



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



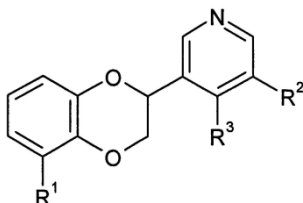
1-0026447

(51)⁷ C07D 405/14; A61P 13/12; A61P 9/10; (13) B
C07D 417/14; C07D 405/04; C07D
413/14; A61K 31/43; A61P 9/12

- (21) 1-2017-01625 (22) 14/10/2015
(86) PCT/US2015/055421 14/10/2015 (87) WO2016/061161 21/04/2016
(30) 62/064,234 15/10/2014 US
(45) 25/11/2020 392 (43) 25/07/2017 352A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) HORNBERGER, Keith R. (US); MEYERS, Kenneth Michael (US); NEMOTO,
Peter Allen (US); SURPRENANT, Simon (CA); YU, Hui (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL LÀM CHẤT ỨC CHẾ ALDOSTERON SYNTHAZA,
MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



I

và các muối dược dụng của chúng, trong đó R¹, R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị nhiều loại bệnh và rối loạn khác nhau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất heteroaryl, muối dược dụng của nó và dược phẩm chứa nó. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế aldosteron synthaza (CYP11B2) và do đó, có thể được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh được gây ra hoặc được duy trì bởi hoạt tính aldosteron, bao gồm bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tim mạch và rối loạn xơ hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Aldosteron là hormone steroid có hoạt tính corticoid khoáng. Nó được tạo ra chủ yếu bởi vùng cầu của vỏ thượng thận để đáp ứng lại angiotensin II, hormone kích vỏ thượng thận và nồng độ kali trong huyết thanh tăng. Vai trò sinh lý chủ yếu của aldosteron trong thận là nhằm duy trì sự cân bằng của lượng natri và kali bằng cách điều chỉnh sự trao đổi cation (tái hấp thu Na^+ và tiết K^+) trong các đơn vị thận xa. Tuy nhiên, aldosteron còn được phát hiện là hormone tiền viêm và tiền xơ hóa trong mạch máu, tim và thận. Tác dụng của aldosteron đối với sự biểu hiện gen được gây ra nhờ sự gắn kết vào thụ thể corticoid khoáng (mineralocorticoid receptor-MR) và con đường thụ thể hormone nhân kinh điển. Tuy nhiên, hormone cũng gây ra các đáp ứng nhanh, không thuộc về hệ gen, bao gồm việc điều hòa cấp tính hoạt tính các chất vận chuyển ion dạng ống, ví dụ, chất trao đổi Na^+/H^+ (NHE), H^+ -ATPaza, ENaC, và Na^+/K^+ ATPaza (D. W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739). Đường như một vài trong số các tác dụng này được gây ra bởi con đường không phụ thuộc MR. Ngược lại, MR có thể gắn kết với các phối tử thay thế, bao gồm deoxycorticosteron, corticosteron, cortisol và progesteron. Do đó, việc ức chế sự tổng hợp aldosteron được dự đoán là có profin dược lực học khác biệt với những gì quan sát được với chất đối kháng MR.

Aldosteron được tổng hợp trong vùng cầu của tuyến thượng thận, tại đó enzym riêng lẻ, CYP11B2 (aldosteron synthaza), xúc tác việc chuyển hóa 3 bước từ 11-deoxycorticosteron (11-DOC) thành aldosteron, thông qua corticosteron và 18-hydroxycorticosteron. Hoạt tính aldosteron synthaza thượng thận được điều hòa bởi lượng angiotensin II và K^+ và chất điều hòa có nguồn gốc từ tế bào tạo mỡ chưa được

xác định. Lượng aldosteron synthaza thấp còn được phát hiện trong tim và CNS, tuy sự liên quan về sinh lý là không chắc chắn, có lẽ là liên quan đến tác dụng cận tiết. Aldosteron toàn thân được tin là có nguồn gốc hoàn toàn chủ yếu từ thượng thận.

