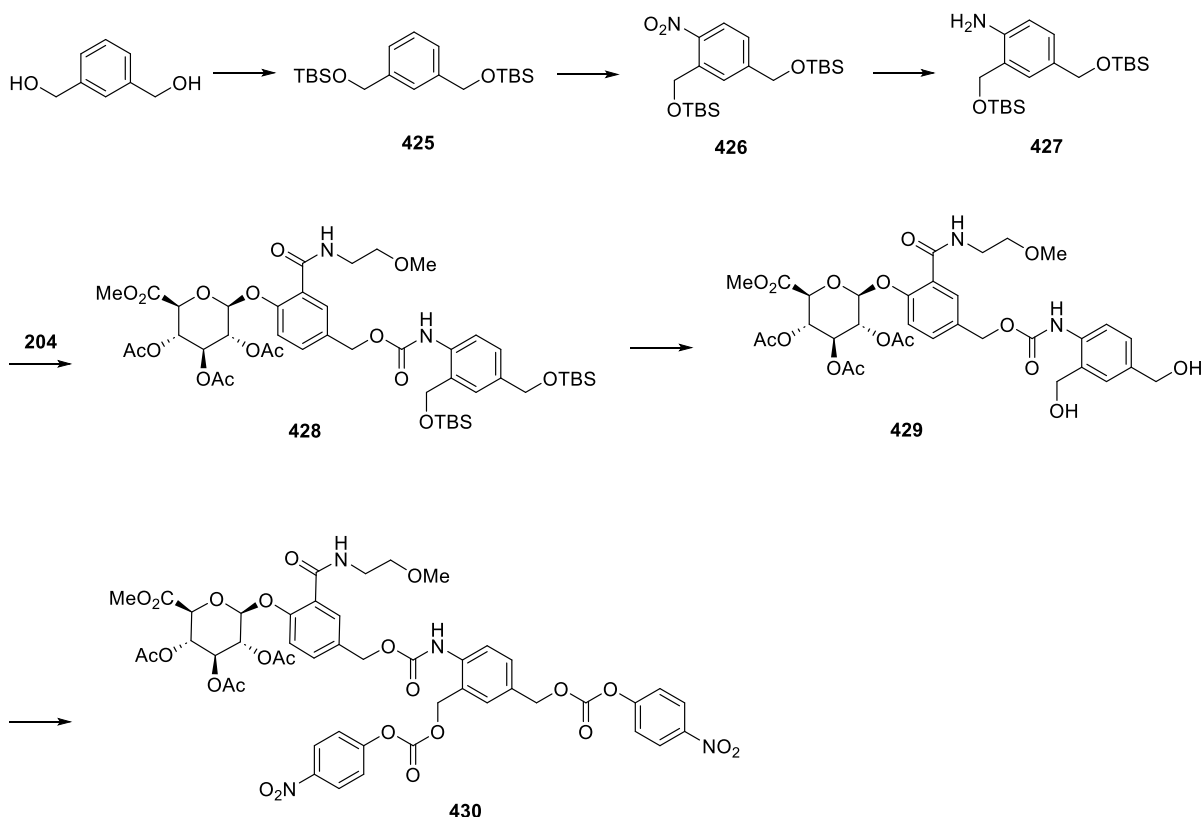
Dung dịch hợp chất 133 (42 mg, 0,05 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm Hợp chất trung gian 260 (63 mg, 0,07 mmol), *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,25 mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 1 mg, 0,01 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất trung gian 423 (40 mg, thô). EI-MS *m/z*:  $[M+1/2]^+$  758.66,  $[M+H]^+$  1515.77.

## Điều chế hợp chất 424

Dung dịch Hợp chất trung gian 423 (40 mg) trong tetrahydrofuran (0,75 mL) và metanol (0,75 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (11 mg, 0,26 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -40 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 424 (9,7 mg, 26%). EI-MS m/z:  $[M+1/2]^+$  688.56,  $[M+H]^+$  1376.62.

### Ví dụ điều chế 7: Điều chế hợp chất trung gian 430





### Điều chế hợp chất trung gian 425

Dung dịch 1,3-benzenedimethanol (10,0 g, 72,4 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (40 mL) được thêm imidazole (24,6 mg, 361,9 mmol) và *tert*-butyldimethylsilyl clorua (27,3 g, 180,9 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (70 mL) và nước cất (70 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 425 (21,5 g, 81%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,15 (m, 4H), 4,74 (s, 4H), 0,95 (s, 18 H), 0,10 (s, 12H).

### Điều chế hợp chất trung gian 426

Vào dung dịch axit nitric (12,1 mL, 60%) trong anhydrit axetic (100 mL) được thêm vào ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng Hợp chất trung gian 425 (21,5 g, 58,6 mmol) trong anhydrit axetic (45 mL) được nhỏ giọt ở -20 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ, dung

dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước cất (80 mL), dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (70 mL  $\times$  3) và dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (70 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 426 (13,1 g, 54%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), s, 7.88 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 18H), 0.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 12H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 427**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 426 (4,0 g, 9,7 mmol) trong metanol (10 mL) và tetrahydrofuran (40 mL) được thêm palladium / than củi (5% w/w, 200 mg) và amoni formate (980 mg, 15,5 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khinh khí cầu hydro trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và rửa sạch bằng dichloromethane (200 mL). Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 427 (3,6 g, 96%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-6.99 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 0.90 (d,  $J = 9.6$  Hz, 18H), 0.07 (s, 12H). EI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 382.42$ .

#### **Điều chế hợp chất trung gian 428**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 204 (2,0 g, 2,66 mmol) và Hợp chất trung gian 427 (349 mg, 2,93 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (1,4 mL, 8,00 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (40 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL  $\times$  3). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 428 (1,9 g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 5.44 – 5.31 (m, 3H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.62 – 3.52 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.06 (s, 9H), 0.90 (d,  $J = 18.4$  Hz, 18H), 0.07 (d,  $J = 3.0$  Hz, 12H).

#### **Điều chế hợp chất trung gian 429**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 428 (1,94 g, 2,05 mmol) trong metanol (40 mL) được thêm vào (1S) - (+) -10-axit camphorsulfonic (190 mg, 0,82 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở  $0^\circ\text{C}$ , dung dịch phản ứng được trung hòa bằng triethylamine. Sau khi giảm áp suất nồng độ, dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 429 (1,41 g, 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.05-7.85 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.44 – 5.24 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.06 (s, 9H), 1.76 (s, 1H).

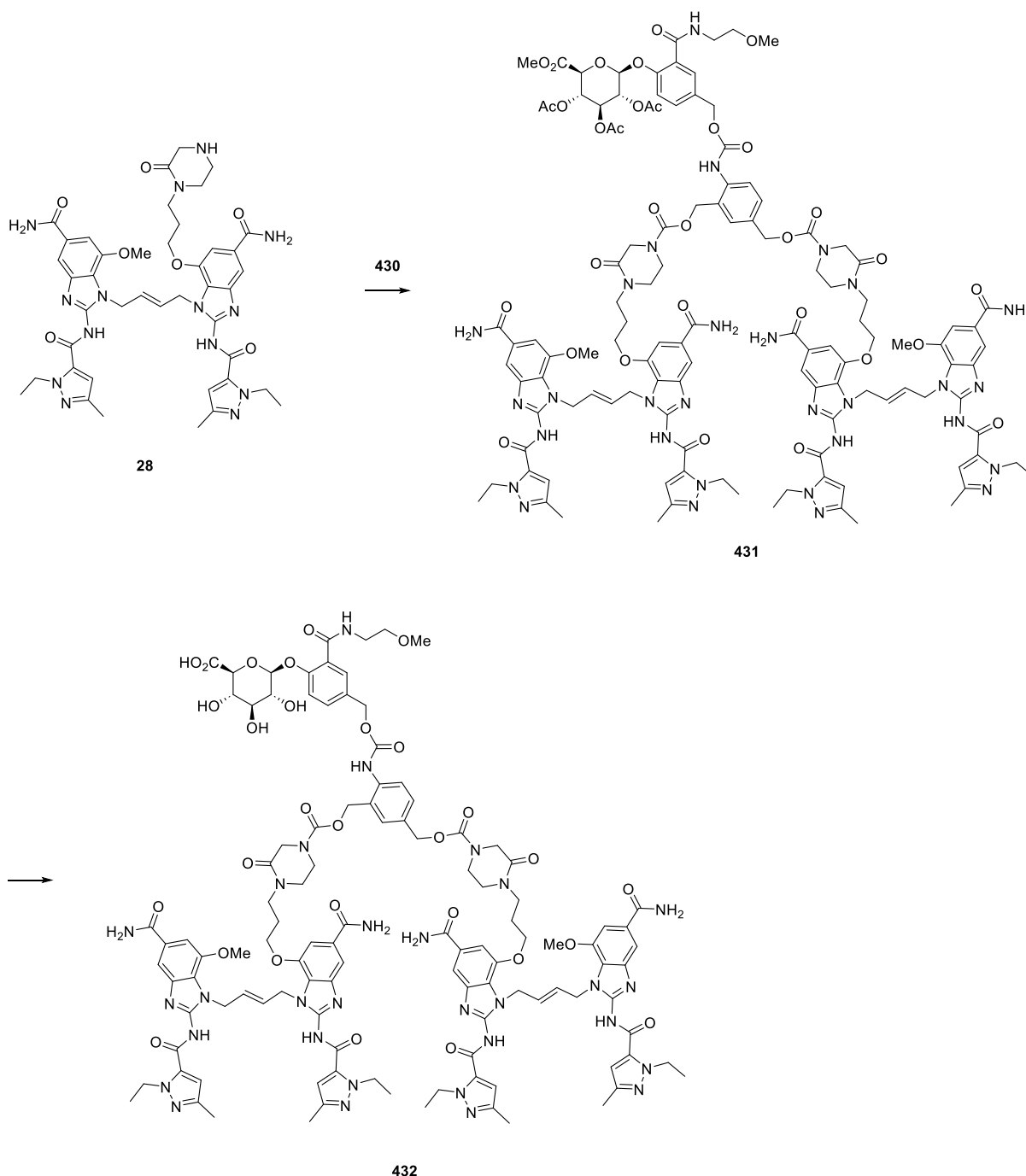
#### **Điều chế hợp chất 430**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 429 (590 mg, 0,82 mmol) trong dichloromethane (10 mL) được thêm pyridine (0,4 mL, 4,91 mmol) và 4-nitrophenyl chloroformate (825 mg, 4,09 mmol) ở  $0^\circ\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (40 mL) và rửa sạch bằng nước cất (30 mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất 430 (819 mg, 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (dd,  $J = 9.2, 3.6$  Hz, 4H), 8.14 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 5H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.45-5.31 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.19 (d,  $J$

= 9.0 Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.63 – 3.52 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 9H). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 1050.81$ .

### Ví dụ 78: Điều chế hợp chất 432



### Điều chế hợp chất trung gian 431

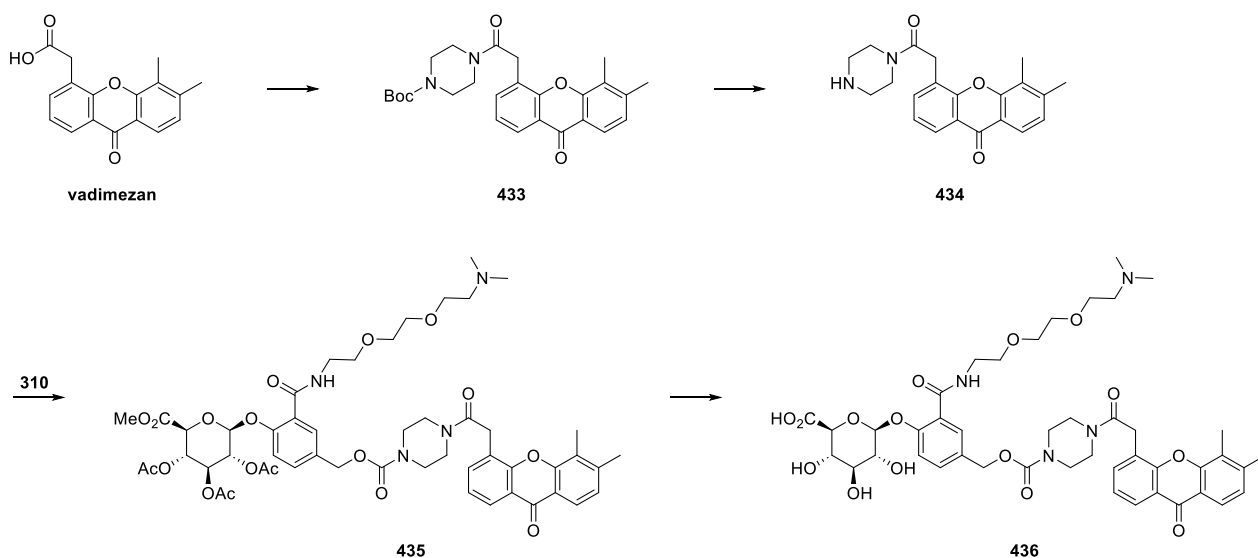
Dung dịch hợp chất 28 (43 mg, 0,036 mmol) và Hợp chất trung gian 430 (18 mg, 0,017 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,46 mg, 0,003 mmol) và *N,N'*-

diisopropylethylamine (0,024 mL, 0,137 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa sạch bằng acetonitrile và sấy khô để có Hợp chất trung gian 431 (16 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  2499.57,  $[M/2+H]^+$  1250.63.

### Điều chế hợp chất 432

Dung dịch Hợp chất trung gian 431 (16 mg) trong metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (1,1 mg, 0,025 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -50 °C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 432 (3,4 mg, 22%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  2359.62,  $[M/2+H]^+$  1180.70.

### Ví dụ 79: Điều chế hợp chất 436



### Điều chế hợp chất trung gian 433

Dung dịch vadimezan (100 mg, 0,35 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 80 mg, 0,39 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 53 mg, 0,39 mmol), 1- (*tert*-butoxycarbonyl) piperazine (72 mg, 0,39 mmol) và triethylamine (0,15 mL, 1,06 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat (15 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL × 2). Lọc

hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 433 (53 mg, 33%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  451.136.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 434**

Dung dịch trung gian 433 (53 mg, 0,12 mmol) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,6 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ dưới nitơ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 434 (54 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  351.148.

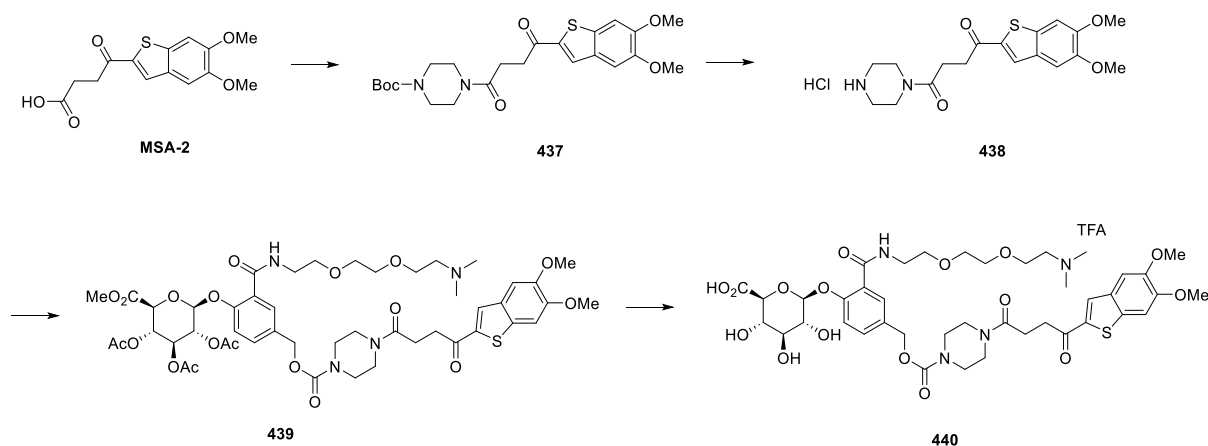
#### **Điều chế hợp chất trung gian 435**

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 434 (54 mg, 0,11 mmol) và Hợp chất trung gian 310 (90 mg, 0,11 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 3,2 mg, 0,02 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,1 mL, 0,59 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 435 (113 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1019.74.

#### **Điều chế hợp chất 436**

Dung dịch Hợp chất trung gian 435 (113 mg) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (23,4 mg, 0,56 mmol) trong nước cất (1 mL) ở -45 °C. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 436 (40 mg, 41%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  878.994.

#### **Ví dụ 80: Điều chế hợp chất 440**



### Điều chế hợp chất trung gian 437

Dung dịch MSA-2 (444 mg, 1,51 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (10 mL) được thêm *N,N,N',N'*-tetramethyl-O- (1H-benzotriazol-1-yl) uronium hexafluorophosphate (HBTU, 858 mg, 2,26 mmol), 1- (*tert*-butoxycarbonyl) piperazine (309 mg, 1,65 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,78 mL, 4,52 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và nước cất (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dự lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 437 (650 mg, 93%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  463.05.

### Điều chế hợp chất trung gian 438

Dung dịch trung gian 437 (650 mg, 1,41 mmol) trong dichloromethane (4 mL) được thêm axit clohydric (4,0 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 1 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, chất rắn thu được bằng cách pha loãng với diethyl ether được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 438 (559 mg, 99%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  363.17.

### Điều chế hợp chất trung gian 439

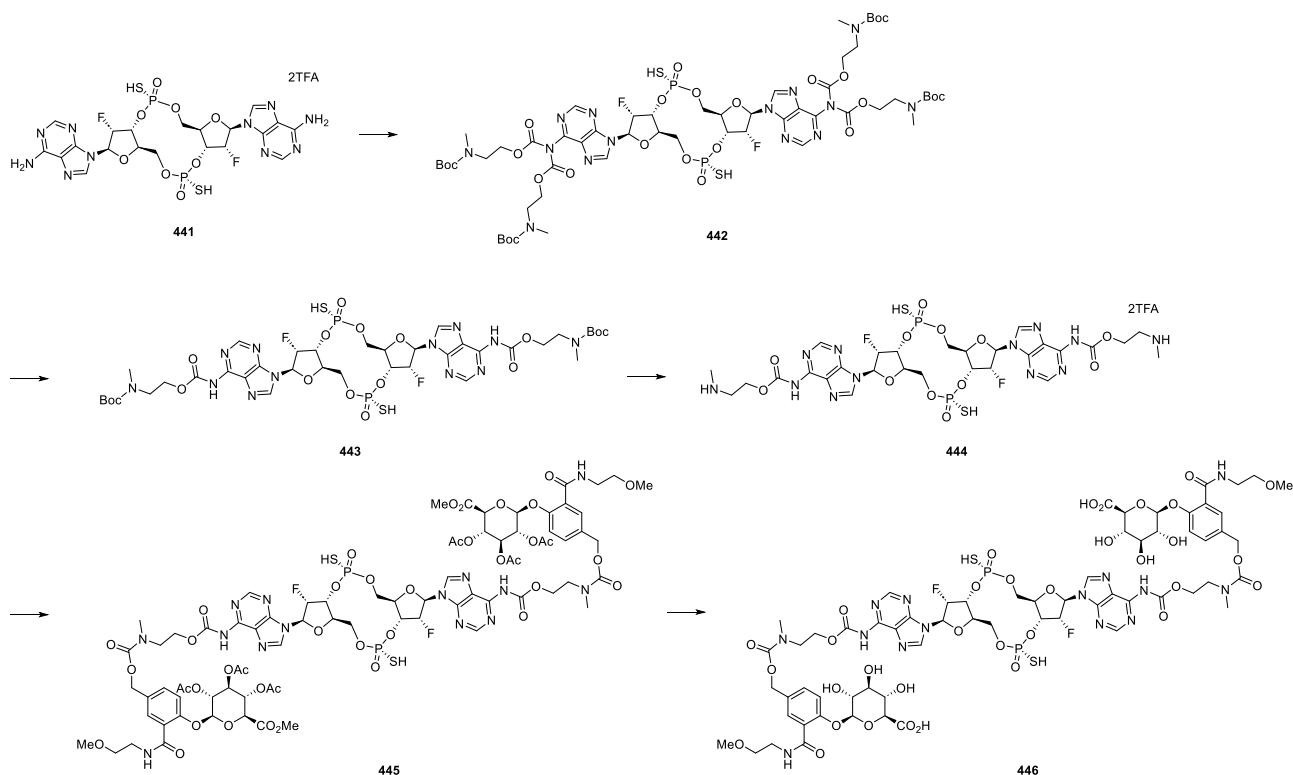
Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 438 (156 mg, 0,39 mmol) và Hợp chất trung gian 310 (315 mg, 0,39 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (3 mL) được thêm vào *N,N'*-diisopropylethylamine (0,2 mL, 1,17 mmol) ở 0 °C dưới

nitor. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra Hợp chất trung gian 439 (350 mg, 86%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 1030.90$ .

### Điều chế hợp chất 440

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 439 (113 mg, 0,34 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithium hydroxit monohydrate (64,1 mg, 1,52 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy trong 4 giờ ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 với axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 440 (163 mg, 54%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+ 890.92$ .

### Ví dụ 81: Điều chế hợp chất 446



### Điều chế hợp chất trung gian 442

Dung dịch *tert-butyl* (2-hydroxyethyl) (methyl) carbamate (880 mg, 5,0 mmol) trong dichloromethane (5 mL) được thêm pyridine (0,97 mL, 11,7 mmol) và dung dịch phosgene (15% trọng lượng trong toluene, 7,2 mL, 10,8 mmol) trong



dichloromethane (15 mL) ở -78 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng Hợp chất trung gian 441 (50 mg, 0,054 mmol, Hợp chất trung gian 441 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế quốc tế số. WO 2020 / 092617 A1) trong pyridine (2,5 mL) được thêm vào ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng với dichloromethane (5 mL) và rửa sạch bằng nước cất (15 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng thu được để cung cấp Hợp chất trung gian 442 (120 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1498.75.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 443**

Dung dịch Hợp chất trung gian 442 (120 mg) trong metanol (2 mL) được thêm vào methylamine (33% trong etanol, 2 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với diethyl ether được lọc và sấy khô để tạo ra Hợp chất trung gian 443 (48 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  1097.25.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 444**

Đối với dung dịch trung gian 443 (48 mg, thô) trong dichloromethane (1 mL) được thêm axit trifluoroacetic (0,25 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được bằng cách pha loãng với metanol và acetonitrile được lọc và sấy khô để có Hợp chất trung gian 444 (59 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS m/z:  $[M+H]^+$  896.94.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 445**

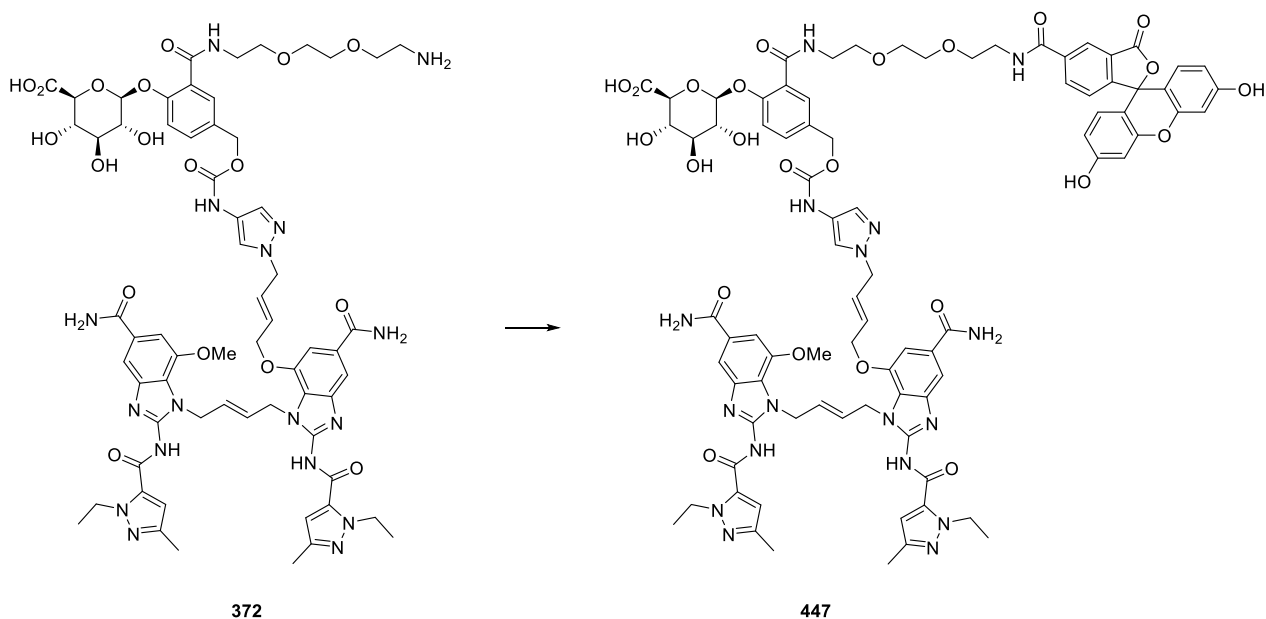
Vào dung dịch Hợp chất trung gian 204 (78 mg, 0,104 mmol) và Hợp chất trung gian 444 (49 mg, 0,043 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm vào 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,4 mg, 0,003 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,04 mL, 0,217 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở

nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có được Hợp chất trung gian 445 (50 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  2031.53.

### Điều chế hợp chất 446

Dung dịch hợp chất trung gian 445 (50 mg, thô) tetrahydrofuran (1 mL) và metanol (1 mL) được thêm dung dịch tetramethylammonium hydroxit (10% trọng lượng trong nước, 0,03 mL) và lithium hydroxit monohydrate (8,2 mg, 0,19 mmol) trong nước cất (1 mL) ở  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sau khi khuấy ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 446 (4,8 mg, 11%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1751.32.

### Ví dụ 82: Điều chế hợp chất 447

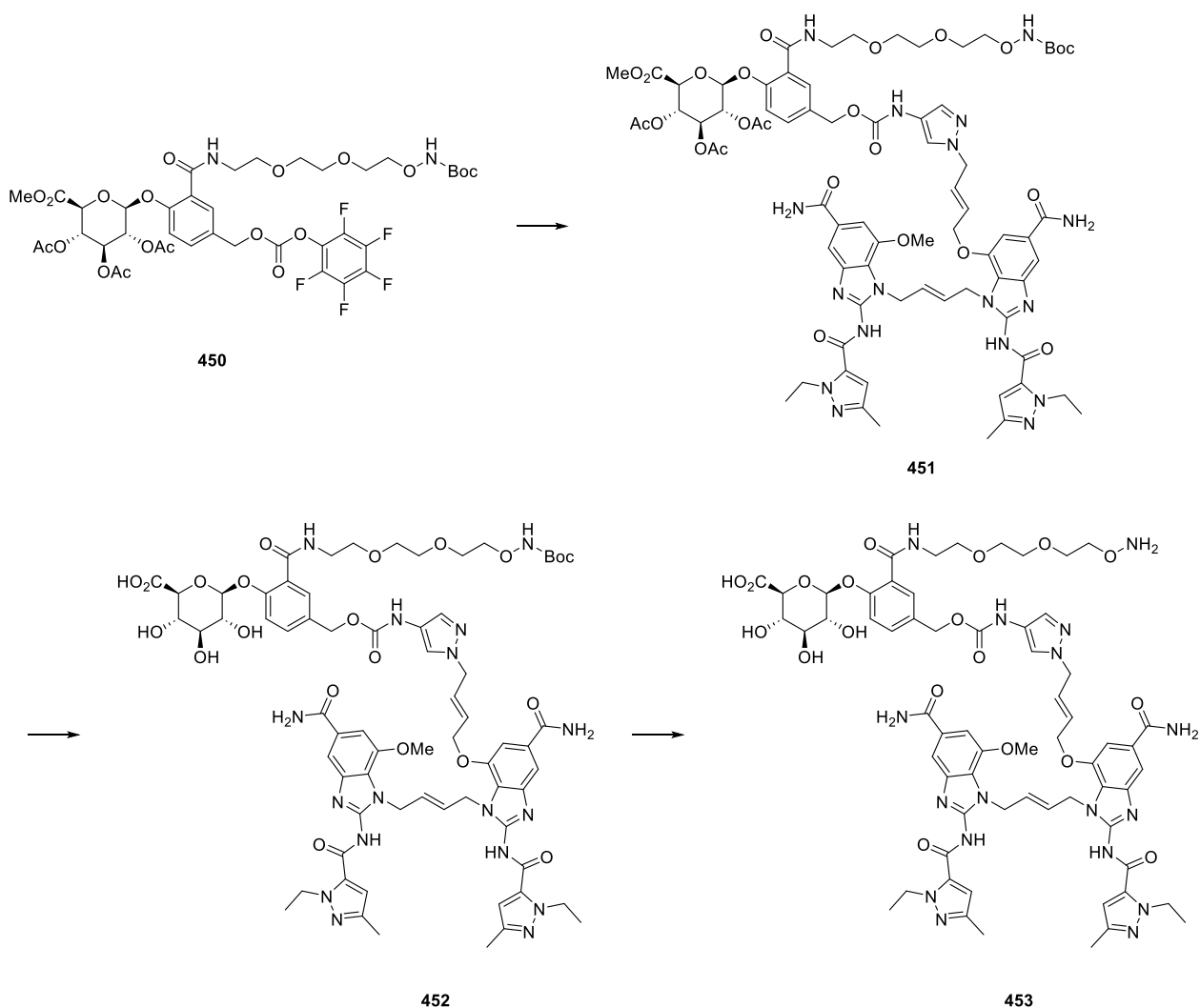


### Điều chế hợp chất 447

Đối với dung dịch Hợp chất 372 (70 mg, 0,04 mmol) và 5-carboxyfluorescein *N*-succinimidyl este (21 mg, 0,044 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (2 mL) được thêm triethylamine (0,03 mL, 0,21 mmol) ở  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 447 (47 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.15 (s, 2H), 9.50 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 – 8.22 (m, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.14 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 3H), 4.52 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 6H), 3.97 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 7H), 2.11 – 2.03 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.24 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 5H).

### Ví dụ 83: Điều chế hợp chất 453



### Điều chế hợp chất trung gian 451

Đối với dung dịch Hợp chất trung gian 450 (25,5 mg, 0,03 mmol, Hợp chất trung gian 450 được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong Đơn đăng

ký bằng sáng chế của Hàn Quốc số 10-2023-0099038 và Hợp chất trung gian 55 (30 mg, 0,02 mmol) trong *N,N*-dimethylformamide (1 mL) được thêm vào 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 0,7 mg, 0,005 mmol) và *N,N'*-diisopropylethylamine (0,02 mL, 0,12 mmol) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra Hợp chất trung gian 451 (36 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  759.25.

#### **Điều chế hợp chất trung gian 452**

Dung dịch Hợp chất trung gian 451 (36 mg, thô) trong metanol (0,5 mL) được thêm vào lithium hydroxit monohydrate (5,1 mg, 0,12 mmol) trong nước cất (0,5 mL) ở -50 °C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 0 °C, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng axit axetic. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để có Hợp chất trung gian 452 (36 mg, thô), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. EI-MS  $m/z$ :  $[M/2+H]^+$  746.27.

#### **Điều chế hợp chất 453**

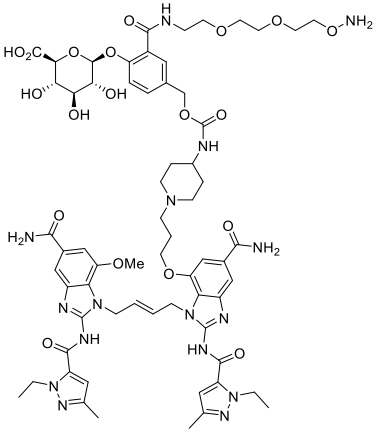
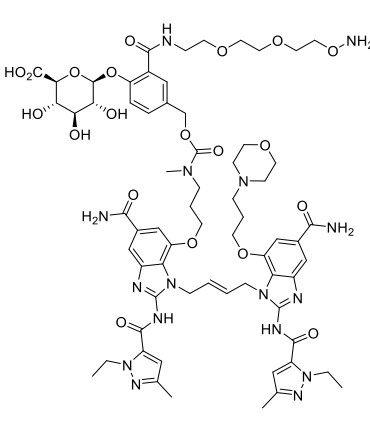
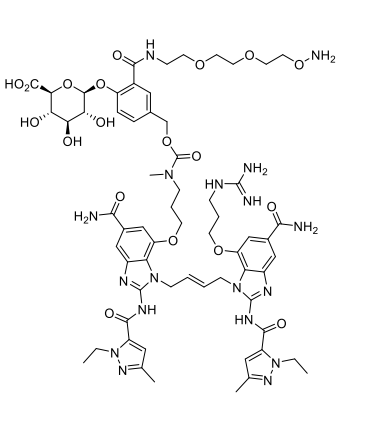
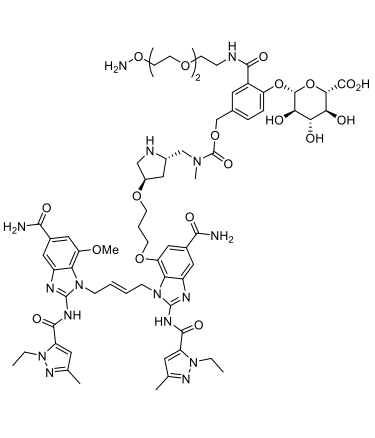
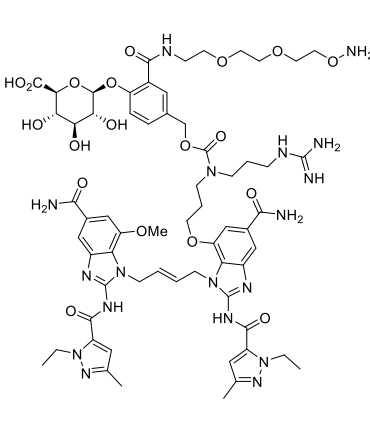
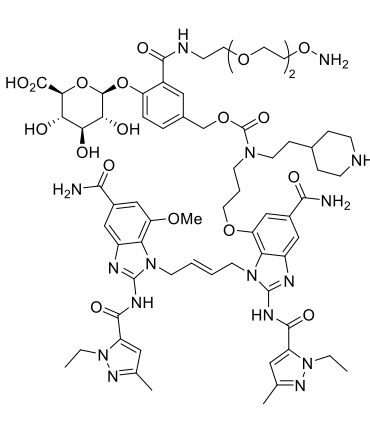
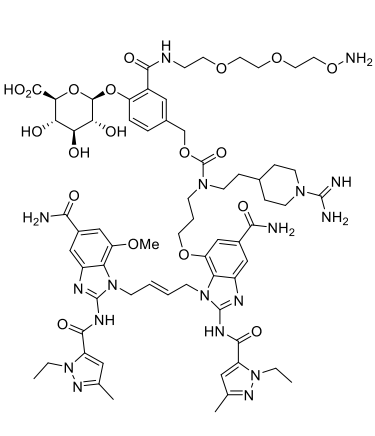
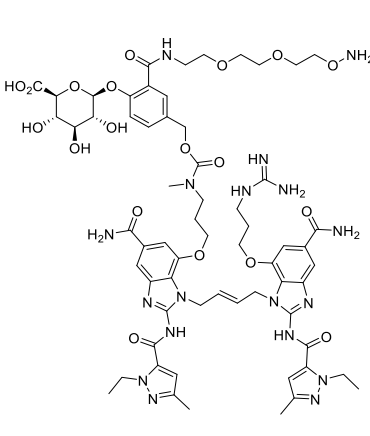
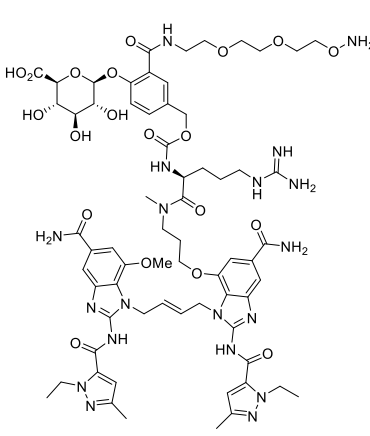
Dung dịch trung gian 452 (36 mg) trong dichloromethane (1 mL) được thêm vào axit trifluoroacetic (0,35 mL) ở 0 °C dưới nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ dưới nitơ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được tinh chế bằng HPLC để tạo ra Hợp chất 453 (25 mg, 63%). EI-MS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  1376.63,  $[M/2+H]^+$  689.09.

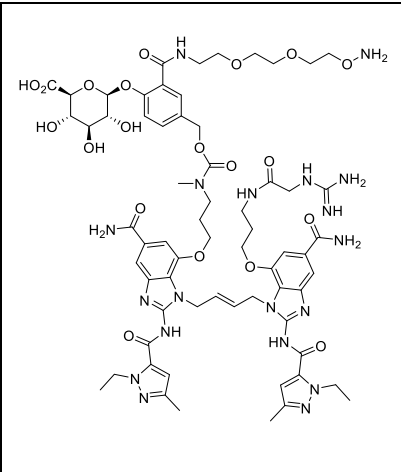
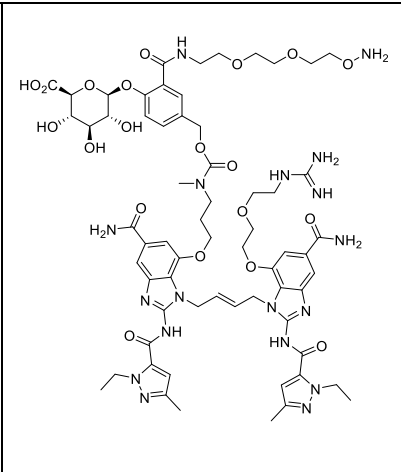
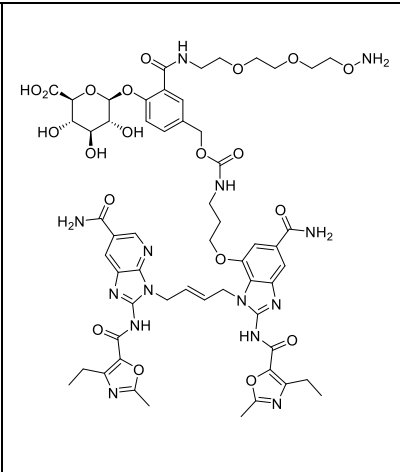
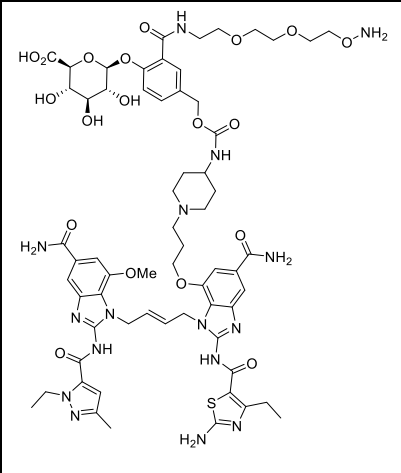
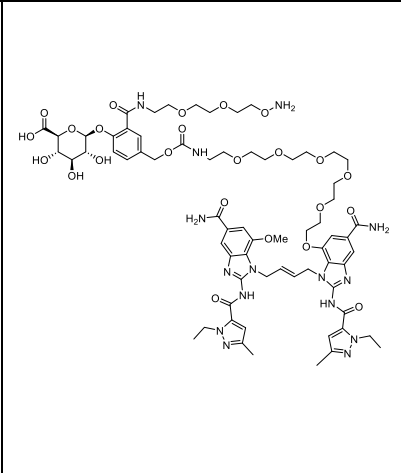
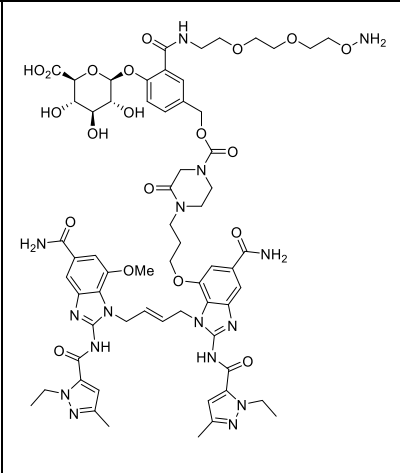
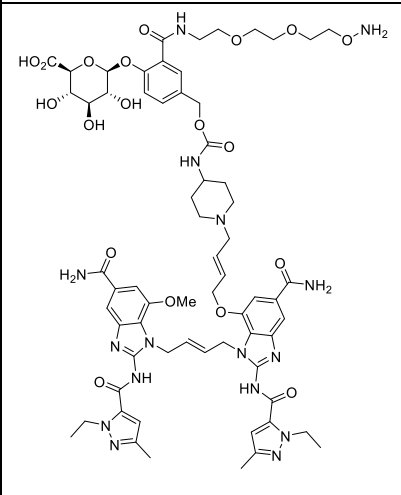
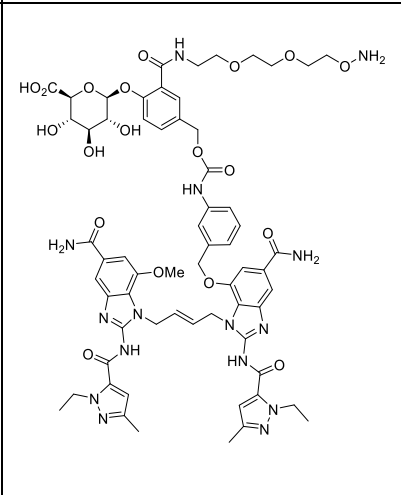
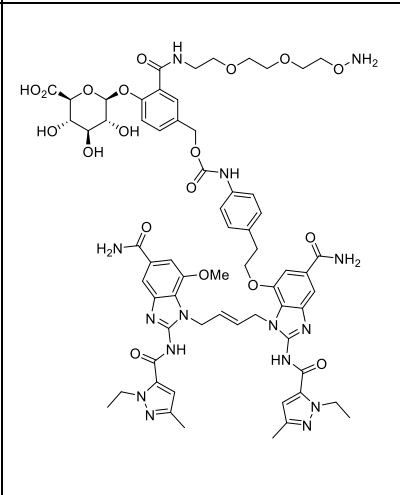
#### **Ví dụ 84: Điều chế các hợp chất 454 đến 500**

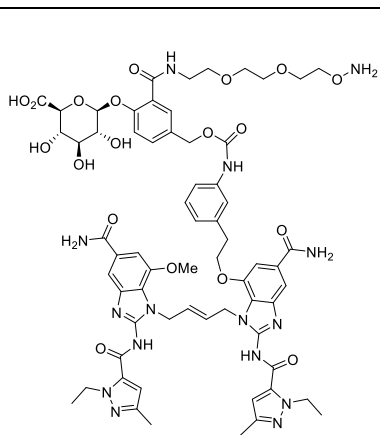
Các hợp chất từ 454 đến 500, như thể hiện trong Bảng A dưới đây, được điều chế theo các quy trình tương tự như các quy trình được nêu trong Ví dụ 83 ở trên bằng cách sử dụng các monome thích hợp được mô tả như các Ví dụ ở trên, hoặc thu được từ các nguồn thương mại, trong bước ghép nối và giải bảo vệ.

Bảng A.

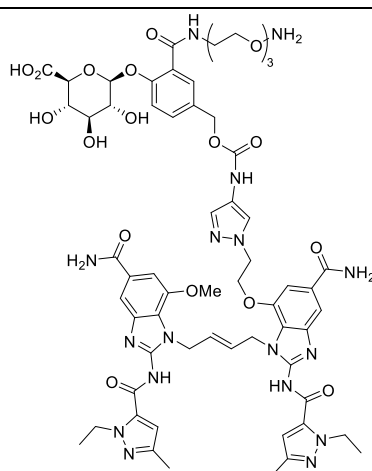
|              |              |              |
|--------------|--------------|--------------|
|              |              |              |
| Hợp chất 454 | Hợp chất 455 | Hợp chất 456 |
|              |              |              |
| Hợp chất 457 | Hợp chất 458 | Hợp chất 459 |
|              |              |              |
| Hợp chất 460 | Hợp chất 461 | Hợp chất 462 |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| Hợp chất 463                                                                        | Hợp chất 464                                                                        | Hợp chất 465                                                                          |
|   |   |   |
| Hợp chất 466                                                                        | Hợp chất 467                                                                        | Hợp chất 468                                                                          |
|  |  |  |
| Hợp chất 469                                                                        | Hợp chất 470                                                                        | Hợp chất 471                                                                          |

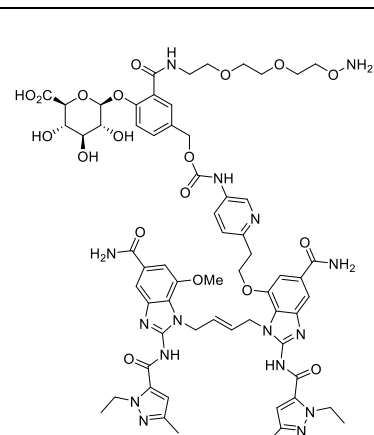
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| Hợp chất 472                                                                        | Hợp chất 473                                                                        | Hợp chất 474                                                                         |
|   |   |   |
| Hợp chất 475                                                                        | Hợp chất 476                                                                        | Hợp chất 477                                                                         |
|  |  |  |
| Hợp chất 478                                                                        | Hợp chất 479                                                                        | Hợp chất 480                                                                         |