Ngoài vai trò của nó trong việc điều hòa sự cân bằng natri và kali, đã phát hiện ra aldosteron có tác động tiền viêm và tiền xơ hóa ở nhiều mô bao gồm thận, mạch máu và tim. Tác dụng có hại của lượng aldosteron không phù hợp đối với huyết áp và chức năng và cấu trúc của tim, thận, não và mạch máu, đã được thông báo rộng rãi trong các tài liệu chuyên ngành, bao gồm: i) tăng việc giữ natri do việc quy nạp bơm Na^+/K^+ ATPaza trong các ống thận xa dẫn đến việc gia tăng thể tích và huyết áp cao, ii) loạn chức năng màng trong, iii) ứng suất oxy hóa, iv) thận và tim to, v) tăng sinh nguyên bào sợi, và, vi) tổng hợp quá mức nền ngoại bào dẫn đến chứng xơ hóa thận, mạch máu và tim.

Lợi ích của việc phong bế/ức chế aldosteron bao gồm làm giảm chứng xơ hóa thận và cải thiện tốc độ lọc của cầu thận và albumin niệu ở các mô hình mắc thận bệnh mạn tính (chronic kidney disease - CKD) và bệnh thận do đái tháo đường. Điều này được hỗ trợ bởi các dữ liệu tiền lâm sàng (ví dụ, Fiebler et al., 2005, *Circulation*, 111, 3087-3094; Lea et al., 2009, *Kidney International*, 75, 936-945). Các lợi ích khác được thông báo trong các tài liệu chuyên ngành bao gồm làm giảm huyết áp và tổn thương cơ quan đích (tim, thận, mạch máu) trong cả chứng cao huyết áp phụ thuộc thận tổ và nhạy với muối.

Mặc dù rất nhiều tác dụng đã biết của aldosteron được gây ra bởi sự hoạt hóa thụ thể corticoit khoáng (mineralcorticoid receptor - MR), và nhiều chứng cứ hướng tới con đường này được rút ra từ các thử nghiệm với chất đối kháng MR, tác dụng được gây ra không do MR đã được thông báo và chuột bất hoạt gen đối với MR và aldosteron synthaza có kiểu hình khác (Makhanova et al. 2006, Berger et al. 1998, Funder 2007). Các quan sát này cũng khẳng định thêm chất ức chế aldosteron synthaza có thể có profin khác và có các ưu điểm khác hơn chất đối kháng MR.

Ví dụ, một vài tác dụng aldosteron không bị ức chế bởi chất đối kháng MR, bao gồm tác dụng gây hại tiềm tàng đối với hệ mạch (tăng sức cản mạch ngoại biên), tim (tác dụng đến việc tái phân cực cơ tim) và hệ nội tiết (giảm việc tiết insulin). Ngoài ra, cơ chế đối kháng MR sẽ làm tăng aldosteron tuần hoàn, dự báo sẽ làm tăng việc truyền

tín hiệu aldosteron thông qua con đường không MR và, có khả năng, phục hồi một phần chính phong bế MR.

Các chiến lược trị liệu hiện hành tập trung vào việc làm chậm sự tiến triển và điều trị tình trạng bệnh liên quan đến bệnh thận do đái tháo đường: kiểm soát đường huyết và kiểm soát huyết áp cao. Đã quan sát thấy chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (angiotensin converting enzyme - ACE) và chất phong bế thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blockers - ARB) có lợi ích cho thận ở các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường. Cho đến nay, đại diện của nhóm chất ức chế ACE và nhóm ARB đã được phê chuẩn để điều trị bệnh thận do đái tháo đường. Các phép trị liệu này có lợi ích nhất định với bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Mặc dù việc sử dụng chất ức chế ACE và ARB là tiêu chuẩn chăm sóc hiện hành cho bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường, các bệnh nhân sẽ bị suy giảm chức năng thận dần dần khi dùng các thuốc này, như được nêu trong các nghiên cứu IDNT (E. J. Lewis et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860) và RENAAL (B.M. Brenner et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869), trong đó thông báo việc giảm tốc độ lọc cầu thận ước tính theo thời gian, là thước đo chính xác sự tiến triển bệnh thận mạn tính ở bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp thông thường này. Ở bệnh thận mạn tính giai đoạn 5, cần phải tiến hành việc thay thận, ở dạng thẩm tách máu hoặc cấy ghép.