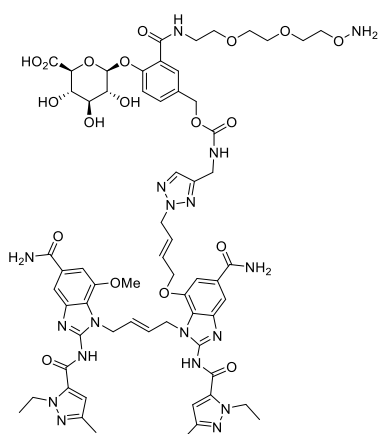
Hợp chất 481



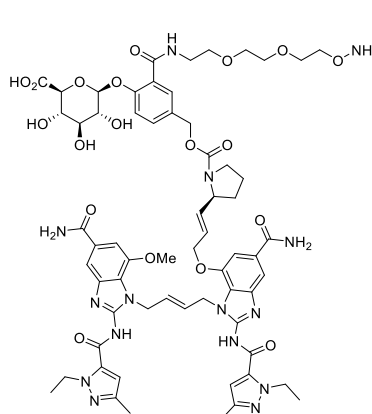
Hợp chất 482



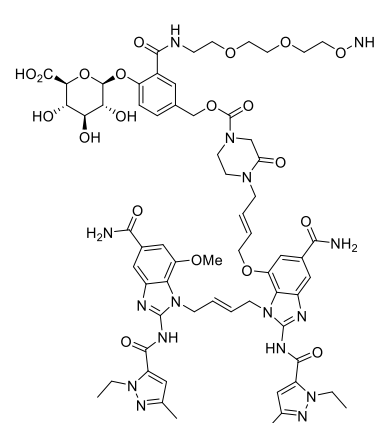
Hợp chất 483



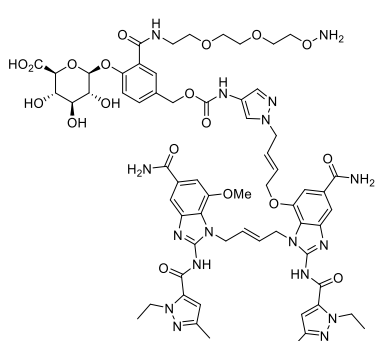
Hợp chất 484



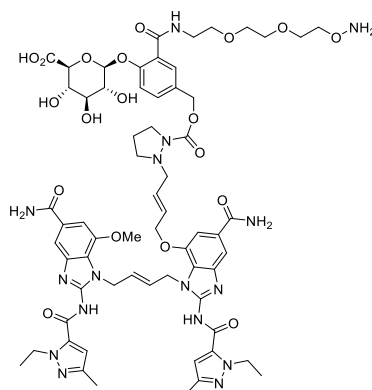
Hợp chất 485



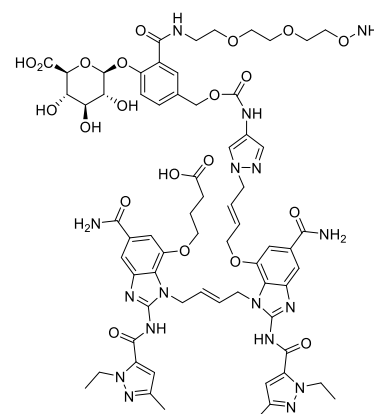
Hợp chất 486



Hợp chất 487

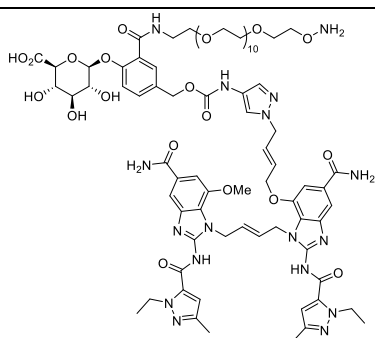


Hợp chất 488

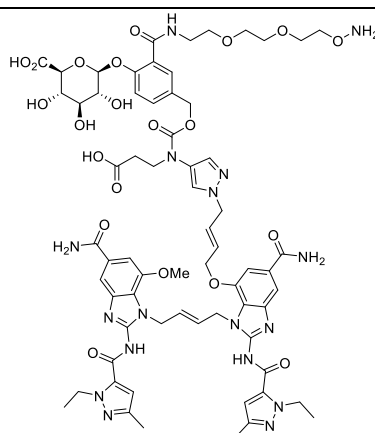


Hợp chất 489

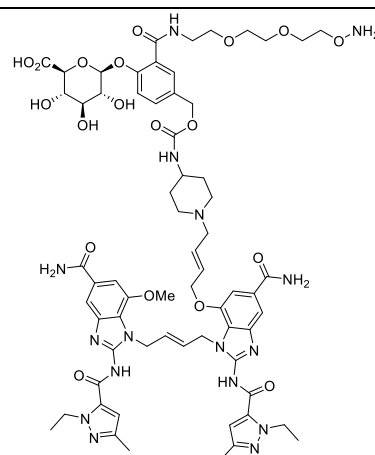




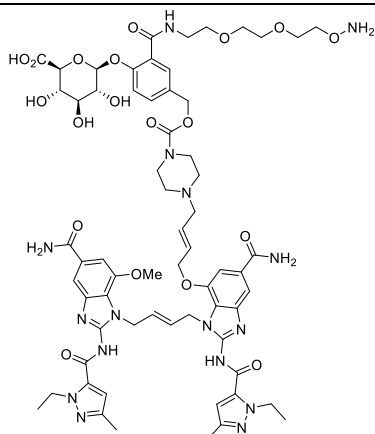
Hợp chất 490



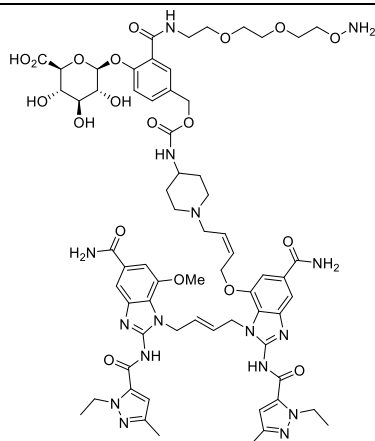
Hợp chất 491



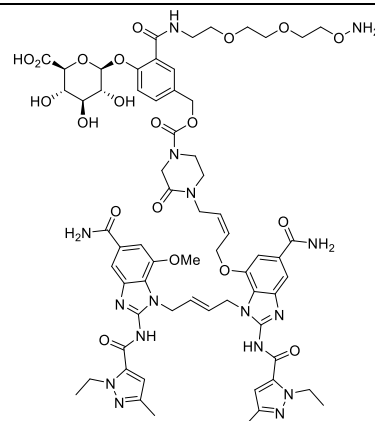
Hợp chất 492



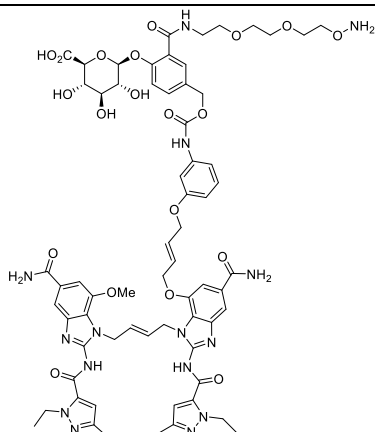
Hợp chất 493



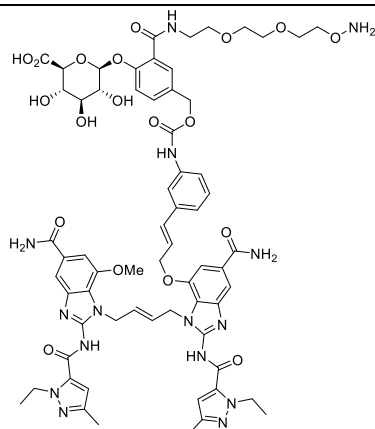
Hợp chất 494



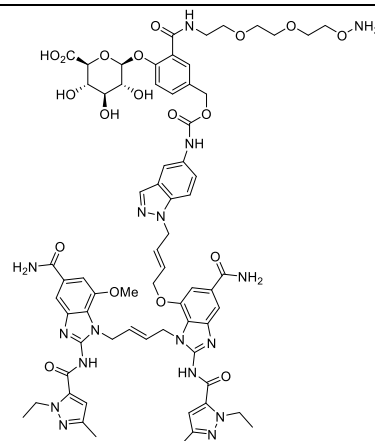
Hợp chất 495



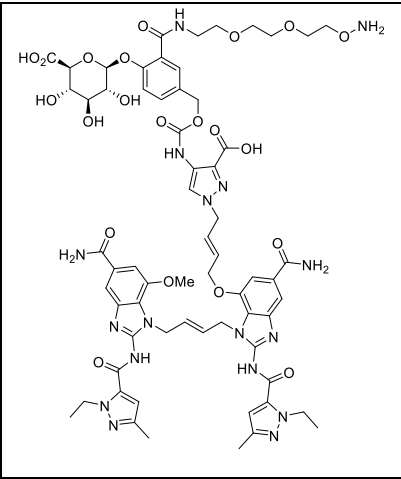
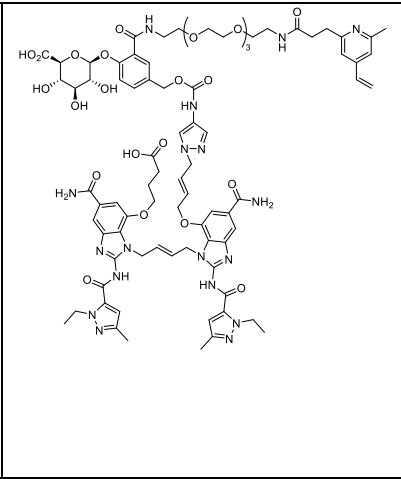
Hợp chất 496



Hợp chất 497

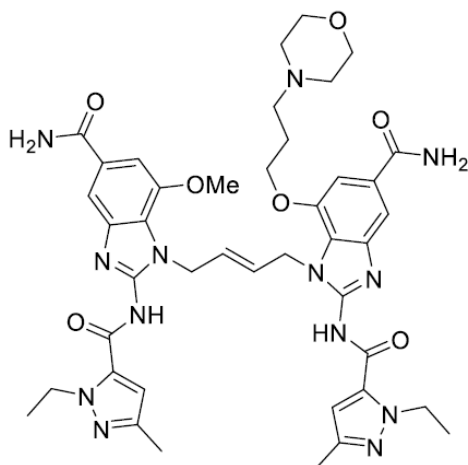


Hợp chất 498

|                                                                                   |                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  |
| Hợp chất 499                                                                      | Hợp chất 500                                                                      |  |

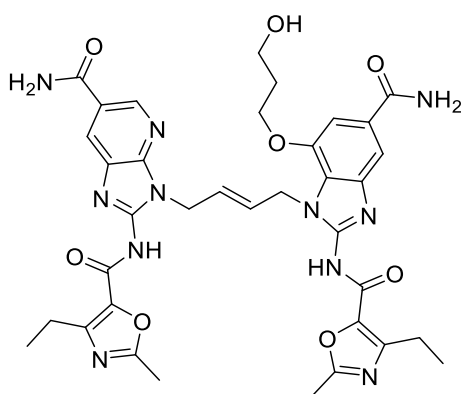
### Ví dụ 86: Điều chế Hợp chất đối chứng #1

Hợp chất của Hợp chất đối chứng 1 có cấu trúc sau và được mua từ ChemScene (#CS-0077291) và sử dụng.



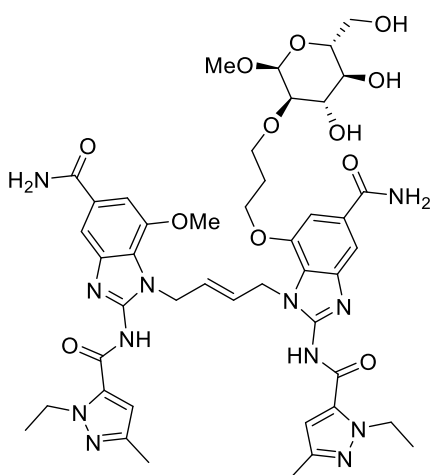
### Ví dụ 87: Điều chế Hợp chất đối chứng #2

Hợp chất của Hợp chất đối chứng #1 có cấu trúc sau và được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế của Hoa Kỳ số 2021-0032269 A1.



### Ví dụ 88: Điều chế Hợp chất đối chứng #3

Hợp chất của Hợp chất đối chứng # 3 có cấu trúc sau và là được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ấn phẩm bằng sáng chế của Hoa Kỳ số 2022-0267364 A1.



### Thử nghiệm các hợp chất

#### Ví dụ thực nghiệm 1: Đánh giá kích hoạt STING và liên kết STING trực tiếp

Để đánh giá hiệu lực của các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây, các tế bào THP1-Dual™ (NF-κB-SEAP và IRF-Lucia luciferase reporter monocytes, InvivoGen) đã được sử dụng. Các tế bào báo cáo được gõ vào hSTING-WT (R232, #thpd-r232), biến thể HAQ (#thpd-nfis) hoặc biến thể H232 (#thpd-h232). Tất cả các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37 ° C trong lồng ấp ẩm với 5% CO<sub>2</sub> và duy trì trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, #12400097) được

bổ sung 10% FBS bất hoạt nhiệt và  $1 \times$  Pen-Strep (Gibco, #15140122). Để đo hoạt động IRF3 qua trung gian chất chủ vận STING, các tế bào ( $9,0 \times 10^4$  tế bào mỗi giếng) được gieo hạt trong một đĩa 96 giếng đáy phẳng. Ngày hôm sau, các tế bào được xử lý bằng các hợp chất pha loãng nối tiếp trong 24 giờ. Sau đó, 20  $\mu$ L phần nổi nuôi cấy tế bào và 50  $\mu$ L thuốc thử QUANTI-Luc™ (InvivoGen, #rep-q1c) được trộn trong một tấm trắng 96 giếng và sau đó, hoạt động của luciferase được đo bằng cách sử dụng đầu đọc đa nhãn EnVision Xcite. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Prism8 (4 thông số).

Hiệu lực của các hợp chất chủ vận STING được đánh giá bằng cách kích hoạt con đường Interferon loại I bằng cách sử dụng xét nghiệm báo cáo THP-1 IRF3. Mặc dù các hoạt động khác nhau giữa các hợp chất chủ vận STING, nhưng một nửa giá trị nồng độ hiệu quả tối đa (EC50) cho tất cả các hoạt hóa IRF3 dưới 1  $\mu$ M và có thể so sánh với Hợp chất đối chứng #1 hoặc #1, như thể hiện trong Bảng 1 bên dưới. Ngoài ra, các hợp chất chủ vận STING đã kích hoạt các biến thể STING của con người, chẳng hạn như HAQ và H232, như thể hiện trong Bảng 2. Nói chung, những kết quả này chỉ ra rằng các hợp chất chủ vận STING kích thích mạnh mẽ con đường tín hiệu STING.

Bảng 1. Hoạt động STING sử dụng tế bào hSTING-R232

| Hợp chất No. | EC50 (nM) |
|--------------|-----------|
| Đối chứng #1 | 6.8       |
| Đối chứng #2 | 212.6     |
| 174          | 44.41     |
| 214          | 15.99     |
| 221          | 68.30     |
| 230          | 3.96      |
| 239          | 4.46      |
| 262          | 6.78      |
| 270          | 16.72     |
| 272          | 18.84     |
| 274          | 9.95      |
| 277          | 27.36     |

|     |        |
|-----|--------|
| 281 | 39.17  |
| 285 | 33.49  |
| 291 | 8.86   |
| 299 | 7.20   |
| 302 | 46.70  |
| 307 | 5.36   |
| 309 | 31.20  |
| 313 | 68.30  |
| 316 | 88.16  |
| 320 | 3.65   |
| 328 | 80.71  |
| 330 | 9.80   |
| 332 | 573.80 |
| 337 | 16.25  |
| 344 | 11.07  |
| 347 | 10.48  |
| 357 | 50.41  |
| 359 | 462.70 |
| 361 | 35.81  |
| 363 | 402.50 |
| 367 | 7.67   |
| 372 | 54.63  |
| 376 | 286.90 |
| 396 | 239.80 |
| 417 | 24.65  |
| 419 | 38.09  |
| 422 | 45.00  |
| 424 | 72.00  |

Bảng 2. Hoạt động STING sử dụng tế bào hSTING-HAQ hoặc H232

| Hợp chất số. | HAQ       | H232      |
|--------------|-----------|-----------|
|              | EC50 (nM) | EC50 (nM) |
| Đối chứng #1 | 6.8       | 9.7       |
| Đối chứng #2 | 212.6     | 36.6      |
| 302          | 83.50     | 96.60     |
| 422          | 476.90    | 119.10    |
| 274          | 14.80     | 48.30     |
| 309          | 52.00     | 70.40     |
| 424          | 516.90    | 116.90    |

|     |        |        |
|-----|--------|--------|
| 316 | 399.70 | 250.60 |
| 313 | 115.40 | 216.40 |
| 281 | 108.10 | 96.70  |

Ngoài ra, để phân tích hiệu lực liên kết trực tiếp của các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây đối với STING ở người, bộ liên kết WT STING CỦA NGƯỜI (Cisbio, #64BDSTGPEG) đã được sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Người ta đã xác nhận rằng các hợp chất chủ vận STING liên kết trực tiếp với protein STING của con người trong ống nghiệm và dữ liệu kết quả tóm tắt được trình bày dưới dạng EC50 trong Bảng 3.

Bảng 3. Hiệu lực liên kết

| <b>Hợp chất số.</b> | <b>EC50 (nM)</b> |
|---------------------|------------------|
| Đối chứng #1        | 0.55             |
| Đối chứng #2        | 0.13             |
| 270                 | 0.39             |
| 277                 | 0.20             |
| 302                 | 0.38             |
| 422                 | 0.92             |
| 274                 | 0.19             |
| 309                 | 0.40             |
| 424                 | 1.60             |
| 307                 | 0.18             |
| 320                 | 0.04             |
| 337                 | 0.19             |
| 313                 | 0.08             |
| 285                 | 0.30             |
| 328                 | 0.04             |
| 291                 | 0.26             |
| 299                 | 0.27             |
| 344                 | 0.24             |
| 357                 | 0.14             |
| 359                 | 0.17             |
| 361                 | 0.10             |
| 363                 | 0.80             |

## **Ví dụ thực nghiệm 2: Xét nghiệm in vitro cảm ứng sản xuất cytokine**

Để phân tích sản xuất cytokine do chất chủ vận STING gây ra, các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMC, STEMCELL, # 70025.3) và các dòng tế bào ung thư ở người (BxPC-3 (ATCC, #CRL-1687) và MDA-MB-468 (DSMZ, #ACC 738)) được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, #12400097) được bổ sung 10% FBS bất hoạt nhiệt và  $1\times$  kháng sinh-kháng nấm (Gibco, #15240062). Các tế bào ( $2,0 \times 10^4$  tế bào mỗi giếng) được gieo hạt trong một đĩa 96 giếng đáy phẳng. PBMC được kích thích bằng các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây (Hợp chất 214, 221 và 230) ở  $1\ \mu\text{M}$  trong 24 giờ. Các tế bào khối u BxPC-3 và MDA-MB-468 được xử lý bằng các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây (Hợp chất 313) trong độ pha loãng nối tiếp 5 lần từ  $3\ \mu\text{M}$  trong 24 giờ, tương ứng. Mức độ cytokine trong phần nổi nuôi cấy được đo bằng bộ dụng cụ ELISA (hệ thống R & D, #DY266, #DY9345-05) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tóm lại, mỗi giếng của đĩa 96 giếng được phủ  $100\ \mu\text{L}$  kháng thể bắt được pha loãng trong PBS và ủ qua đêm ở nhiệt độ phòng (RT). Ngày hôm sau, mỗi giếng được rửa bằng dung dịch đệm rửa (0,05% Tween 20 trong PBS) ba lần bằng máy giặt tự động. Các tấm được chặn bằng  $300\ \mu\text{L}$  Chất pha loãng thuốc thử (1% BSA trong PBS) trong 1 giờ ở RT. Bước chọc hút / rửa được lặp lại.  $100\ \mu\text{L}$  mẫu hoặc chất chuẩn pha loãng trong Chất pha loãng thuốc thử được thêm vào mỗi giếng và ủ trong 2 giờ ở RT. Sau khi rửa,  $100\ \mu\text{L}$  Kháng thể Phát hiện được pha loãng trước trong Chất pha loãng thuốc thử được thêm vào mỗi giếng và ủ trong 2 giờ ở RT. Sau khi rửa,  $100\ \mu\text{L}$  Streptavidin-HRP pha loãng đang làm việc trong Chất pha loãng thuốc thử được thêm vào và ủ trong điều kiện ánh sáng dịu trong 20 phút, sau đó hút / rửa nhiều lần.  $100\ \mu\text{L}$  dung dịch chất nền (hỗn hợp  $\text{H}_2\text{O}_2$  và Tetramethylbenzidine theo tỷ lệ 1:1) được thêm vào và ủ trong 20 phút ở RT để tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng. Phản ứng được dừng lại bằng cách thêm  $50\ \mu\text{L}$  dung dịch dừng (2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Mật độ quang học được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa vi mô (Thiết bị phân tử VersaMax Microplate Reader). Mật

độ quang học (OD) của mỗi giếng được chuẩn hóa bằng cách trừ đi số đọc ở 570 nm từ chỉ số ở 450 nm.

Vì STING được thể hiện trong cả tế bào khối u và tế bào miễn dịch, các hợp chất chủ vận STING đã gây ra sản xuất cytokine thông qua việc kích hoạt con đường STING trong các tế bào đó. Cụ thể, as được thể hiện trong **HÌNH. 1** và **2**, các hợp chất chủ vận STING đã làm trung gian mạnh mẽ việc sản xuất CXCL-10 của con người và IFN của con người $\alpha$ , là các cytokine hạ lưu quan trọng của con đường STING.

### **Ví dụ thực nghiệm 3: Xét nghiệm in vitro kích hoạt tế bào miễn dịch**

Để kiểm tra tác dụng của các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây trong việc kích hoạt các tế bào miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, đo tế bào dòng chảy (FACS) đã được thực hiện. Các tế bào THP-1 của người (Ngân hàng dòng tế bào Hàn Quốc, # 40202) và PBMC được gieo hạt ở  $1,2 \times 10^5$  tế bào mỗi giếng trong một đĩa 96 giếng đáy tròn trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, #12400097) được bổ sung 10% FBS bất hoạt nhiệt và  $1 \times$  kháng sinh-Kháng nấm (Gibco, #15240062) và nghỉ ngơi trong 24 giờ ở  $37^\circ \text{C}$ . Các tế bào được kích thích bằng các hợp chất chủ vận STING như mô tả; Để kích thích THP-1, các tế bào được xử lý bằng hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313) trong quá trình pha loãng nối tiếp 5 lần từ  $1 \mu\text{M}$  trong 48 giờ. Sự cảm ứng của các dấu hiệu kích hoạt bề mặt tế bào, CD86 (phân tử đồng kích thích) và HLA-DR (MHC-lớp II), được đo bằng phép đo tế bào dòng chảy. Đối với PBMC, các tế bào được kích thích bằng các hợp chất chủ vận STING, Hợp chất 274 và 277 ở  $100 \text{ nM}$  trong 48 giờ hoặc Hợp chất 344 và 361 ở  $3 \mu\text{M}$  trong 24 giờ, tương ứng. Để phân tích tế bào dòng chảy, các tế bào được kích thích được ly tâm ở  $300\text{g}$  trong 5 phút ở  $4^\circ \text{C}$ , và sau đó treo lại trong dung dịch đệm FACS (2% FBS,  $2 \text{ mM}$  EDTA trong PBS). Sau khi nhuộm tế bào bằng thuốc chẹn Fc ở người (BD Biosciences, # 564220) trong dung dịch đệm FACS trong 10 phút ở  $4^\circ \text{C}$ . Sau đó, các tế bào được nhuộm bằng các kháng thể liên hợp huỳnh quang chống lại CD8, CD3,



CD56 và CD69 để kích hoạt tế bào CD8 T và NK và chống lại CD86 và MHC-II để kích hoạt tế bào thp-1 trong 40 phút ở 4 ° C. Sau khi rửa ba lần bằng dung dịch đệm FACS, các tế bào được treo lại trong dung dịch đệm FACS và được phân tích bằng FACSLytic (BD bioscience). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Flowjo 9.0 (BD bioscience).

Bảng 4. Kháng thể được sử dụng trong FACS

| Mục tiêu | Clone           | Huỳnh quang   | Dilution | Nhà sản xuất         | Mào    |
|----------|-----------------|---------------|----------|----------------------|--------|
| Đĩa CD3  | SK7             | PE-Cy7        | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 557851 |
| CD8      | SK1             | Alexafluor647 | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 560176 |
| CD56     | NCAM-1          | PE            | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 562432 |
| CD69     | FN50            | BV421         | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 562884 |
| CD86     | 2331 (VUI VE-1) | APC           | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 555660 |
| HLA-DR   | Lớp 46-6        | FITC          | 1:50     | Khoa học sinh học BD | 555811 |

Khi đại thực bào và bạch cầu đơn nhân thể hiện hàm lượng protein STING cao, dòng tế bào đơn nhân THP-1 ở người cũng cho thấy thể hiện STING cao. Như thể hiện trong **HÌNH. 3A** và **3B**, khi THP-1 được xử lý bằng các hợp chất chủ vận STING, phân tử đồng kích thích CD86 và phân tử MHC lớp II HLA-DR đã được điều chỉnh tăng trên bề mặt tế bào theo cách phụ thuộc vào liều lượng. Những điều này cho thấy rằng các hợp chất chủ vận STING kích hoạt các tế bào dòng tủy, chẳng hạn như đại thực bào và tế bào đuôi gai, và có thể tăng cường thể hiện kháng nguyên khối u của chúng thông qua việc điều chỉnh tăng bộ máy trình bày kháng nguyên.

Sau khi xử lý PBMC ở người bằng các hợp chất chủ vận STING, nó đã được phân tích sự kích hoạt của tế bào T CD8 + và tế bào NK bằng cách đo CD69,

một dấu hiệu kích hoạt, trên bề mặt tế bào của chúng bằng phép đo tế bào dòng chảy. Các hợp chất chủ vận STING tăng cường đáng kể thể hiện CD69 trên cả tế bào CD8 + T và NK (**HÌNH 4A** và **4B**), và sự mở rộng của các tế bào được kích hoạt đó (**HÌNH 5A** và **5B**).

Do đó, kết quả cho thấy rằng các hợp chất chủ vận STING gây ra hiệu quả các phản ứng tế bào miễn dịch bẩm sinh và thích ứng.

#### **Ví dụ thực nghiệm 4: Đánh giá dược động học**

Để đánh giá in vivo các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây ở chuột Balb/c ngây thơ, liều duy nhất của các hợp chất chủ vận STING được tiêm tĩnh mạch với liều 1,5 mg/kg vào chuột Balb/c cái (Orientbio, Hàn Quốc) lúc 6-8 tuần tuổi. Dược động học đã được nghiên cứu sau khi tiêm các hợp chất chủ vận STING vào chuột Balb/c. Các mẫu huyết tương được lấy tại các thời điểm khác nhau và bảo quản đông lạnh để phân tích. Nồng độ huyết tương của các hợp chất chủ vận STING tại các thời điểm được chỉ định được đo bằng phương pháp phân tích LC-MS / MS.

Tóm lại, 250  $\mu$ L dung dịch acetonitrile (ACN) được thêm vào cả 50  $\mu$ L mẫu và 50  $\mu$ L huyết tương có chứa 10 nM Dextromethorphan (tiêu chuẩn bên trong), và các dung dịch được trộn mạnh bằng máy trộn xoáy trong 5 phút. Các mẫu sau đó được quay xuống ở tốc độ 14.000 vòng / phút, 4 ° C trong 5 phút. 100  $\mu$ L phần trên được kết hợp với 100  $\mu$ L pha di động A (0,1% axit formic trong nước với 5% ACN) và trộn kỹ. Các mẫu được đo cho các hợp chất chủ vận STING bằng cách sử dụng LC-MS / MS (Nexera LC40 (SHIMADZU) và QTRAP4500 (SCIEX)).

Hồ sơ PK của Hợp chất 221, 277, 281, 274, Đối chứng #1 và #1 được tóm tắt trong Bảng 5 đến 10. Biểu diễn đồ họa của PK huyết tương được thể hiện trong **HÌNH. 6A** đến **6D**. So với Đối chứng #1 và 2, các hợp chất chủ vận STING cho thấy hồ sơ dược động học ổn định đáng kể ở chuột.

Bảng 5. Hợp chất 221

|                                                                                        |                              |       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------|------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b>                                                                  | 1,5 mg / kg<br>IV đơn, n = 3 |       |      |
| AUC <sub>last</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )                        | 6.67                         | $\pm$ | 0.22 |
| AUC <sub><math>\infty</math></sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )         | 6.80                         | $\pm$ | 0.23 |
| AUC <sub><math>\infty</math></sub> , định<br>mức ( $\text{kg}\cdot\text{h}/\text{L}$ ) | 4.53                         | $\pm$ | 0.15 |
| CL ( $\text{L}/\text{h}/\text{kg}$ )                                                   | 0.22                         | $\pm$ | 0.01 |
| VSS ( $\text{L}/\text{kg}$ )                                                           | 0.26                         | $\pm$ | 0.01 |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                           | 8.06                         | $\pm$ | 0.45 |
| C <sub>max</sub> , định<br>mức ( $\text{kg}/\text{L}$ )                                | 5.37                         | $\pm$ | 0.30 |
| C <sub>0</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                             | 9.79                         | $\pm$ | 0.43 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                                                                   | 1.06                         | $\pm$ | 0.04 |
| F (%)                                                                                  | (100)                        |       |      |

Bảng 6. Hợp chất 277

|                                                                                        |                              |       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------|------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b>                                                                  | 1,5 mg / kg<br>IV đơn, n = 3 |       |      |
| AUC <sub>last</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )                        | 10.5                         | $\pm$ | 0.49 |
| AUC <sub><math>\infty</math></sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )         | 11.1                         | $\pm$ | 0.37 |
| AUC <sub><math>\infty</math></sub> , định<br>mức ( $\text{kg}\cdot\text{h}/\text{L}$ ) | 7.37                         | $\pm$ | 0.25 |
| CL ( $\text{L}/\text{h}/\text{kg}$ )                                                   | 0.14                         | $\pm$ | 0.00 |
| VSS ( $\text{L}/\text{kg}$ )                                                           | 0.27                         | $\pm$ | 0.03 |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                           | 6.06                         | $\pm$ | 0.36 |
| C <sub>max</sub> , định<br>mức ( $\text{kg}/\text{L}$ )                                | 4.04                         | $\pm$ | 0.24 |
| C <sub>0</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                             | 6.53                         | $\pm$ | 0.32 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                                                                   | 1.38                         | $\pm$ | 0.19 |
| F (%)                                                                                  | (100)                        |       |      |

Bảng 7. Hợp chất 281

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b> | 1,5 mg / kg |
|-----------------------|-------------|

|                                                                  |               |       |      |
|------------------------------------------------------------------|---------------|-------|------|
|                                                                  | IV đơn, n = 3 |       |      |
| AUClast<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )              | 14.8          | $\pm$ | 1.35 |
| AUC $\infty$<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )           | 14.8          | $\pm$ | 1.34 |
| AUC $\infty$ , định<br>mức ( $\text{kg}\cdot\text{h}/\text{L}$ ) | 9.89          | $\pm$ | 0.90 |
| CL ( $\text{L}/\text{h}/\text{kg}$ )                             | 0.10          | $\pm$ | 0.01 |
| VSS ( $\text{L}/\text{kg}$ )                                     | 0.32          | $\pm$ | 0.03 |
| Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                 | 6.16          | $\pm$ | 0.42 |
| Cmax, định<br>mức ( $\text{kg}/\text{L}$ )                       | 4.11          | $\pm$ | 0.28 |
| C0 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                   | 6.50          | $\pm$ | 0.49 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                                             | 2.80          | $\pm$ | 0.27 |
| <b>F (%)</b>                                                     | (100)         |       |      |

Bảng 8. Hợp chất 274

|                                                                  |               |       |      |
|------------------------------------------------------------------|---------------|-------|------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b>                                            | 1,5 mg / kg   |       |      |
|                                                                  | IV đơn, n = 3 |       |      |
| AUClast<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )              | 56.9          | $\pm$ | 4.12 |
| AUC $\infty$<br>$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )           | 57.1          | $\pm$ | 3.90 |
| AUC $\infty$ , định<br>mức ( $\text{kg}\cdot\text{h}/\text{L}$ ) | 38.1          | $\pm$ | 2.60 |
| CL ( $\text{L}/\text{h}/\text{kg}$ )                             | 0.03          | $\pm$ | 0.00 |
| VSS ( $\text{L}/\text{kg}$ )                                     | 0.17          | $\pm$ | 0.01 |
| Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                 | 9.65          | $\pm$ | 0.61 |
| Cmax, định<br>mức ( $\text{kg}/\text{L}$ )                       | 6.44          | $\pm$ | 0.41 |
| C0 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                   | 10.0          | $\pm$ | 0.64 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                                             | 4.26          | $\pm$ | 0.74 |
| <b>F (%)</b>                                                     | (100)         |       |      |

Bảng 9. Đối chứng #1

|                                                     |               |       |      |
|-----------------------------------------------------|---------------|-------|------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b>                               | 1,5 mg / kg   |       |      |
|                                                     | IV đơn, n = 3 |       |      |
| AUClast<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) | 0.98          | $\pm$ | 0.10 |

|                                         |       |   |      |
|-----------------------------------------|-------|---|------|
| AUC <sub>∞</sub><br>(μg*h/mL)           | 0.99  | ± | 0.10 |
| AUC <sub>∞</sub> , định<br>mức (kg*h/L) | 0.66  | ± | 0.07 |
| CL (L/h/kg)                             | 1.53  | ± | 0.16 |
| VSS (L/kg)                              | 0.70  | ± | 0.15 |
| Cmax (μg/mL)                            | 2.91  | ± | 0.45 |
| Cmax, định<br>mức (kg/L)                | 1.94  | ± | 0.30 |
| C0 (μg/mL)                              | 4.63  | ± | 0.86 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                    | 0.91  | ± | 0.04 |
| F (%)                                   | (100) |   |      |

Bảng 10. Đối chứng #2

|                                         |                              |   |      |
|-----------------------------------------|------------------------------|---|------|
| <b>Chuột (Balb/c)</b>                   | 1,5 mg / kg<br>IV đơn, n = 3 |   |      |
| AUC <sub>last</sub><br>(μg*h/mL)        | 0.07                         | ± | 0.01 |
| AUC <sub>∞</sub><br>(μg*h/mL)           | 0.08                         | ± | 0.01 |
| AUC <sub>∞</sub> , định<br>mức (kg*h/L) | 0.05                         | ± | 0.01 |
| CL (L/h/kg)                             | 19.7                         | ± | 2.59 |
| VSS (L/kg)                              | 5.10                         | ± | 1.01 |
| Cmax (μg/mL)                            | 0.24                         | ± | 0.03 |
| Cmax, định<br>mức (kg/L)                | 0.16                         | ± | 0.02 |
| C0 (μg/mL)                              | 0.38                         | ± | 0.05 |
| t <sub>1/2</sub> (h)                    | 0.20                         | ± | 0.03 |
| F (%)                                   | (100)                        |   |      |

### Ví dụ thực nghiệm 5: Đánh giá in vitro về độc tính tế bào bình thường

PBMC cũng được mua từ STEMCELL™ (#700025.2). Các tế bào (8,0 × 10<sup>4</sup> tế bào mỗi giếng) được gieo trong một đĩa 96 giếng đáy phẳng trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, #12400097) với 10% FBS bất hoạt nhiệt và 1 × kháng sinh-kháng nấm (Gibco, #15240062) và nghỉ ngơi trong 24 giờ ở 37 ° C. Các tế

bào được xử lý bằng các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây (Hợp chất 277, 302, 422, 274, 309, 424, 316, 313, 281, Đối chứng #1 và #1) trong một pha loãng nối tiếp. Sau 72 giờ, khả năng tồn tại của tế bào được đo bằng cách sử dụng Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo (Promega, #G7573) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tín hiệu được phát hiện bằng cách sử dụng đầu đọc đa nhãn EnVision Xcite và dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism 8.

Để xác minh tác dụng của các hợp chất chủ vận STING đối với độc tính tế bào bình thường, PBMC được xử lý bằng các hợp chất chủ vận STING trong 3 ngày và đo tỷ lệ phần trăm chết tế bào. Như được thể hiện trong các giá trị nồng độ độc tế bào 50% (CC50) trong Bảng 11, so với Đối chứng #1 và #1, tất cả các hợp chất chủ vận STING đều có giá trị CC50 cao hơn, ngụ ý độc tính tế bào thấp hơn trong các tế bào miễn dịch bình thường.

Bảng 11. Độc tính tế bào trong ống nghiệm trong PBMC

| Hợp chất số. | CC50 (nM) |
|--------------|-----------|
| Đối chứng #1 | 3.34      |
| Đối chứng #2 | 6.28      |
| 277          | 32.11     |
| 302          | 59.21     |
| 422          | 207.3     |
| 274          | 16.02     |
| 309          | 44.31     |
| 424          | 147.2     |
| 316          | 206.9     |
| 313          | 98.03     |
| 281          | 126.6     |

Các tế bào gốc tạo máu CD34 + (HSC) được mua từ STEMCELL™ (# 70002.3). Các tế bào ( $2 \times 10^4$  tế bào mỗi giếng) được nuôi cấy trong môi trường StemSpan™ SFEM II được bổ sung StemSpan™ CD34 + Bổ sung mở rộng (# 02691) trong đĩa 6 giếng ở 37 ° C trong 7 ngày. Vào ngày thứ 3 hoặc 4, một khối

lượng môi trường hoàn chỉnh tươi bằng nhau được thêm vào nuôi cấy tế bào. Vào ngày thứ 7, các tế bào ( $4 \times 10^4$  tế bào mỗi giếng) được gieo trong một đĩa trắng 96 giếng và nghỉ ngơi trong 24 giờ trong điều kiện tương tự.

Để xác minh tác dụng của các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây trong độc tính tế bào bình thường, HSC được xử lý bằng các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây (Hợp chất 277, 302, 422, 424, 313, 363, 396 và Đối chứng #1) trong pha loãng nối tiếp. Sau 72 giờ, khả năng tồn tại của tế bào được đo bằng cách sử dụng Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo (Promega, # G7573) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tín hiệu được phát hiện bằng cách sử dụng đầu đọc đa nhãn EnVision Xcite và dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism 8. Như được thể hiện trong giá trị nồng độ độc tế bào 50% (CC50) trong Bảng 12, so với Hợp chất Đối chứng #1, tất cả các hợp chất chủ vận STING đều có giá trị CC50 cao hơn, ngụ ý độc tính tế bào thấp hơn ở HSC.

Bảng 12. Độc tính tế bào trong ống nghiệm trong CD34 + HSC

| Hợp chất số.          | CC50 (nM) |
|-----------------------|-----------|
| Hợp chất Đối chứng #1 | 2.10      |
| 277                   | 13.50     |
| 302                   | 21.50     |
| 422                   | 32.10     |
| 424                   | 30.60     |
| 313                   | 44.50     |
| 363                   | 86.10     |
| 396                   | 156.10    |

### **Ví dụ thực nghiệm 6: Hiệu quả in vivo trong các mô hình chuột đồng gen**

Chuột cái Balb/c (KOTEC, Hàn Quốc) 6 tuần tuổi, được sử dụng cho tất cả các nghiên cứu được hoàn thành dưới sự chấp thuận của Ủy ban Chăm sóc và Sử dụng Động vật Thử nghiệm (IACUC) của Khoa học Legochembio. Các tế bào

CT26 hoặc EMT6 (American Type Culture Collection (ATCC), #CRL-2638, #CRL-2755) được duy trì trong môi trường RPMI 1640 (Gibco, #12400097) được bổ sung 10% FBS bất hoạt nhiệt và  $1 \times$  kháng sinh-kháng nấm (Gibco, #15240062) ở  $37^{\circ}\text{C}$  với 5%  $\text{CO}_2$ . Các tế bào âm tính với mycoplasma được sử dụng cho tất cả các thí nghiệm và xét nghiệm mycoplasma được thực hiện thường xuyên bằng cách sử dụng Bộ phát hiện PCR mycoplasma e-Myco™ VALiD (công nghệ sinh học iNtRON, #15239). Tế bào CT26 ( $2 \times 10^5$  tế bào/chuột) hoặc tế bào EMT6 ( $5 \times 10^5$  tế bào/chuột) trong PBS được cấy dưới da vào sườn phải đã cạo. Thử nghiệm khối u và trọng lượng cơ thể được đo 3 đến 4 ngày một lần và thể tích khối u được tính theo công thức  $0,5 \times (\text{chiều dài}) \times (\text{chiều rộng})^2$ .

Cụ thể, để xác định hiệu quả in vivo của các hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 214 và 221) trong mô hình chuột đồng gen CT26, khi thử nghiệm khối u đạt  $70 \text{ mm}^3$ , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch với liều 1,5 mg/kg mỗi 3 hoặc 4 ngày một lần (tổng cộng ba lần). Để xác định hiệu quả in vivo của hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274) trong mô hình chuột đồng gen CT26, khi thử nghiệm khối u  $55 \text{ mm}^3$ , hợp chất được tiêm tĩnh mạch một lần mỗi tuần trong 3 tuần ngoại trừ liều duy nhất 1 mg / kg. Để so sánh hiệu quả in vivo của các hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 281) trong mô hình chuột đồng gen CT26 với Hợp chất đối chứng #1, khi thử nghiệm khối u  $55 \text{ mm}^3$ , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch 0,5 mg/kg mỗi tuần một lần trong ba tuần. Để so sánh hiệu quả in vivo của các hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274, 313, 344 và 396) trong mô hình chuột đồng gen CT26 với Hợp chất đối chứng # 3, khi thử nghiệm khối u  $80 \text{ mm}^3$ , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch 0,3 mg/kg mỗi tuần một lần trong 3 tuần. Để so sánh hiệu quả in vivo của các hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 274 và 313) trong mô hình chuột đồng gen EMT6 với Hợp chất đối chứng #1 và #2, khi thử nghiệm khối u  $100 \text{ mm}^3$ , mỗi hợp chất được tiêm tĩnh mạch 0,125 mg/kg mỗi tuần một lần trong ba tuần. Để xác định hiệu quả in vivo của hợp chất chủ vận STING (Hợp chất 313) trong mô hình chuột đồng gen EMT6, khi thử nghiệm khối u  $100 \text{ mm}^3$ , hợp chất được tiêm tĩnh mạch ở liều chỉ định mỗi tuần một lần trong 3 tuần ngoại trừ liều



0,05 mg/kg hai lần một tuần.

Một hệ thống đồng gen đã được sử dụng để đánh giá khả năng của các hợp chất chủ vận STING gây ra phản ứng miễn dịch và thúc đẩy phản ứng miễn dịch chống khối u. Trong cả hai mô hình đồng gen CT26 và EMT6, các hợp chất chủ vận STING kiểm soát đáng kể sự phát triển của khối u ở các liều khác nhau (**HÌNH 7 đến 12**).

Đặc biệt, Hợp chất 274 đã loại bỏ hoàn toàn các khối u trong nhóm 0,5 mg/kg (2 trong số 5 con chuột) và trong nhóm liều đơn 1mg/kg (2 trong số 5 con chuột) trong mô hình CT26 (**HÌNH 8**). Hợp chất 313 cũng loại bỏ các khối u ở tất cả các nhóm (1 trên 5 cho 0,05 mg / kg, 2 trong số 5 cho 0,1 mg / kg, 5 trong số 5 cho cả 0,3 và 0,6 mg / kg) trong mô hình EMT6 (**HÌNH 12**).

Phù hợp với hiệu quả in vitro, các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây cho thấy hiệu quả in vivo vượt trội trong các mô hình chuột đồng gen khác nhau.

Kết hợp với nhau, các hợp chất chủ vận STING được mô tả ở đây có cấu hình cạnh tranh mạnh mẽ về hoạt tính chống khối u cao, nhưng độc tính thấp.

## **Tài liệu tham khảo**

Tất cả các ấn phẩm và bằng sáng chế được đề cập ở đây được kết hợp toàn bộ bằng cách tham chiếu như thể mỗi ấn phẩm hoặc bằng sáng chế riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để được kết hợp bằng cách tham chiếu. Trong trường hợp có xung đột, ứng dụng hiện tại, bao gồm bất kỳ định nghĩa nào ở đây, sẽ được kiểm soát.

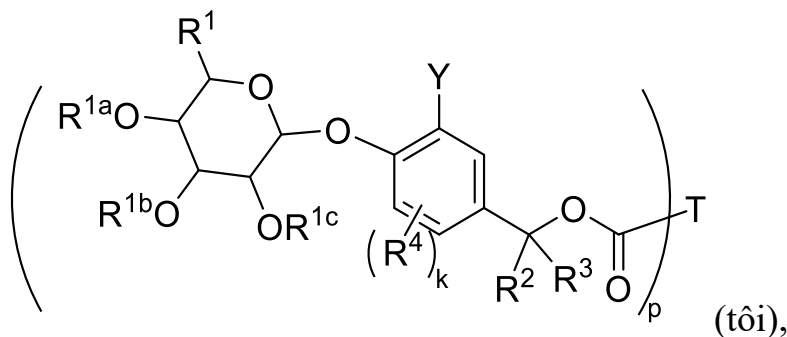
## **Các tương đương**

Trong khi các hiện thân cụ thể của tiết lộ đã được thảo luận, đặc điểm kỹ thuật trên mang tính minh họa và không hạn chế. Nhiều biến thể của bộc lộ sẽ trở nên rõ ràng đối với những người có kỹ năng trong lĩnh vực này khi xem xét thông số kỹ thuật này và các điểm dưới đây. Phạm vi đầy đủ của việc tiết lộ phải được

xác định bằng cách tham khảo các điểm bồi thường, cùng với phạm vi tương đương đầy đủ của chúng và đặc điểm kỹ thuật, cùng với các biến thể đó.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Một hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), hoặc một loại muối có thể chấp nhận được về mặt dược phẩm của chúng:

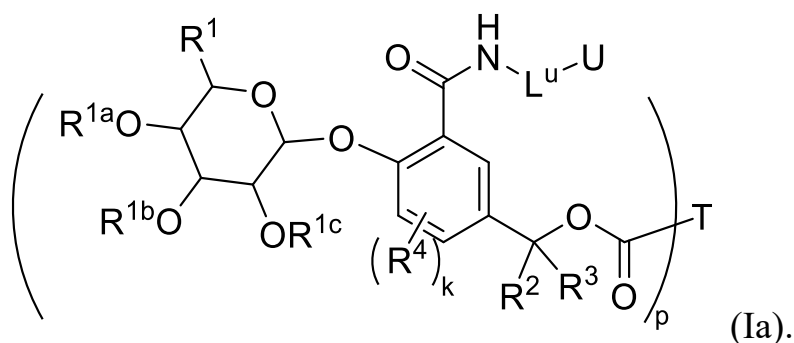


Trong đó:

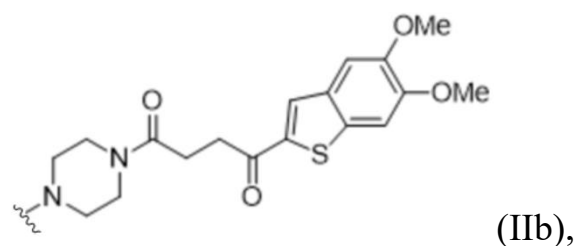
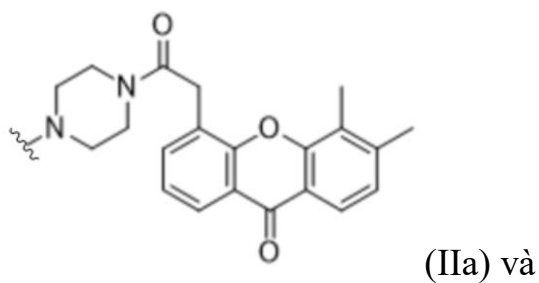
- T là một phần bao gồm chất chủ vận Stimulator of Interferon Genes (STING),
- p bằng 1 hoặc 2,
- mỗi trường hợp của  $R^1$  được  $CH^2OR^{11}$  độc lập hoặc  $COOR^{12}$ ,
- mỗi trường hợp của  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  và  $R^{11}$  là H độc lập hoặc một nhóm bảo vệ hydroxyl,
- mỗi cá thể  $R^{12}$  là H độc lập hoặc một nhóm bảo vệ carboxyl,
- mỗi trường hợp của  $R^2$  và  $R^3$  là H hoặc alkyl độc lập, hoặc  $R^2$  và  $R^3$  cùng với một nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành một cycloalkyl,
- mỗi trường hợp của  $R^4$  được chọn độc lập từ halogen, alkyl, CN và  $NO^2$ ,
- Mỗi trường hợp của k bằng 0, 1, 2 hoặc 3 độc lập,
- mỗi cá thể Y được chọn độc lập từ H,  $-C(O)NHL^uU$ ,  $-C(O)NR'(L^uU)$ ,  $-C(O)N(L^uU)_2$  và  $C(O)OH$ ,
- mỗi trường hợp của  $L^u$  là một liên kết đầu tiên,
- mỗi trường hợp U được chọn độc lập từ H, alkyl, amino, azido, acetylenyl, alkylamino, heterocyclyl, alkoxy,  $-COOH$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-OH$ ,  $-DBCO$  và một saccharide, và

mỗi trường hợp R' được chọn lọc độc lập từ alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, mono- hoặc di-alkylamino, heteroaryl và aryl.