Việc ức chế aldosteron synthaza còn có thể được dự đoán là tạo ra các ưu điểm ở dạng liệu pháp điều trị bổ sung bằng chất ức chế ACE và ARB. Đặc biệt, khoảng 25 đến 50% bệnh nhân dùng các thuốc này có khả năng “chọc thủng aldosteron” trong đó lượng aldosteron ban đầu được làm giảm bằng cách điều trị này mặc dù cuối cùng sẽ quay về mức trước điều trị. Hiện tượng này thường không xảy ra với việc ức chế aldosteron synthaza trực tiếp và có thể làm tăng hiệu quả trong phép trị liệu kết hợp.

Vẫn có nhu cầu cao chưa được đáp ứng về việc tìm ra thuốc để điều trị bệnh thận do đái tháo đường, nhằm tạm dừng hoặc làm thoái lui sự tiến triển bệnh bằng cách hướng đích đặc hiệu các cơ chế sinh lý bệnh cơ sở liên quan đến chứng viêm và chứng xơ hóa mạn tính, không quan tâm đến nguồn gốc của bệnh và khi dùng đồng thời với các liệu pháp hiện hành. Các nghiên cứu được mô tả trên đây và trong các tài liệu chuyên ngành đưa ra bằng chứng cho thấy chất ức chế việc tổng hợp aldosteron sẽ

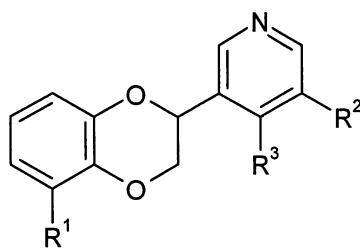
hữu ích để điều trị bệnh của thận do đái tháo đường bao gồm bệnh thận do đái tháo đường; bệnh thận không do đái tháo đường bao gồm xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng viêm thận và xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (focal segmental glomerulosclerosis - FSGS); bệnh tim mạch bao gồm chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng cứng và chứng xơ hóa nặng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng cứng động mạch, chứng xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát; chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron nguyên phát và thứ phát.

US 2010/0292225 mô tả các chất ức chế aldosteron synthaza có đặc trưng cấu trúc là pyridin được liên kết với benzofuran hoặc benzodioxol. WO 2014/055595 mô tả các chất ức chế aldosteron synthaza có đặc trưng cấu trúc là pyridin được liên kết với các hệ vòng thơm khác nhau. Trong tài liệu J. Med. Chem., 51, 8077-8087 (2008), S. Lucas và các đồng tác giả mô tả hợp chất 2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyridin làm chất ức chế aldosteron synthaza. WO 2010/042477 bộc lộ các chất tương tự benzodioxan trong đó vòng 1,3-diaza được gắn trực tiếp vào vòng 1,4-dioxan làm chất điều biến thụ thể alpha-2C adrenergic.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có khả năng ức chế aldosteron synthaza và do đó, hữu ích để điều trị nhiều loại bệnh và rối loạn mà có thể được làm thuyên giảm bằng cách làm giảm lượng aldosteron bao gồm bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tim mạch và rối loạn xơ hóa. Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất này, các quy trình điều chế các hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu dụng cho các quy trình này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R^1 được chọn từ $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$ và $-CN$;

R^2 là $-(X)-R^4$, trong đó:

$-(X)-$ là liên kết, $-CH_2-$, hoặc $-O-$; và

R^4 được chọn từ:

$-H$;

$C_{1-3}alkyl$, tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ $-F$, $-OH$, và $-SO_2C_{1-3}alkyl$;

halogen;

$-CN$;

$-SO_2C_{1-3}alkyl$;

$-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$;

$-NHC(O)R^5$ hoặc $-N(CH_3)C(O)R^5$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$ và trong đó R^5 được chọn từ $C_{3-6}xycloalkyl$ và $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm $-F$;

$-NHSO_2C_{1-3}alkyl$;

$-CH(xyclopropyl)NHSO_2C_{1-3}alkyl$;

$-OCH_2C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$;

$-S(=O)(=NH)CH_3$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$;

heteroxyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, azetidiny, trong đó heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ $-C(O)C_{1-3}alkyl$, halogen, $-OH$, oxo và $C_{1-3}alkyl$;

$-C(O)-heteroxyclyl$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2$, trong đó heteroxyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-F$ và $-OH$;

$C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng $-CN$ hoặc $-OH$; và

phenyl, tùy ý được thế bằng $-SO_2NH_2$; và

R^3 là H, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -OH; hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau tạo ra vòng xycloalkyl năm cạnh đã đóng vòng tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án nêu trên và trong đó:

R^1 là $-C(O)NH_2$ hoặc $-CN$;

R^2 là $-(X)-R^4$, trong đó:

$-(X)-$ là liên kết, và

R^4 được chọn từ:

$-CH_3$;

$-CF_3$;

$-CHF_2$;

$-CH_2OH$;

$-CH(OH)CH_3$;

$-CH(OH)CF_3$;

$-F$;

$-CN$;

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl và pyrrolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, -OH và oxo;

C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng $-CN$ hoặc $-OH$; và

phenyl, tùy ý được thế bằng $-SO_2NH_2$; hoặc

$-(X)-$ là O, và

R^4 được chọn từ:

C_{1-3} alkyl;

$-CH_2SO_2C_{1-3}$ alkyl; và

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, và azetidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ $-C(O)C_{1-3}alkyl$, halogen, $-OH$, oxo và $C_{1-3}alkyl$; hoặc

X là $(-CH_2-)$, và

R^4 được chọn từ:

$-SO_2C_{1-3}alkyl$;

$-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$;

$-NHC(O)R^5$ hoặc $-N(CH_3)C(O)R^5$, trong đó R^5 được chọn từ xyclopropyl và $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm $-F$;

$-OCH_2C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$;

$-NHSO_2C_{1-3}alkyl$;

$-S(=O)(=NH)CH_3$;

heterocyclyl được chọn từ pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl và oxazolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ $-C(O)C_{1-3}alkyl$, halogen, $-OH$, oxo và $C_{1-3}alkyl$; và

$-C(O)$ -heterocyclyl, trong đó heterocyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-F$ và $-OH$; và

R^3 là H hoặc $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-OH$;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó:

R^2 là $-(X)-R^4$, trong đó:

$-(X)-$ là liên kết, và

R^4 được chọn từ:

$-CF_3$;

$-CHF_2$;

- CH₂OH;
- CH(OH)CH₃;
- CH(OH)CF₃;
- F;
- CN;

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl và pyrrolidinyl, trong đó heterocyclyl này được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₃alkyl, -F, -OH và oxo;

C₃₋₆cycloalkyl, được thế bằng -CN hoặc -OH; và

phenyl, tùy ý được thế bằng -SO₂NH₂; và

R³ là H, hoặc C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó:

R² là -(X)-R⁴, trong đó:

-(X)- là O, và

R⁴ được chọn từ:

C₁₋₃alkyl;

-CH₂SO₂C₁₋₃alkyl; và

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, và azetidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng -C(O)C₁₋₃alkyl; và

R³ là H, hoặc C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

R² là -(X)-R⁴, trong đó:

X là (-CH₂-), và

R^4 được chọn từ:

$-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$;

$-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ hoặc $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, trong đó R^5 được chọn từ xyclopropyl và $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm $-\text{F}$;

$-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$;

$-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

$-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$;

heterocyclyl được chọn từ pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl và oxazolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm được chọn từ oxo và $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$; và

$-\text{C}(\text{O})$ -heterocyclyl, trong đó heterocyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-\text{F}$ và $-\text{OH}$; và

R^3 là H, hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó:

R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

R^1 là $-\text{CN}$;

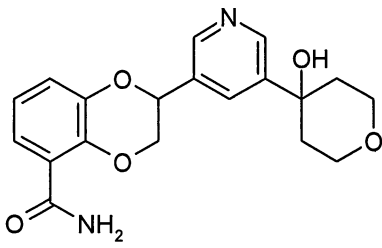
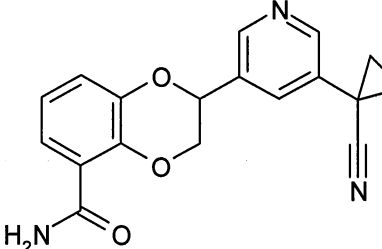
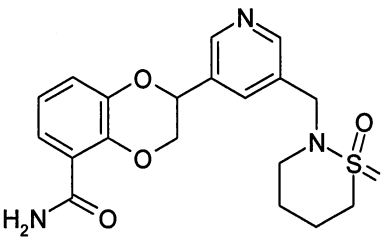
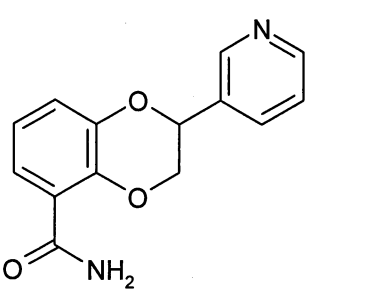
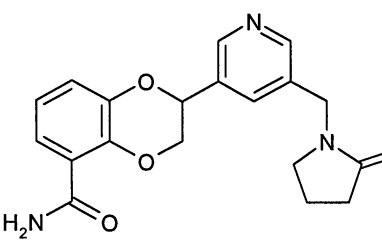
hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