2. Hợp chất của điểm 1, trong đó hợp chất của công thức (I) là một hợp chất của công thức (Ia):

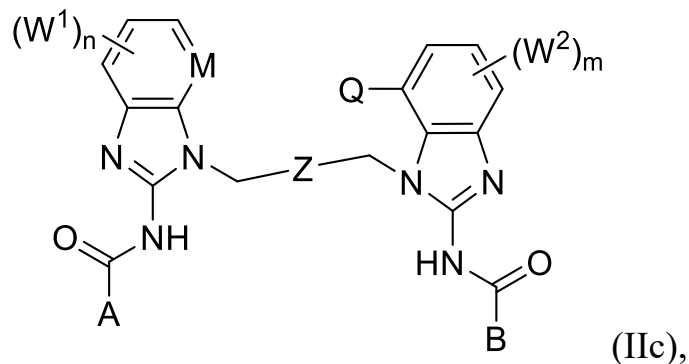


3. Hợp chất của điểm 1 hoặc 2, trong đó p là 1 và T là một phần được biểu thị bằng một trong các công thức cấu trúc sau:



trong đó là điểm kết nối với mảnh -C(O)O(CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)- của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

4. Hợp chất của điểm 1 hoặc 2, trong đó, T là một phần được biểu thị bằng Công thức (IIc):



Trong đó:

T được ghép với đoạn  $-C(O)OCR^2R^3-$  của công thức (I) thông qua  $W^1$ ,  $W^2$ , A, B hoặc  $L^2$ ,

M là N, C ( $X^aR^a$ ) hoặc C ( $X^bL^1L^2-$ ),

Q là  $-X^aR^a$  hoặc  $-X^bL^1L^2-$ ,

mỗi trường hợp  $W^1$  và  $W^2$  được chọn độc lập từ alkyl, amino, amido, axit cacboxylic, este và hydrazido, ví dụ:  $-C(O)NH-alkyl-N(alkyl)-$  hoặc  $-C(O)NH-N(alkyl)-$ ;

n và m bằng 0, 1, 2 hoặc 3 độc lập,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B đều là aryl hoặc heteroaryl độc lập,

$X^a$  và  $X^b$  được chọn độc lập từ  $CH_2$ , NH, O và S,

$R^a$  được chọn từ H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkyl,  $-(alkylene)carboxylic$  axit,  $-(alkylene)guanidino$ ,  $-(alkylene)NHC(O)CH_2guanidino$ ,  $-(alkylene)O(alkylene)guanidino$  và  $O(alkylene)guanidino$ ,

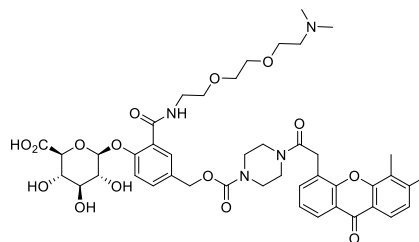
$L^2$  là một liên kết, hoặc một phần liên kết được ghép với  $L^1$  và bao gồm một nguyên tử nitơ được ghép với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

6. Hợp chất của điểm 4 hoặc 5, trong đó R<sup>a</sup> là Được chọn từ alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl, -(alkylene) axit carboxylic và -(alkylene)guanidino.

[illegible]

\*heterocyclylene\*\*, và trong đó \* là điểm kết nối với  $L^1$  và \*\* là điểm kết nối với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

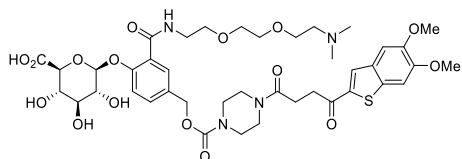
8. Hợp chất của điểm 3, trong đó T được biểu thị bằng công thức cấu trúc (IIa).



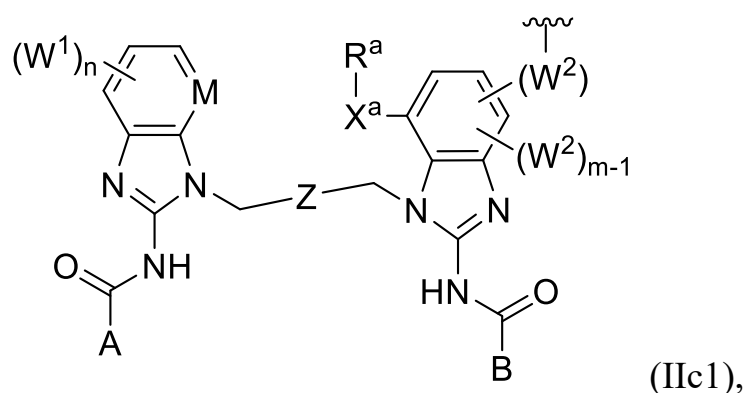
9. Hợp chất của điểm 8, trong đó hợp chất là

10. Hợp chất của điểm 3, trong đó T được biểu thị bằng công thức cấu trúc (IIb).

11. Hợp chất của điểm 10, trong đó hợp chất là

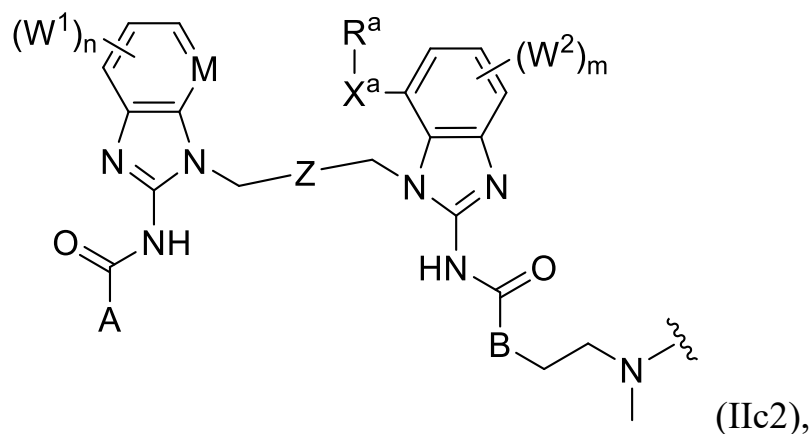


12. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 4-6, trong đó T được ghép nối với  $-C(O)OCR^2R^3-$  mảnh của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I) qua  $W^2$ , và T là một phần được đại diện bởi công thức (IIc1):



trong đó  $\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

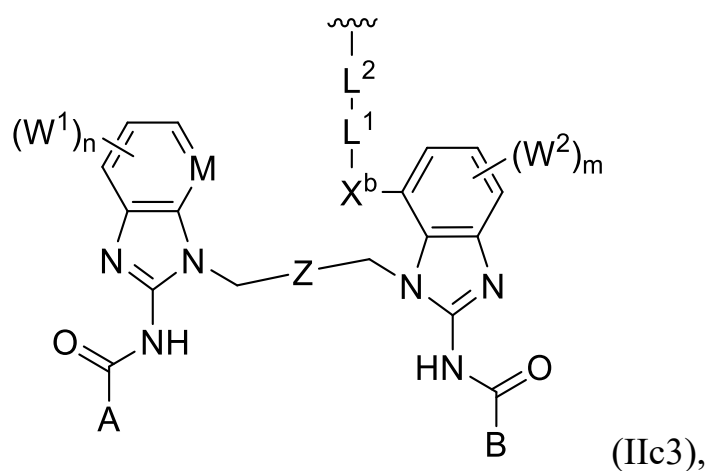
13. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 4-6, trong đó T được ghép nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I) thông qua B, và T là một phần được biểu thị bằng công thức (IIc2):



trong đó  $\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

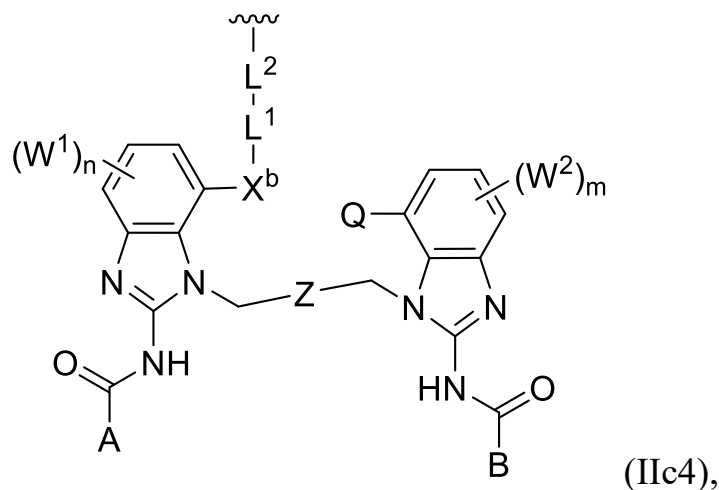
14. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 4-6, trong đó T được ghép nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I) thông qua  $\text{L}^2$  và T là một phần được biểu thị bằng công thức (IIc3):





trong đó  $\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

15. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 4-6, trong đó T được ghép nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I) thông qua  $\text{L}^2$ , và T là một phân được biểu thị bằng công thức (IIc4):



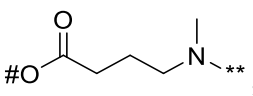
trong đó  $\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

một trái phiếu,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,

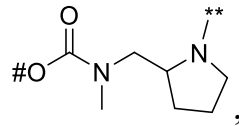
heterocyclylene bao gồm một nguyên tử nitơ được kết nối với đoạn -C(O)O(CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) - của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), và trong đó # là điểm kết nối với L<sup>1</sup>,

mỗi cá thể của R<sup>5</sup> được chọn độc lập từ H, alkyl và dialkylaminoalkyl, và

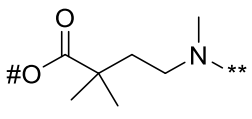
18. Hợp chất của điểm 17, trong đó  $L^2$  được chọn từ



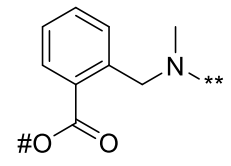
,



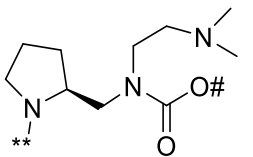
,



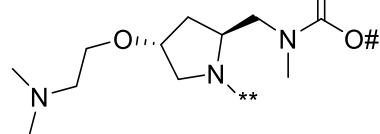
,



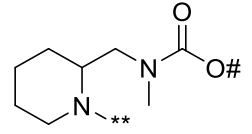
,



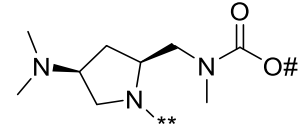
,



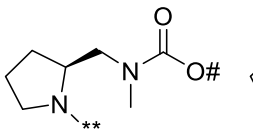
,



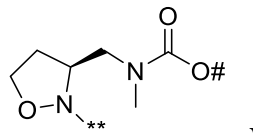
,



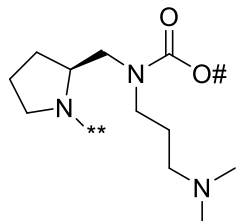
,



,



,



, và

19. Hợp chất của điểm 18, trong đó L<sup>2</sup> được chọn từ

CCN(C)CCCC(=O)O

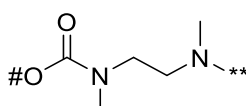
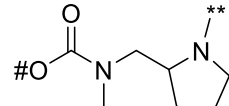
CCN(C)CC1CCCN1C(=O)O

CCN(C)CC(C)(C)C(=O)O

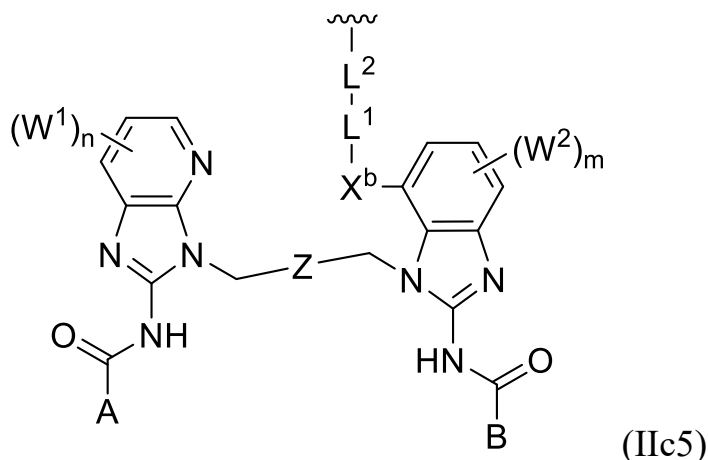
CCN(C)Cc1ccccc1C(=O)O

và

CCN(C)CC(=O)O

20. Hợp chất của điểm 19, trong đó  $L^2$  là  hoặc .

21. Hợp chất của điểm 1, trong đó p bằng 1 và T là một phần được biểu thị bởi công thức (IIc5):



Trong đó:

T được ghép với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bởi Công thức cấu trúc (I) thông qua  $L^2$ ,

mỗi trường hợp  $W^1$  và  $W^2$  được chọn độc lập từ alkyl, amino, amido, axit carboxylic, este và hydrazido,

n và m bằng 0, 1, 2 hoặc 3 độc lập,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B đều là aryl hoặc heteroaryl độc lập,

$X^a$  và  $X^b$  được chọn độc lập từ  $CH_2$ , NH, O và S,

Ra được chọn từ H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl,  $-(alkylene)$  axit carboxylic,  $-(alkylene)guanidino$ ,  $-(alkylene)NHC(O)CH_2guanidino$ ,  $-(alkylene)O(alkylene)guanidino$  và  $-(alkylene)O(alkylene)guanidino$ .

$L^1$  được chọn lọc từ alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene,

$L^2$  là một liên kết, một phần liên kết được ghép với  $L^1$  và bao gồm một nguyên tử nitơ kết hợp với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), hoặc chất liên kết thứ hai,

trong đó  $\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

22. Hợp chất của điểm 21, trong đó  $L^2$  là một trình liên kết thứ hai Bao gồm  $\#OC(O)NR^5-L^4-NR^6$ ,  $\#OC(O)-L^4-NR^6$ , hoặc  $\#OC(O)NR^5-L^4-(heterocyclylene)$ , trong đó:

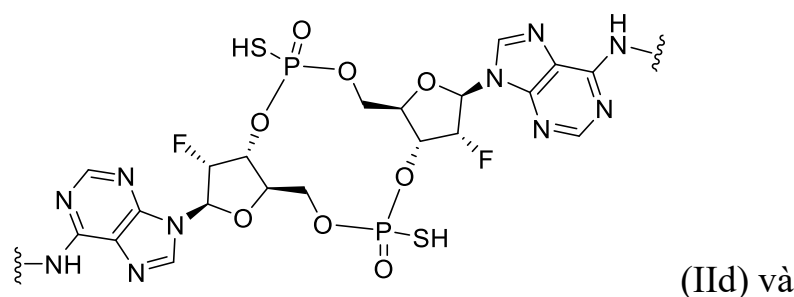
heterocyclylene bao gồm một nguyên tử nitơ được kết nối với đoạn  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), và trong đó  $\#$  là điểm kết nối với  $L^1$ ,

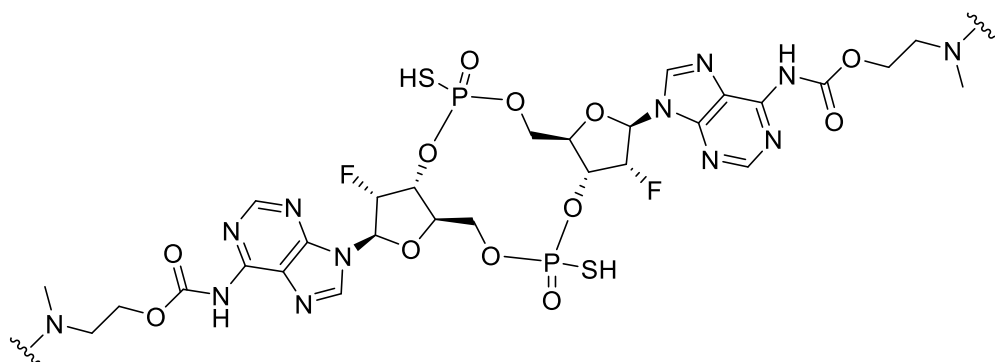
mỗi trường hợp của  $L^4$  là alkylene hoặc arylalkylene độc lập,

mỗi cá thể của  $R^5$  được chọn độc lập từ H, alkyl và dialkylaminoalkyl, và

mỗi trường hợp của  $R^6$  được chọn lọc độc lập từ H, alkyl và dialkylaminoalkyl.

23. Hợp chất của điểm 1 hoặc 2, trong đó p bằng 2 và T là một phần được biểu thị bởi một trong các công thức cấu trúc sau:

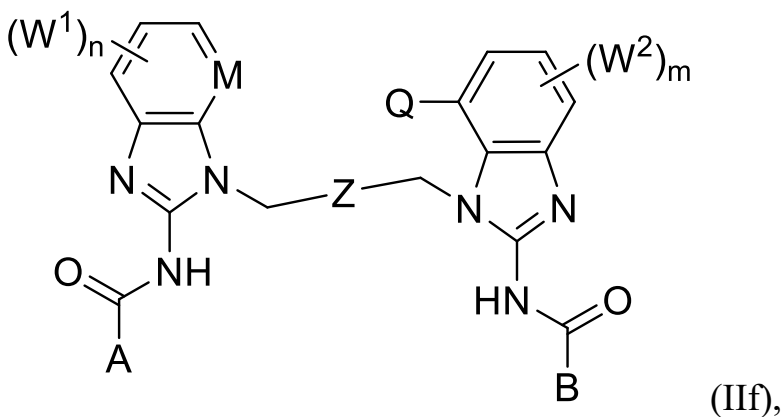




(IIe),

trong đó mỗi là  $\sim$  một điểm kết nối với các mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I),

hoặc T là một phần được biểu thị bằng công thức cấu trúc (II f), trong đó T được ghép với mỗi đoạn  $-C(O)OCR^2R^3-$  của công thức (I) một cách độc lập thông qua hai trong số  $W^1$ ,  $W^2$ , A, B hoặc  $L^2$ :



(II f),

Trong đó:

M là N, C ( $X^aR^a$ ) hoặc C ( $X^bL^1L^2-$ ),

Q là  $-X^aR^a$  hoặc  $-X^bL^1L^2-$ ,

mỗi trường hợp  $W^1$  và  $W^2$  được chọn độc lập từ alkyl, amino, amido, axit carboxylic, este và hydrazido,

n và m bằng 0, 1, 2 hoặc 3 độc lập,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B đều là heteroaryl 5 nguyên tử độc lập,

$X^a$  và  $X^b$  được chọn độc lập từ  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$  và  $\text{S}$ ,

mỗi trường hợp  $R^a$  được chọn độc lập từ  $\text{H}$ , alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclylalkyl, cycloalkylalkyl,  $-(\text{alkylene})$  axit carboxylic,  $-(\text{alkylene})\text{guanidino}$ ,  $-(\text{alkylene})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{guanidino}$ ,  $-(\text{alkylene})\text{O}(\text{alkylene})\text{guanidino}$  và  $-\text{O}(\text{alkylene})\text{guanidino}$ ,

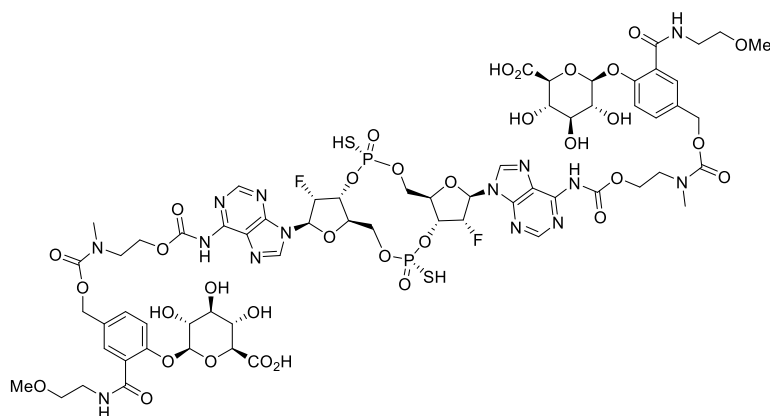
mỗi trường hợp của  $L^1$  được chọn lọc độc lập từ alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene,

mỗi trường hợp của  $L^2$  được chọn độc lập từ một liên kết, một phần liên kết được ghép với  $L^1$  tương ứng và bao gồm một nguyên tử nitơ được ghép với mảnh  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^2\text{R}^3)-$  tương ứng của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), hoặc một liên kết thứ hai.

24. Hợp chất của điểm 23, trong đó T là một phần của công thức (IId).

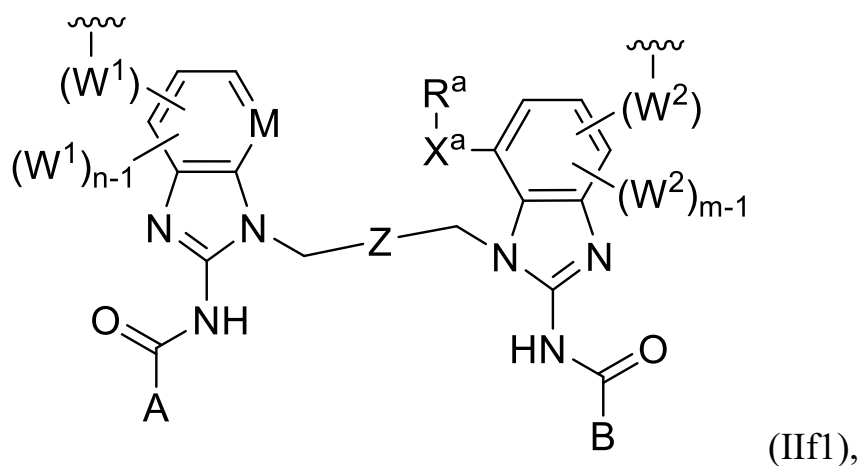
25. Hợp chất của điểm 23, trong đó T là một phần của công thức (Ile).

26. Hợp chất của điểm 25, trong đó hợp chất là



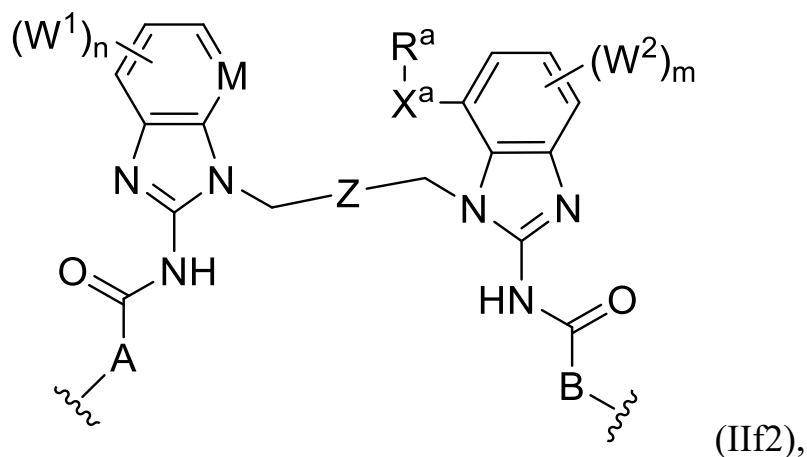
27. Hợp chất của điểm 23, trong đó T là một phần của công thức (IIIf).

28. Hợp chất của điểm 23, trong đó T được ghép với mỗi mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)$  - thông qua  $W^1$  và  $W^2$ , và T là một phần được biểu thị bằng công thức (IIf1):



trong đó mỗi là  $\sim$  một điểm kết nối với các mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

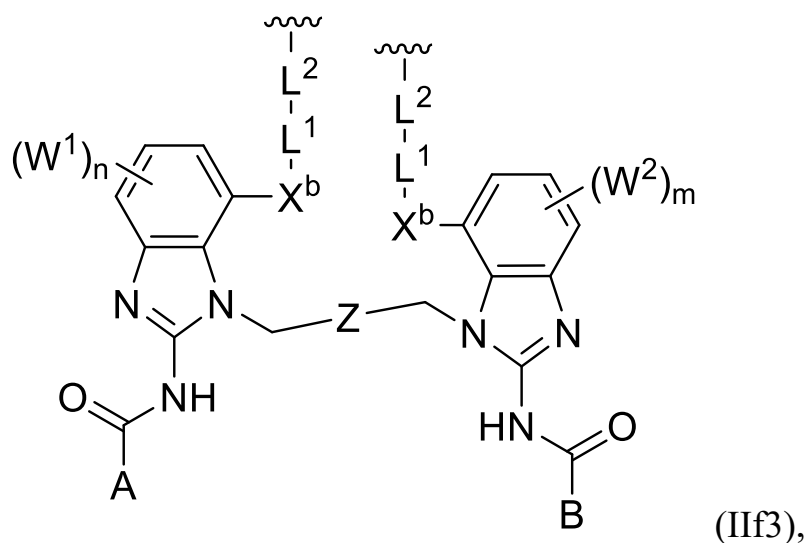
29. Hợp chất của điểm 23, trong đó T được ghép với mỗi mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  thông qua A và B, và T là một phần được biểu thị bằng công thức (IIf2):



trong đó mỗi là  $\sim$  một điểm kết nối với các mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).



30. Hợp chất của điểm 23, trong đó T được ghép với mỗi mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  thông qua hai  $L^2$ , và T là một phần được biểu thị bằng công thức (Iif3):



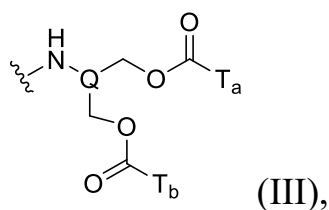
trong đó mỗi  $\sim$  là một điểm kết nối với các mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I).

31. Hợp chất của điểm 30, trong đó mỗi  $L^2$  là một liên kết thứ hai độc lập bao gồm  $\#OC(O)NR^5-L^5-NR^6$ ,  $\#OC(O)-L^4-NR^6$ , hoặc  $\#OC(O)NR^5-L^5-(\text{heterocyclylene})$ , trong đó heterocyclylene bao gồm một nguyên tử nitơ được kết nối với tương ứng  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  mảnh của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), trong đó  $\#$  là điểm kết nối với  $L^1$  tương ứng,

mỗi  $L^5$  là alkylene hoặc aralkylene độc lập, và

mỗi  $R^5$  và mỗi  $R^6$  đều được chọn lọc độc lập từ H, alkyl và dialkylaminoalkyl.

32. Hợp chất của điểm 1 hoặc 2, trong đó p là 1 và T là một phần được biểu thị bằng công thức (III):

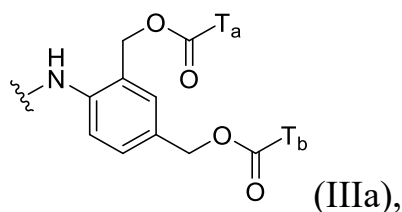


trong đó Q là một phần liên kết phân nhánh,

$T^a$  và  $T^b$  đều là một phần độc lập bao gồm chất chủ vận (STING), và

$\sim$  là một điểm kết nối với  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  mảnh của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (III).

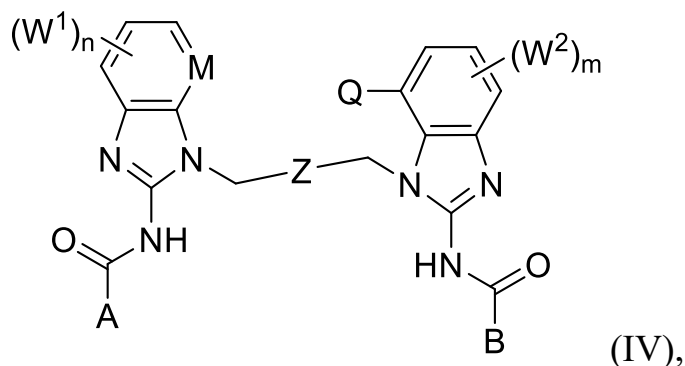
33. Hợp chất của điểm 32, trong đó T là một phần được biểu thị bằng công thức (IIIa):



Trong đó:

$\sim$  là điểm kết nối với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I),

$T^a$  và  $T^b$  là một phần độc lập được biểu thị bằng công thức (IV):



Trong đó:

$T^a$  và  $T^b$  được ghép độc lập với đoạn  $-C(O)OCR^2R^3-$  của công thức (I) thông qua  $W^1$ ,  $W^2$ , A, B hoặc  $L^2$ ,

M là N, C ( $X^aR^a$ ) hoặc C ( $X^bL^1L^2-$ ),

Q là  $-X^aR^a$  hoặc  $-X^bL^1L^2-$ ,

mỗi trường hợp của  $W^1$  và  $W^2$  được chọn lọc độc lập từ alkyl, amino, amido, axit cacboxylic, este và hydrazido, ví dụ:  $-C(O)NH-(alkyl)-N(alkyl)-$ ;

n và m bằng 0, 1, 2 hoặc 3 độc lập,

Z được chọn từ alkylene, alkenylene và alkynylene,

A và B đều là aryl hoặc heteroaryl độc lập,

$X^a$  và  $X^b$  được chọn độc lập từ  $CH_2$ , NH, O và S,

$R^a$  được chọn từ H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl,  $-(alkylene)$  carboxylic axit,  $-(alkylene)$ guanidino,  $-(alkylene)NHC(O)CH_2$ guanidino,  $-(alkylene)O(alkylene)$ guanidino, và  $-O(alkylene)$ guanidino,

$L^1$  được chọn lọc từ alkylene, heteroalkylene, alkenylene, alkynylene, cycloalkylene, heterocyclylene, arylene và heteroarylene,

$L^2$  là một liên kết, hoặc một phần liên kết được ghép với  $L^1$  và bao gồm một nguyên tử nitơ được ghép với mảnh  $-C(O)O(CR^2R^3)-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (IIIa) hoặc chất liên kết thứ hai.

34. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 4-7, 10-23, 27-31 và 33, trong đó A và B là pyrazole thay thế độc lập hoặc không thay thế hoặc oxazole thay thế hoặc không thay thế.

35. Hợp chất của điểm 34, trong đó A và B mỗi pyrazole được thay thế độc lập hoặc oxazole thay thế, trong đó pyrazole và oxazole mỗi loại được thay thế bằng hai alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

36. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-35, trong đó mỗi trường hợp của chất liên kết đầu tiên được chọn độc lập trong mỗi trường hợp từ  $*(alkylene)O(alkylene)**$ ,  $*(heteroalkylene)**$ ,  $*(alkylene)**$ ,  $*(heteroaralkylene)**$ ,  $*(heteroalkylene)(heterocyclylene)**$ ,  $*CH_2CH_2C(O)NHCH**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_t**$ , và  $*(alkylene)(heteroarylene)(CH_2CH_2O)_t**$ ,

trong đó \* cho biết điểm kết nối với đoạn  $-C(O)NH-$  của hợp chất được biểu thị bằng công thức cấu trúc (I), \*\* biểu thị điểm kết nối với U và t đại diện cho một số nguyên từ 1-15.

37. Hợp chất của điểm 36, trong đó mỗi trường hợp của trình liên kết đầu tiên được chọn độc lập từ  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2N(CH_3)CH_2**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2N(CH_3)**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_t**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2CH_2NH**$ ,  $*CH_2CH_2**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2CH_2heterocyclylene**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2**$ ,  $*(CH_2CH_2O)_tCH_2CH_2**$ , và  $*(CH_2CH_2O)_tNH**$ .

38. Hợp chất của điểm 36 hoặc điểm 37, trong đó t đại diện cho một số nguyên từ 1-6.

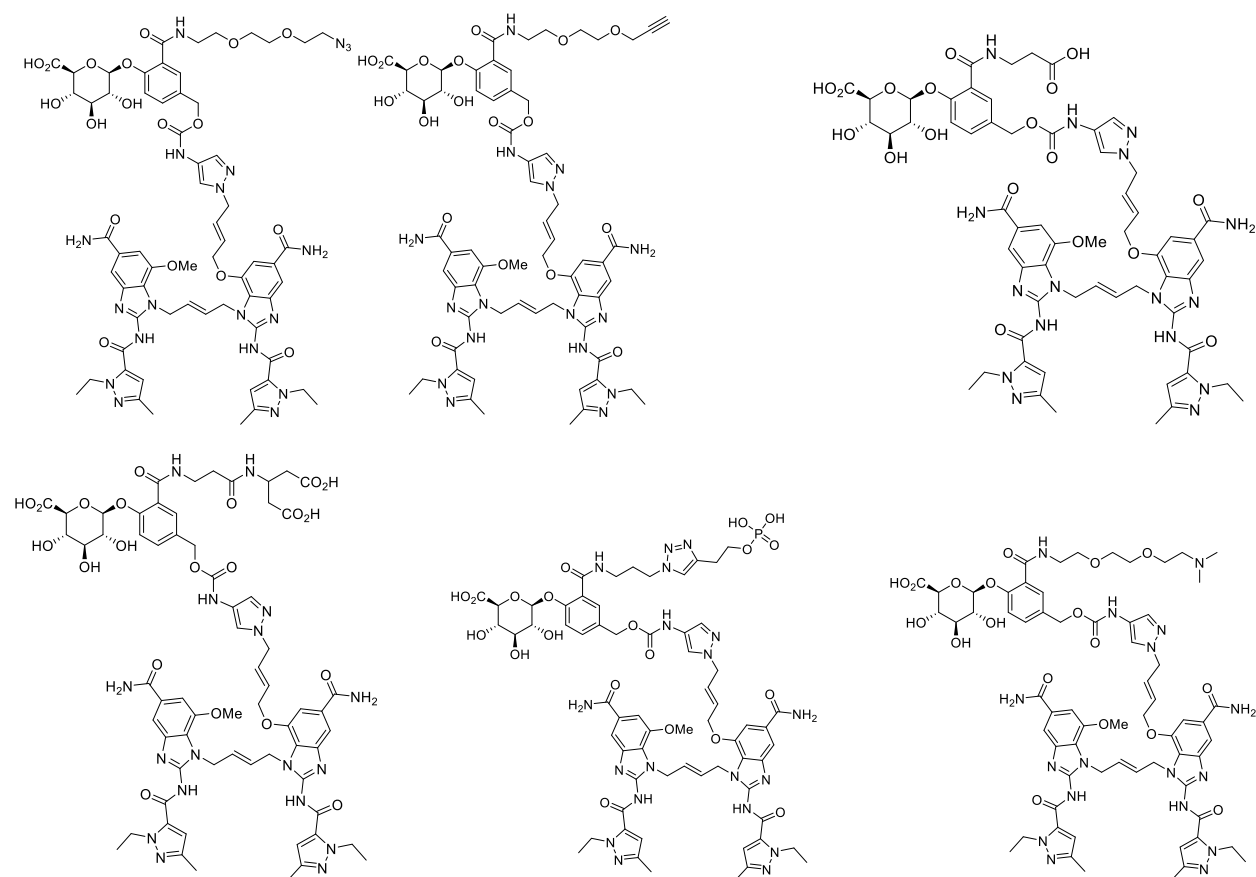
39. Hợp chất của điểm 38, trong đó t đại diện cho một số nguyên từ 1-3.

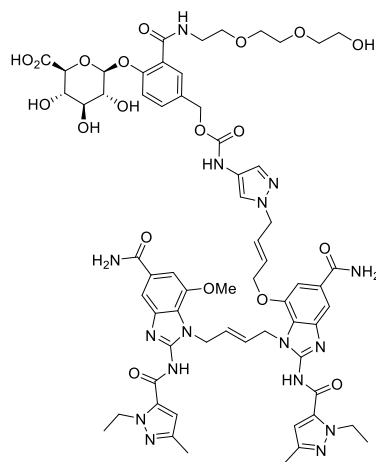
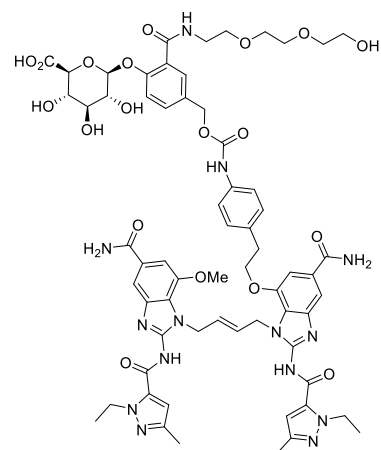
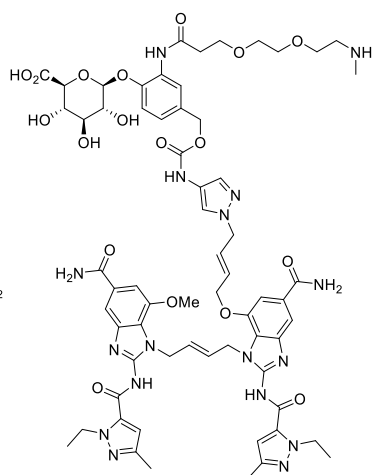
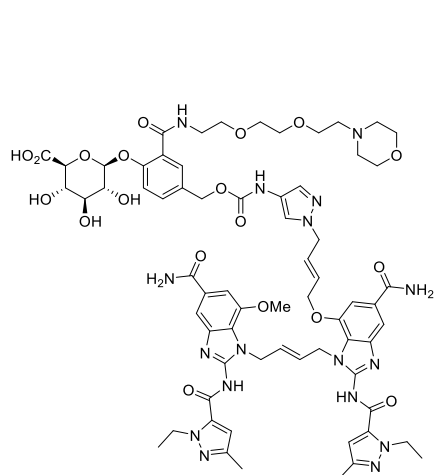
40. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-39, trong đó mỗi trường hợp của U là H.

41. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-39, trong đó mỗi trường hợp U được chọn lọc độc lập từ alkyl, amino, azido, acetylenyl, alkylamino, heterocyclyl, alkoxy, -COOH, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -DBCO và -OH.

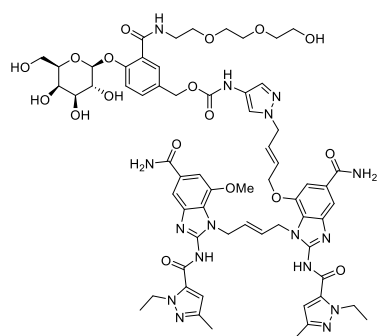
42. Hợp chất của điểm 41, trong đó heterocyclyl bao gồm ít nhất một nitơ là điểm kết nối với L<sup>u</sup>.

43. Hợp chất của điểm 1, trong đó hợp chất là

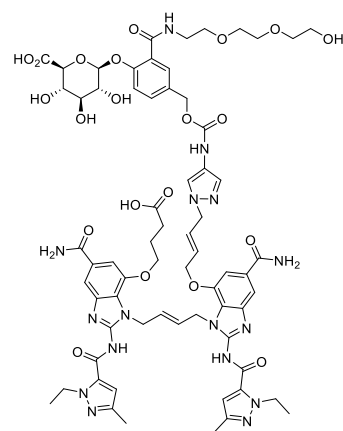




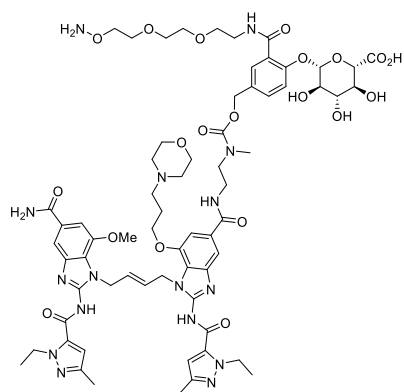
”



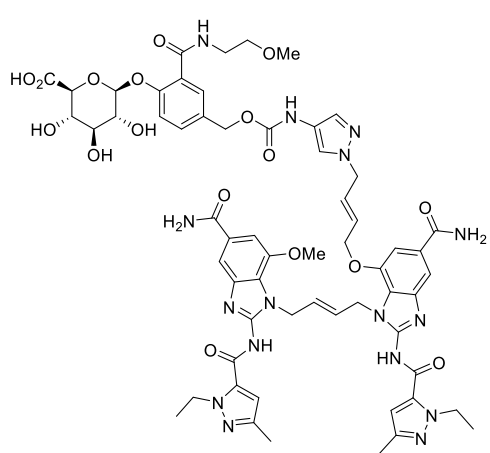
，



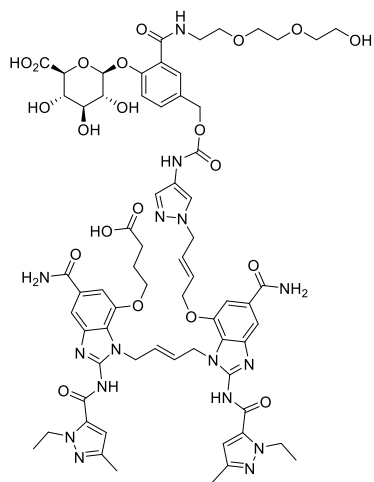
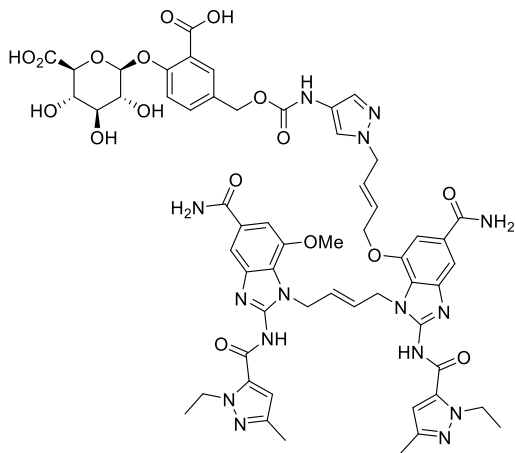
，



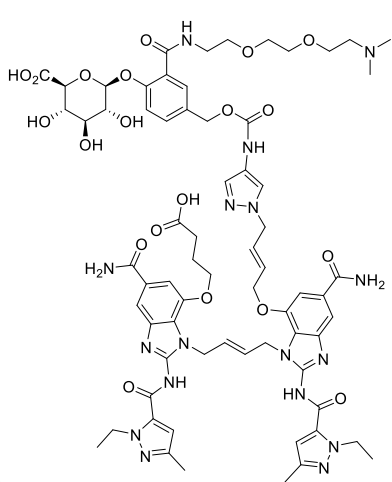
，



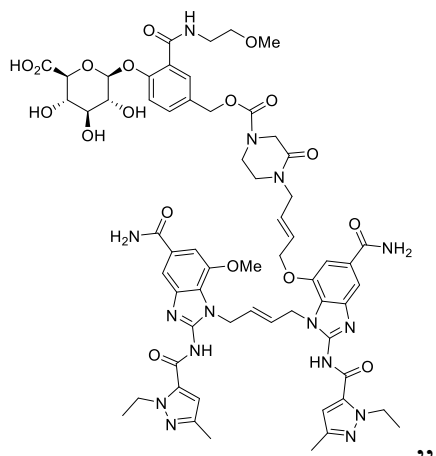
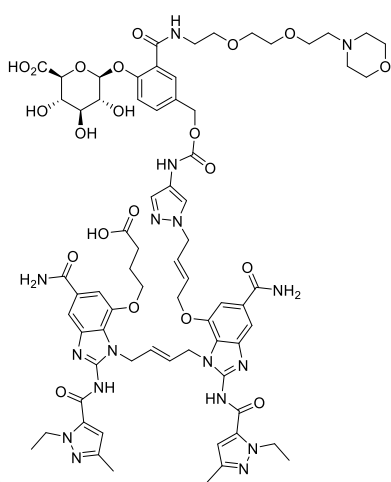
„



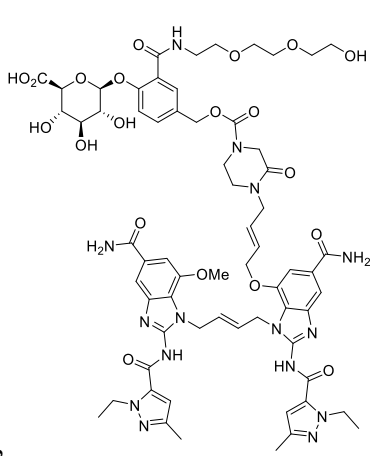
„



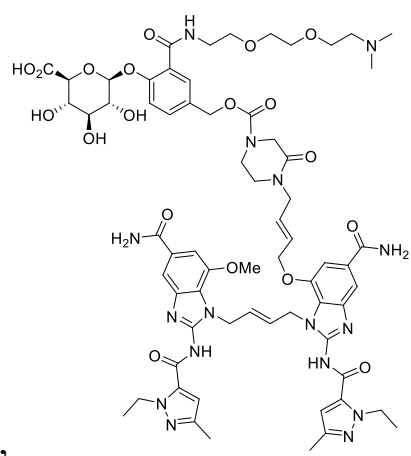
,

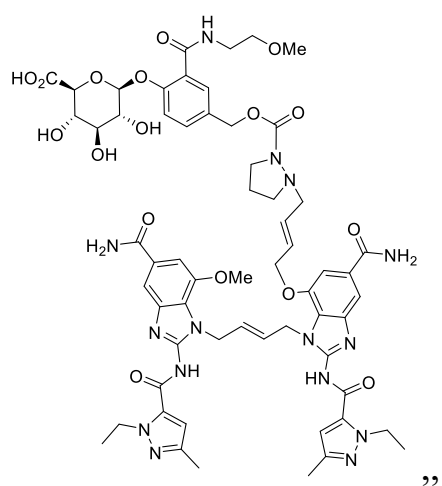


„

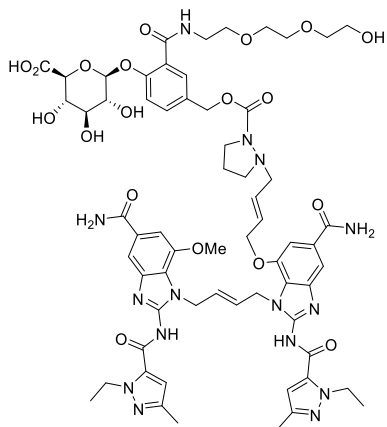


,

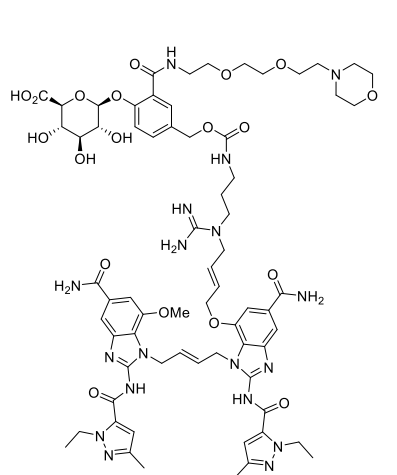
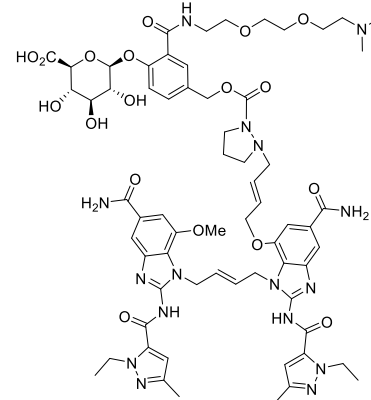




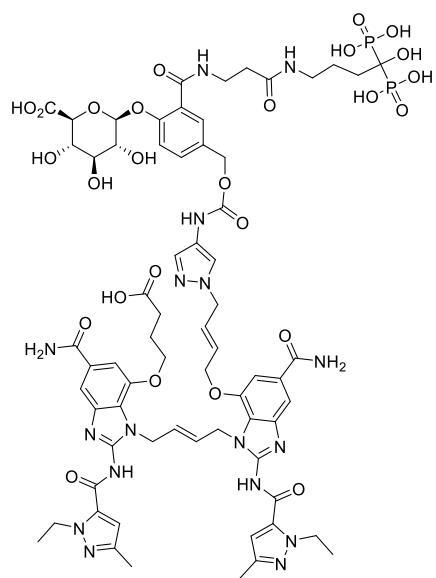
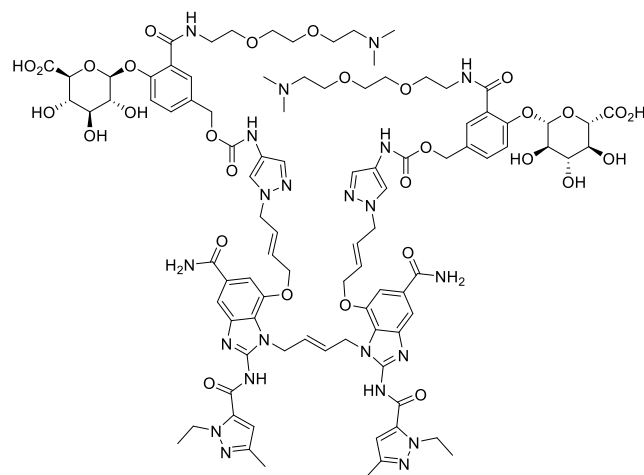
”



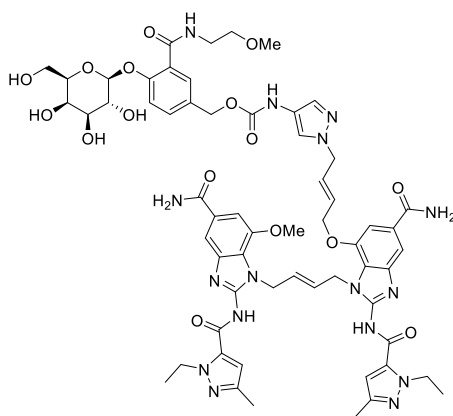
,



”

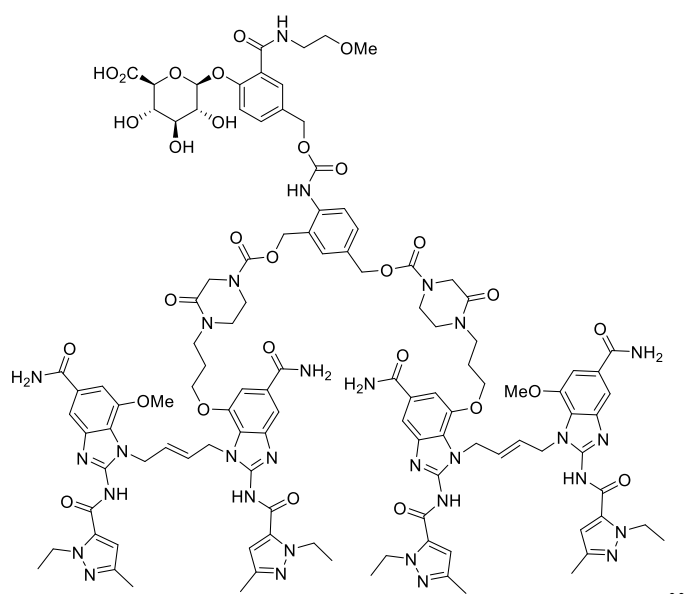


”

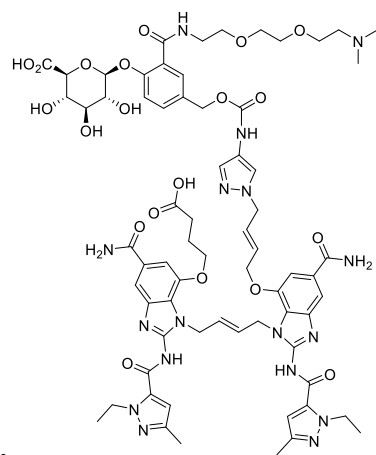


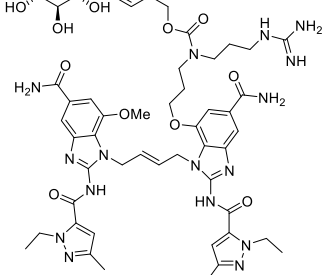


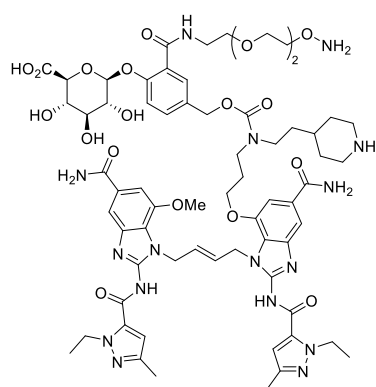




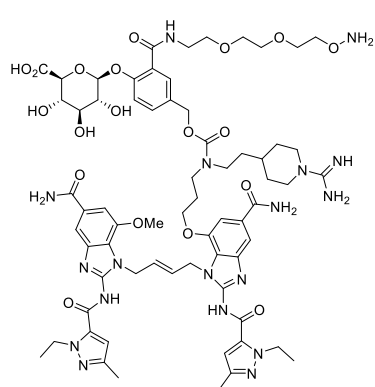
”



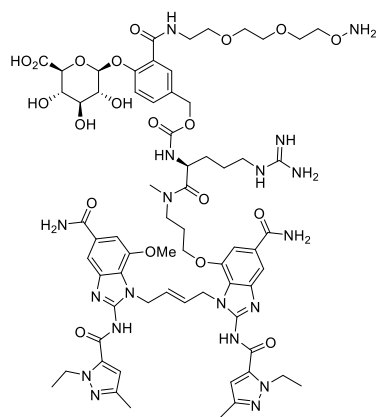
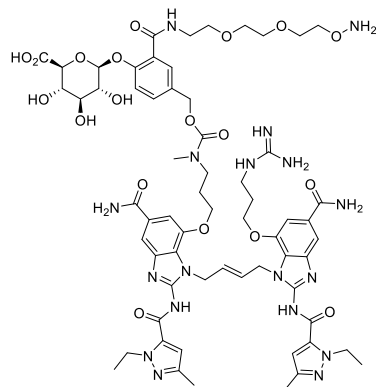




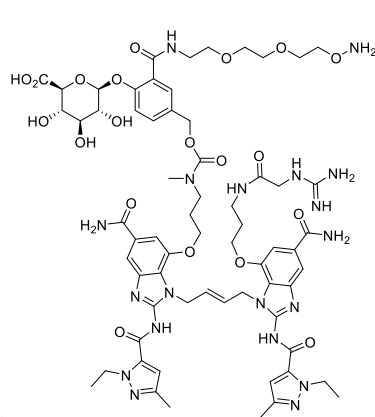
”



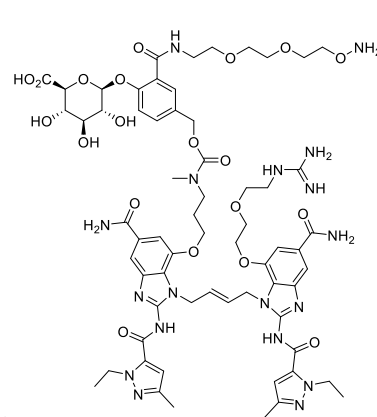
”



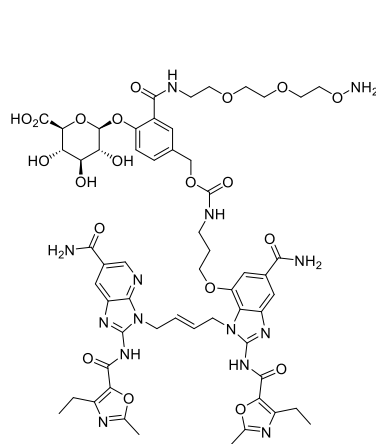
”



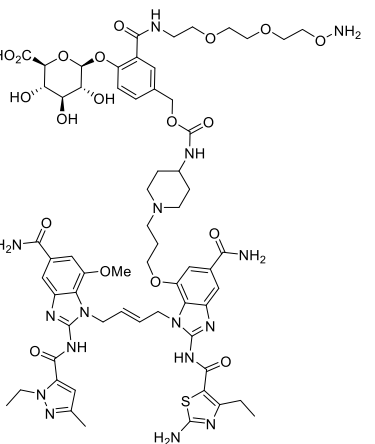
”



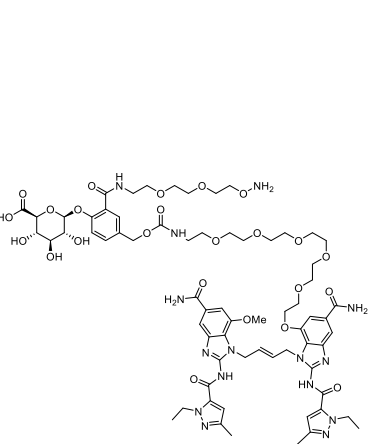
”

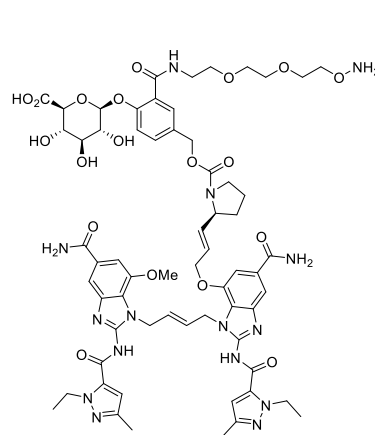
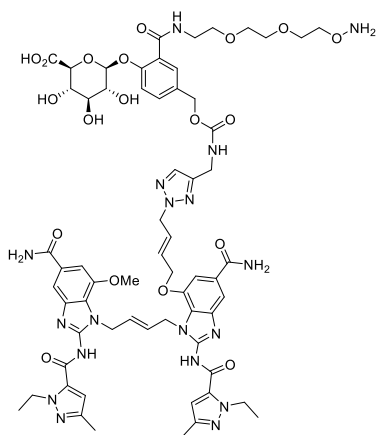
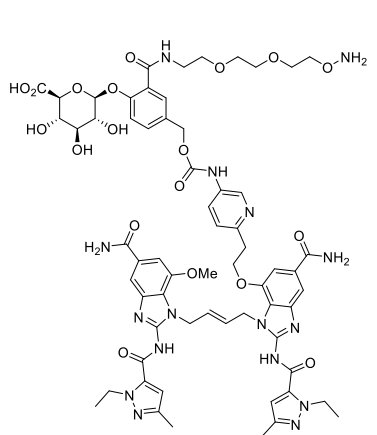
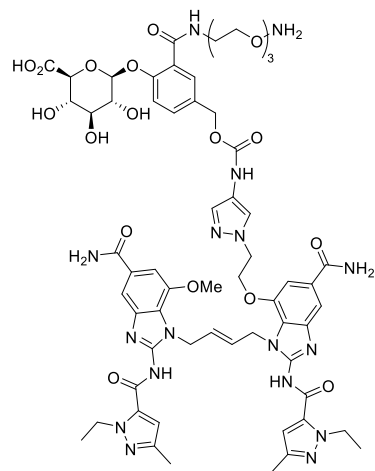
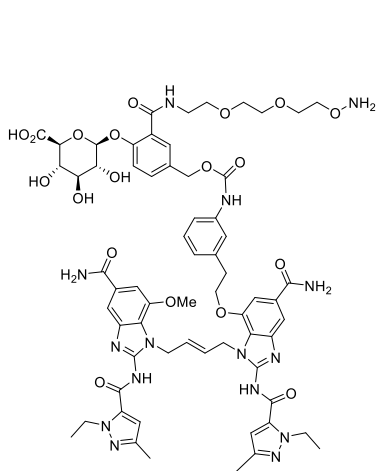
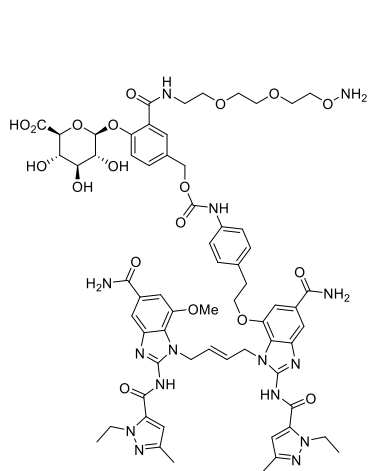
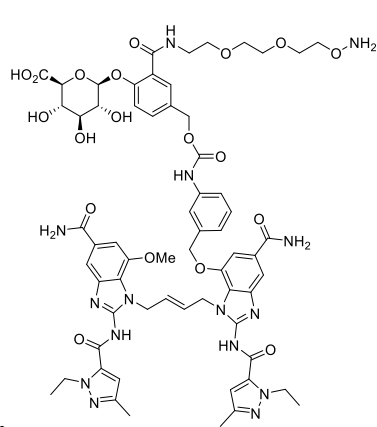
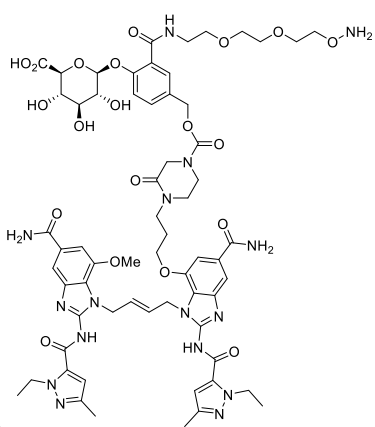
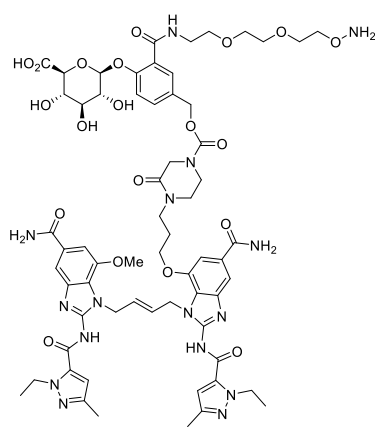


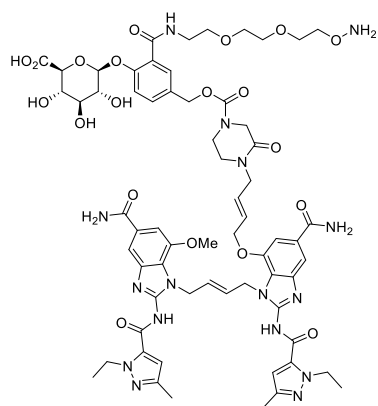
”



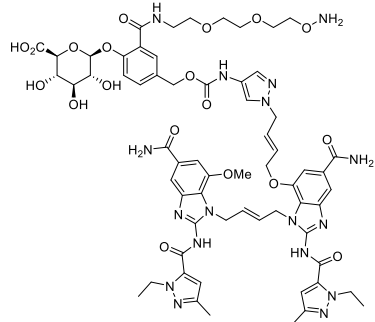
”



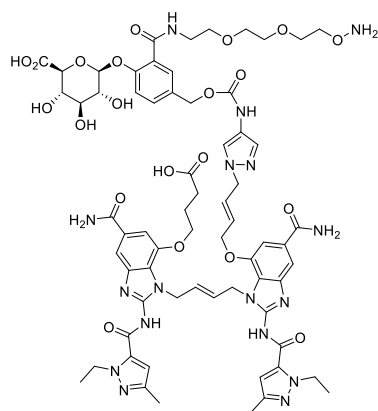
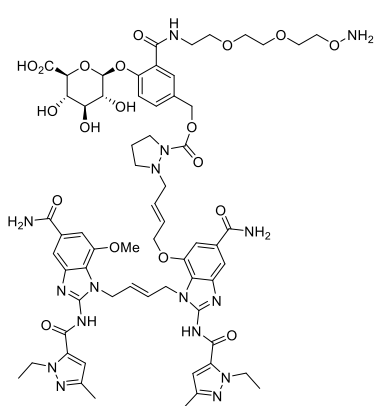




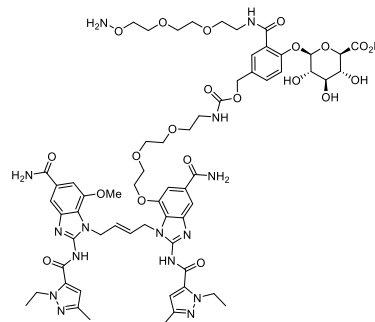
”



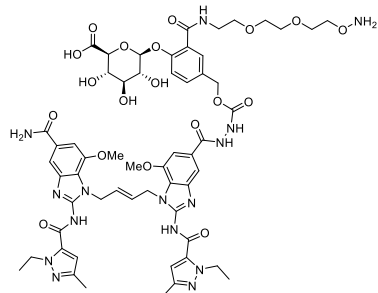
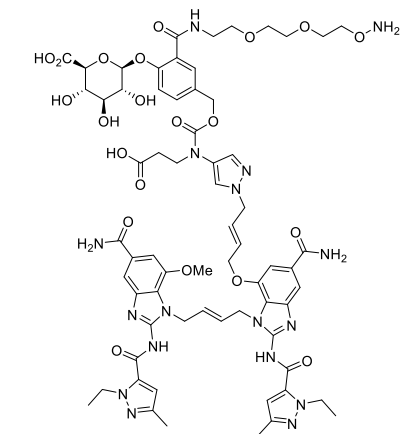
，



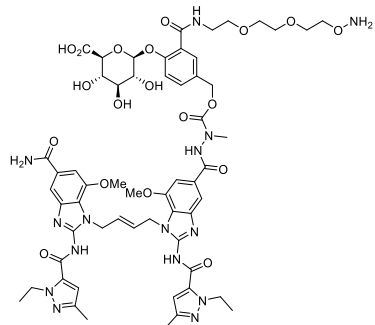
”



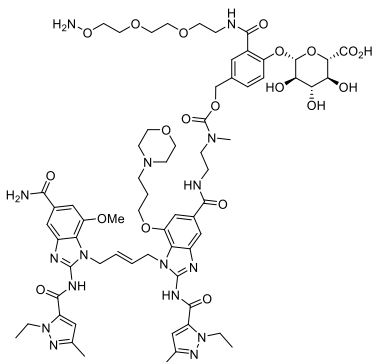
，

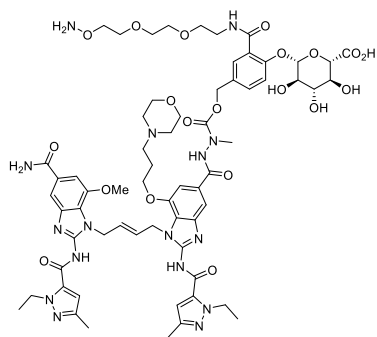


”



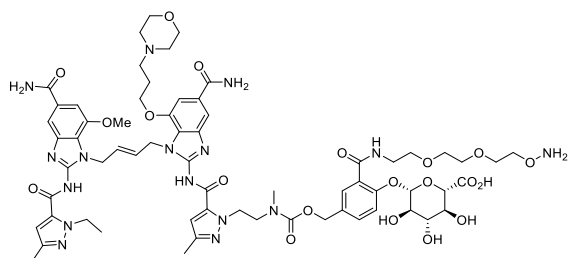
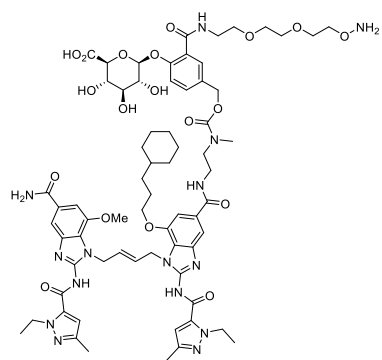
，





,

,

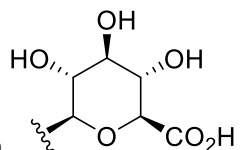


.

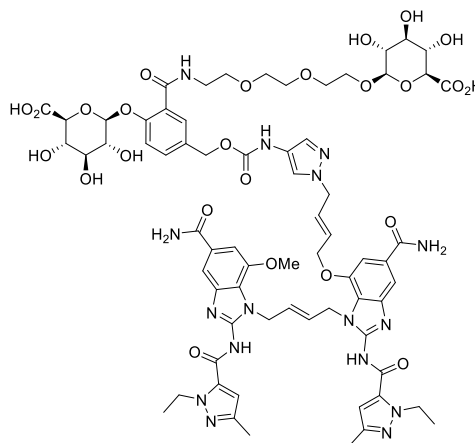
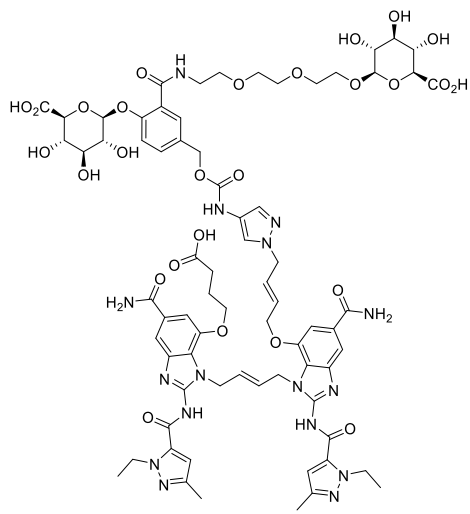
44. Hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-39, trong đó mỗi trường hợp của U là một saccharide.

45. Hợp chất của điểm 44, trong đó saccharide là glucuronide.

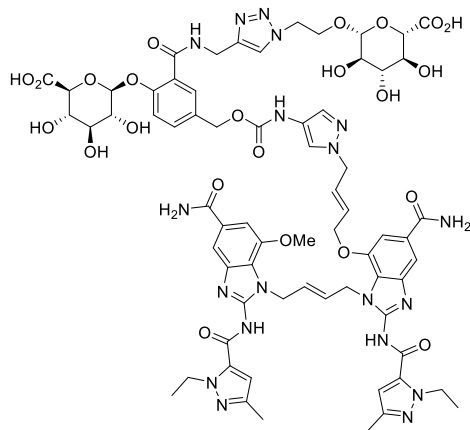
46. Hợp chất của điểm 45, trong đó glucuronide là



47. Hợp chất của điểm 46, trong đó hợp chất được chọn từ



và



48. Một thành phần dược phẩm bao gồm một hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-47 và một tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

49. Một phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị một bệnh được trung gian bởi chất kích thích gen interferon (STING) ở một đối tượng cần chúng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-47 hoặc thành phần dược phẩm của điểm 48.

50. Phương pháp của điểm 49, trong đó bệnh trung gian bởi STING là ung thư.



51. Phương pháp của điểm 50, trong đó ung thư được chọn từ ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư gan, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tụy, ung thư não, sarcoma, sarcoma xương, sarcoma Kaposi và khối u ác tính.

52. Một phương pháp gây ra phản ứng miễn dịch ở một đối tượng cần nó, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-47 hoặc thành phần được phẩm của điểm 48.

53. Phương pháp của điểm 52, trong đó việc kích thích đáp ứng miễn dịch có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị một bệnh do STING trung gian ở đối tượng.

54. Phương pháp của điểm 53, trong đó bệnh do STING trung gian là ung thư.

55. Phương pháp của điểm 54, trong đó ung thư được chọn từ ung thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư gan, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tụy, ung thư não, sarcoma, sarcoma xương, sarcoma Kaposi và khối u ác tính.

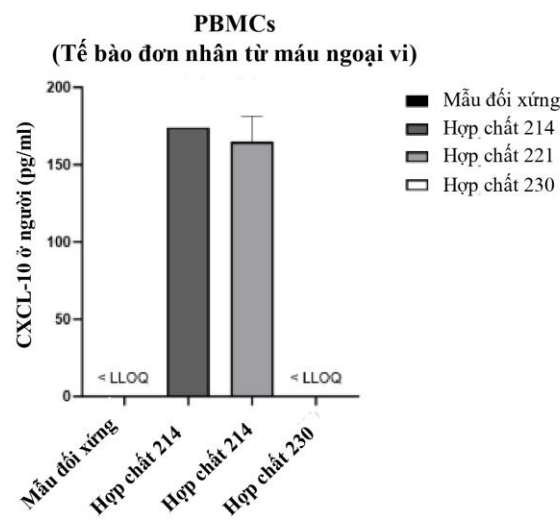
56. Một phương pháp điều chỉnh hoạt động của protein chuyển đổi STING bao gồm việc tiếp xúc với protein chuyển đổi STING với hợp chất của bất kỳ một trong các điểm 1-47.

57. Phương pháp của điểm 56, trong đó hợp chất làm tăng hoạt động của protein chuyển đổi STING.

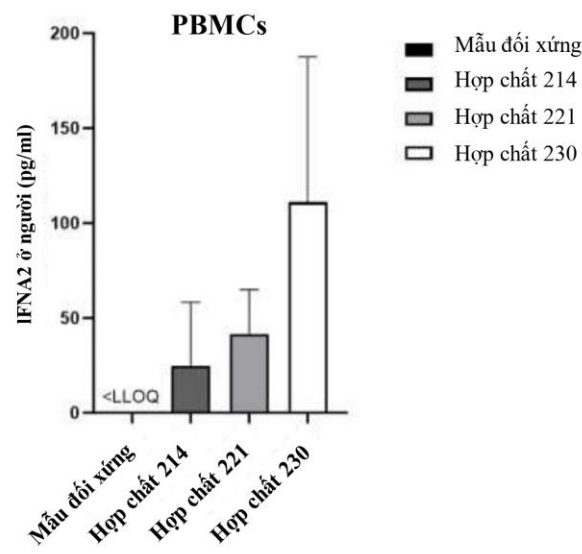
58. Phương pháp của bất kỳ một trong các điểm 49-51, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

59. Phương pháp của bất kỳ một trong các điểm 52-55, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung.

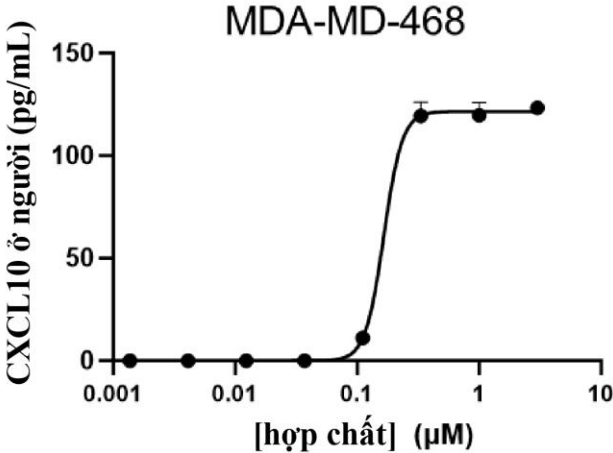
Hình 1A



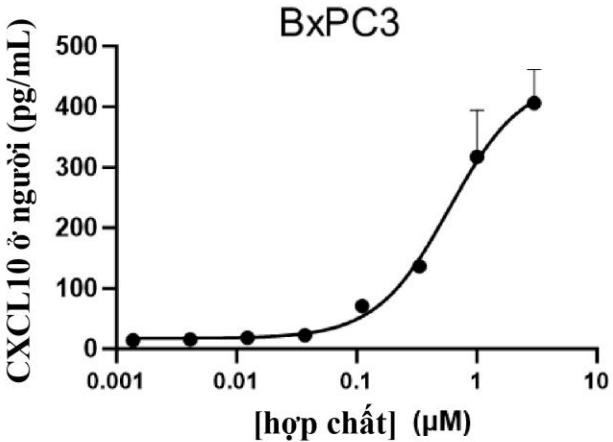
Hình 1B



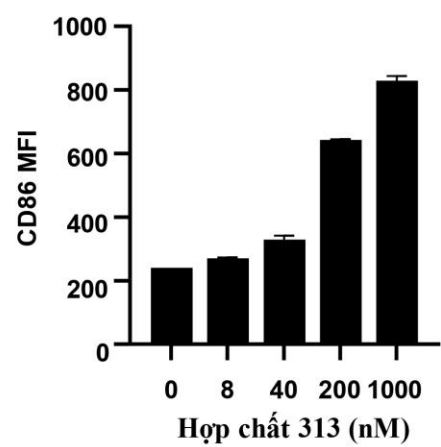
Hình 2A



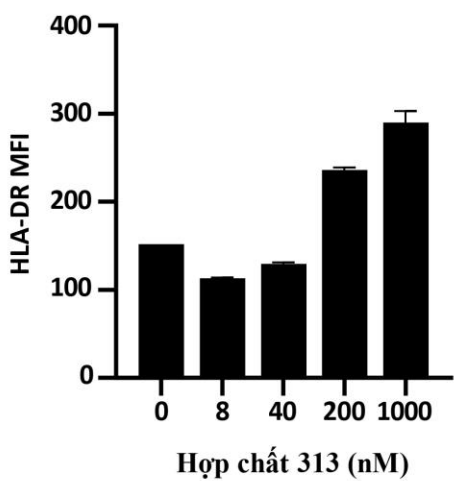
HÌNH 2B



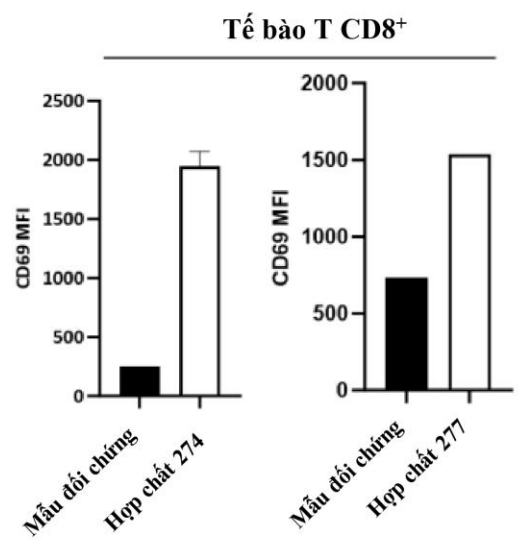
HÌNH 3A



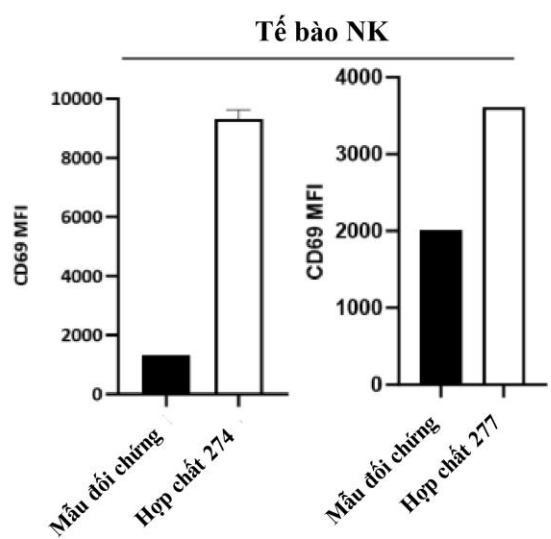
HÌNH 3B



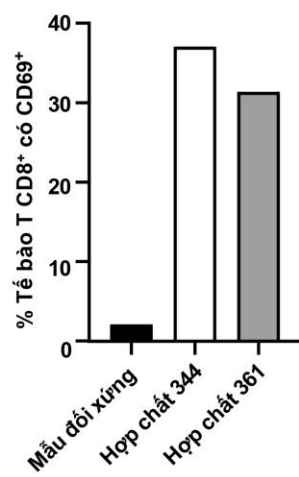
HÌNH 4A



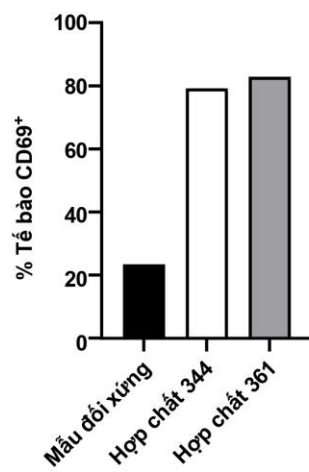
HÌNH 4B



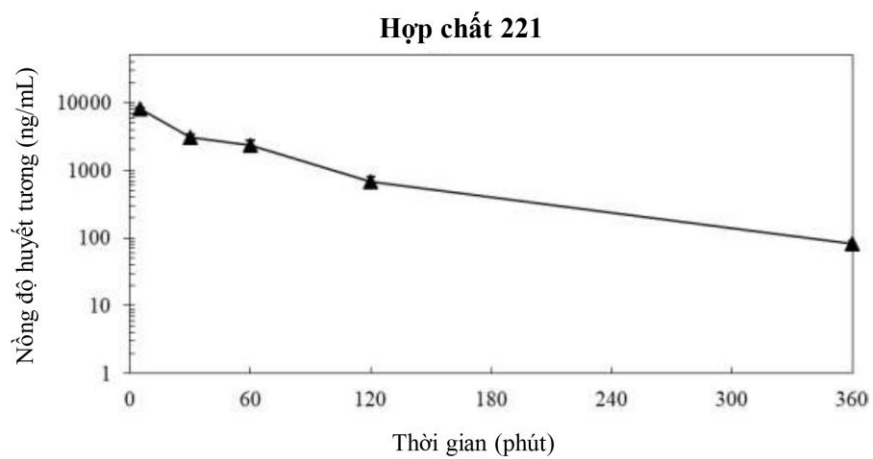
HÌNH 5A



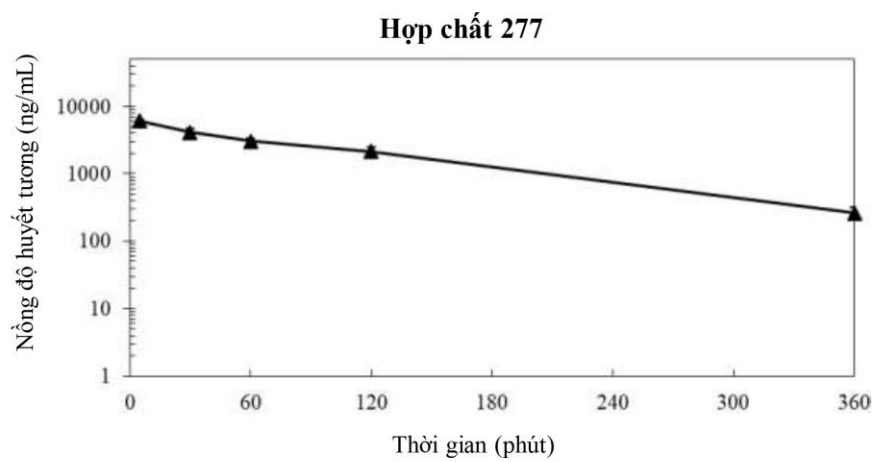
HÌNH 5B



HÌNH 6A

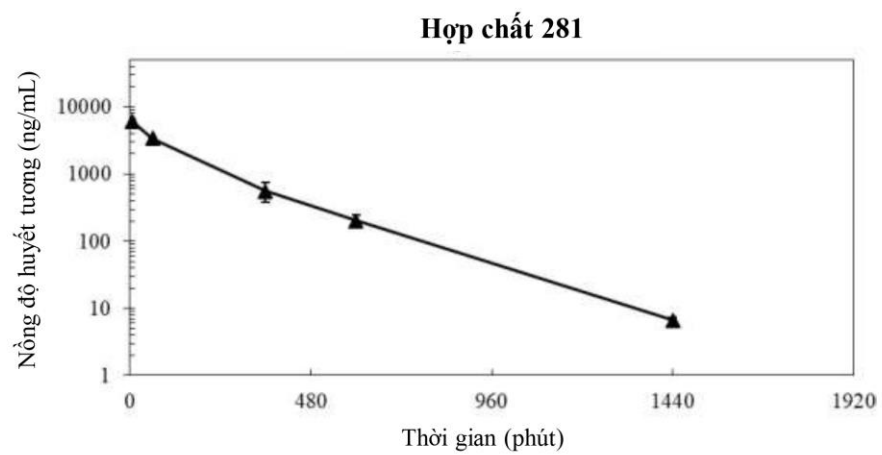


HÌNH 6B

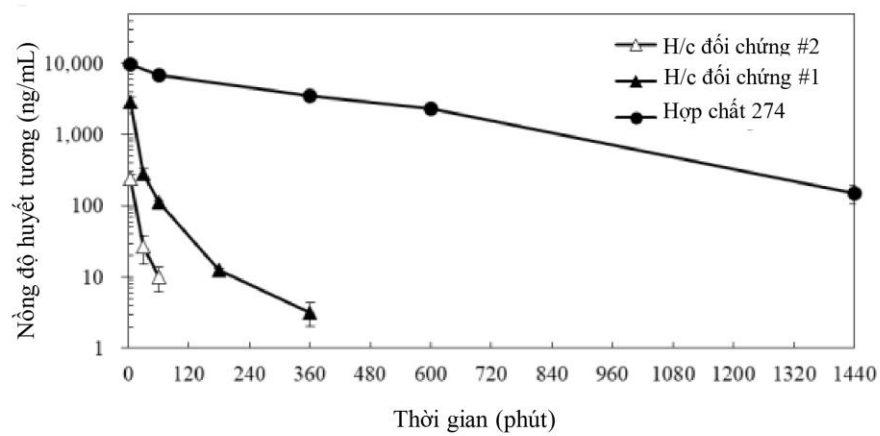




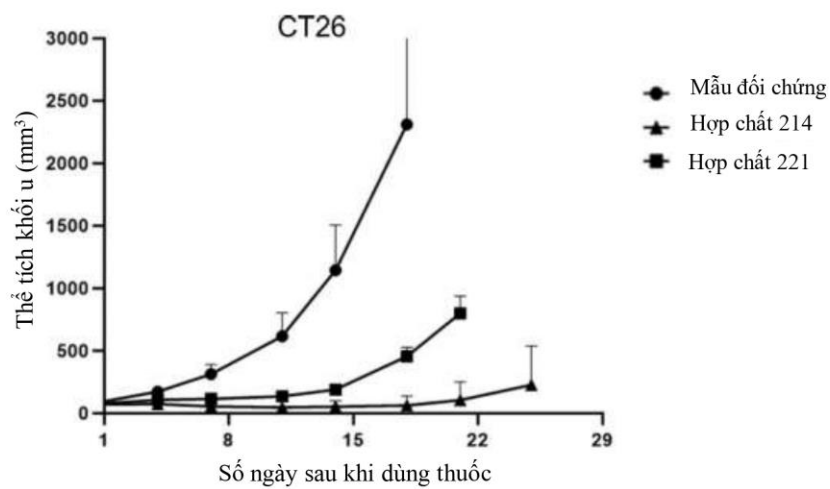
HÌNH 6C



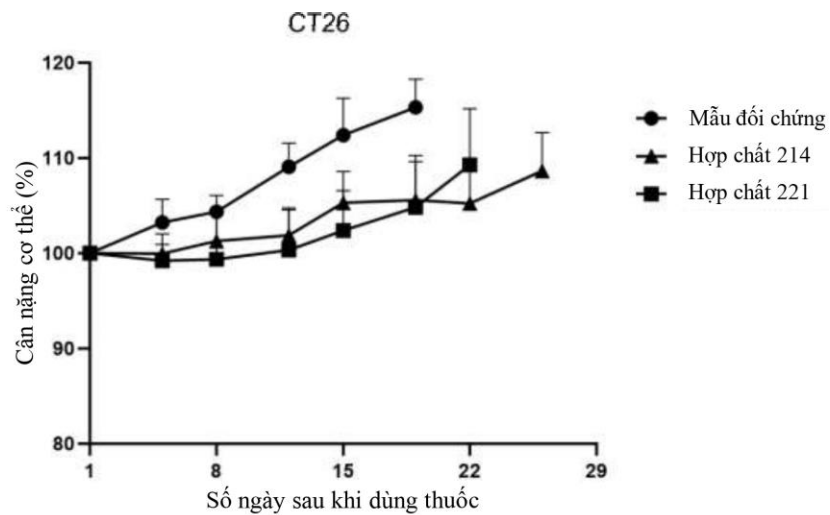
HÌNH 6D



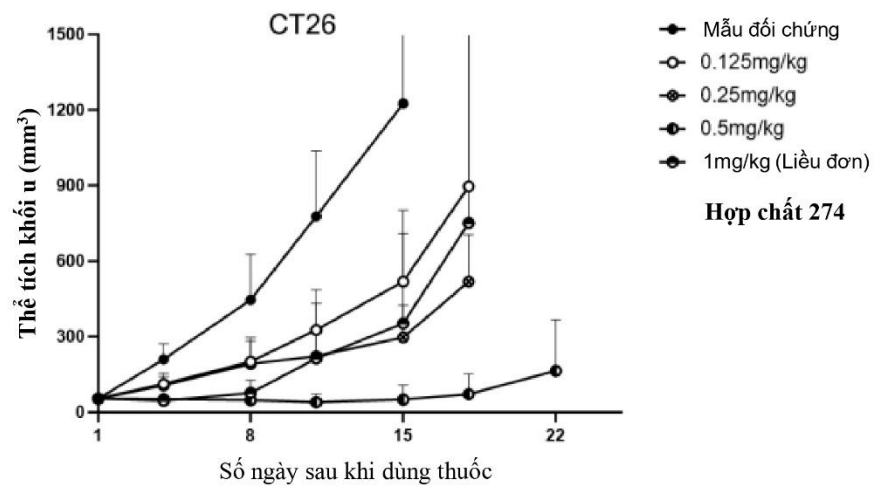
HÌNH 7A



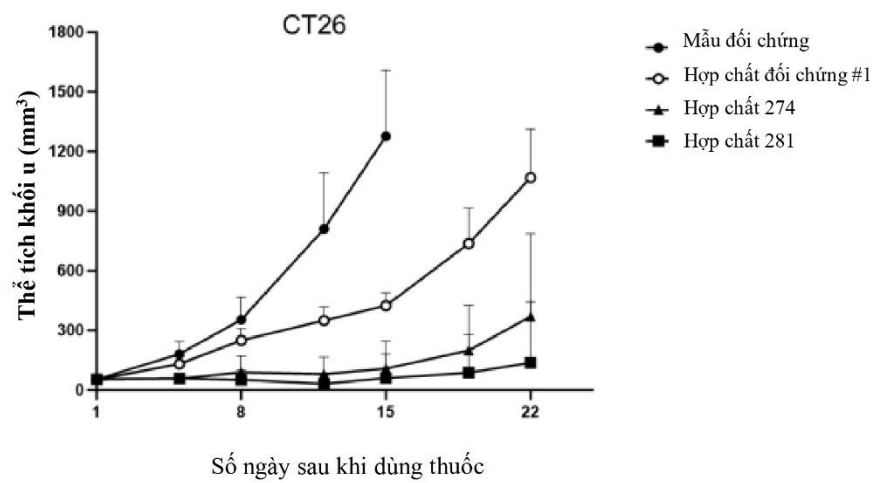
HÌNH 7B



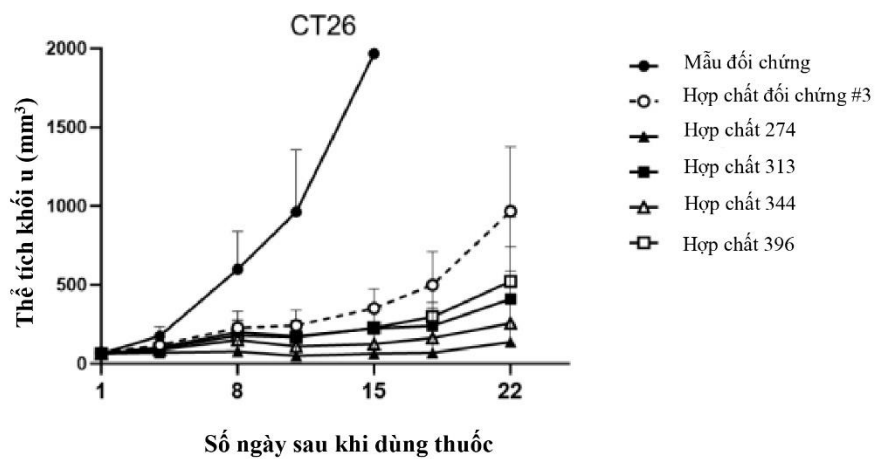
HÌNH 8



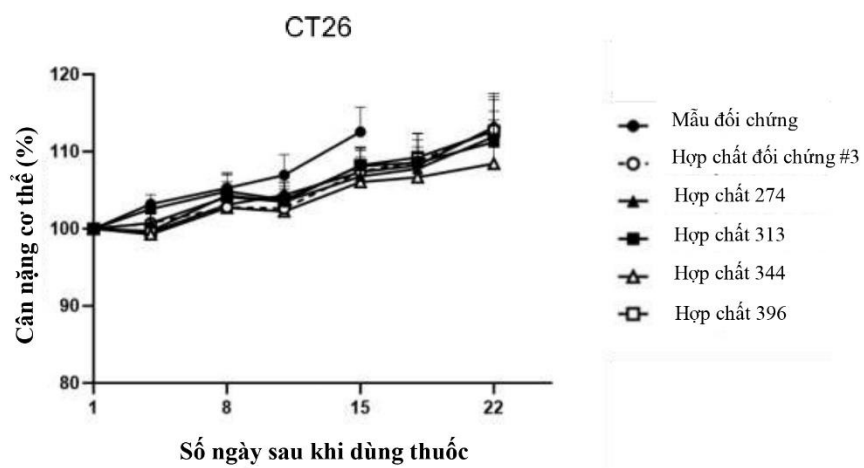
HÌNH 9



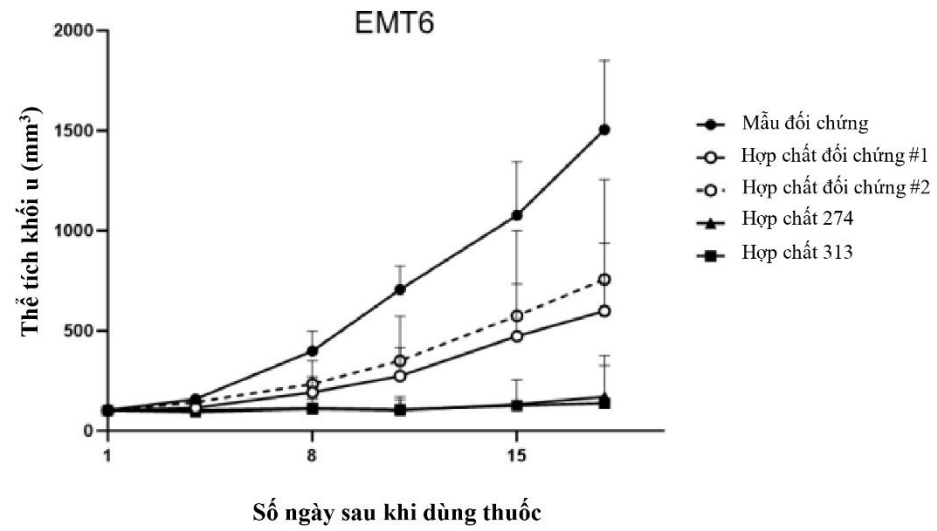
HÌNH 10A



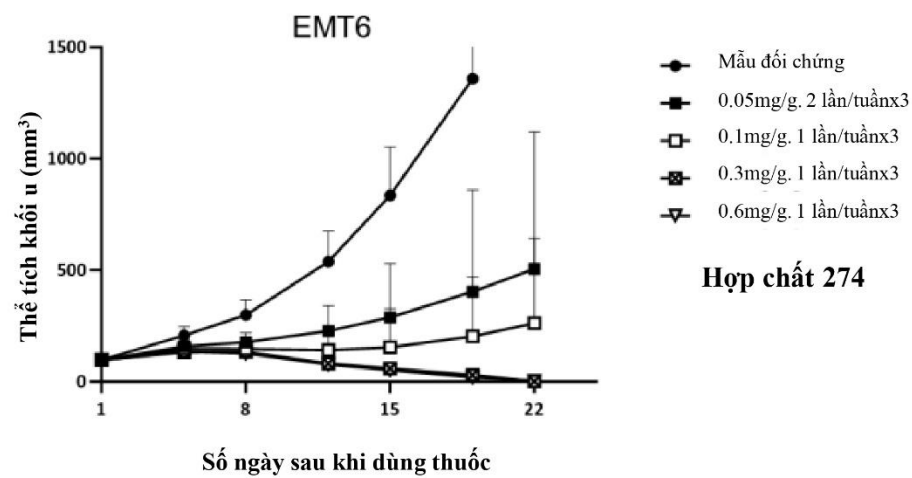
HÌNH 10B



HÌNH 11



HÌNH 12A



HÌNH 12B