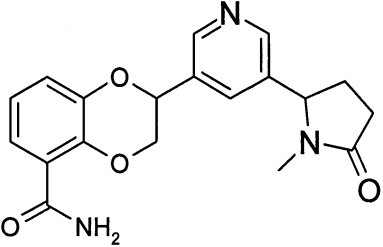
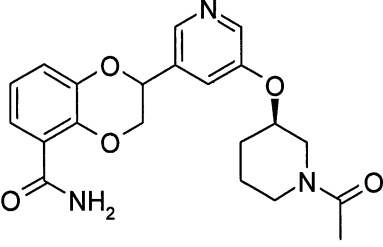
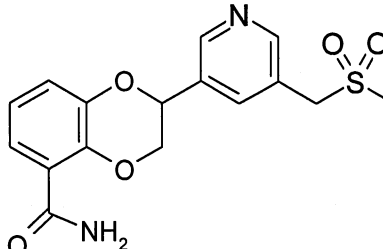
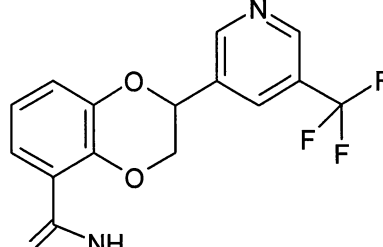
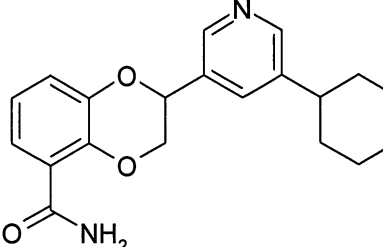
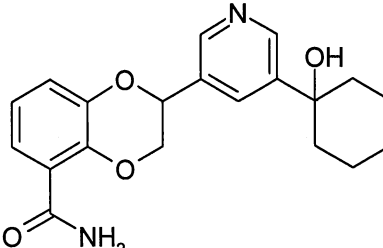
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung I hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong phương pháp chữa bệnh như được mô tả ở trên đây và dưới đây.

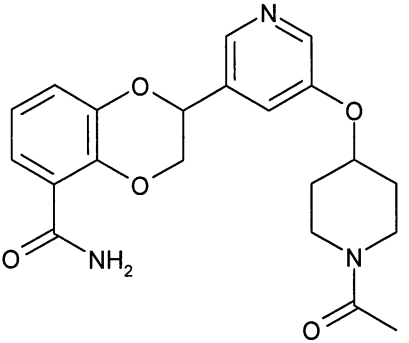
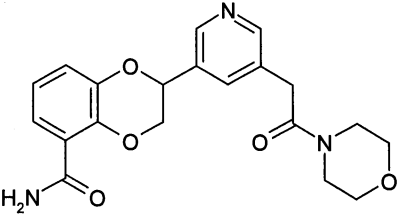
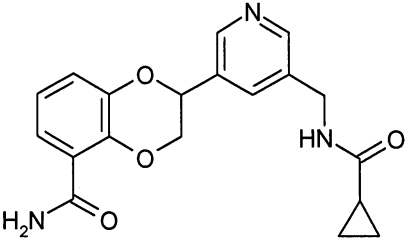
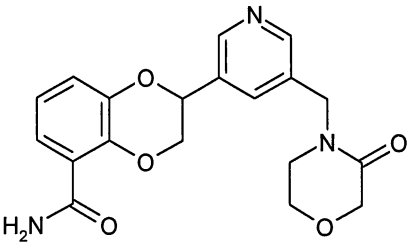
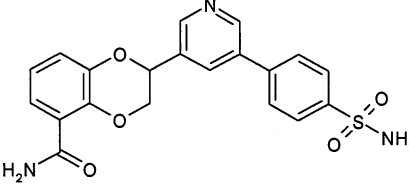
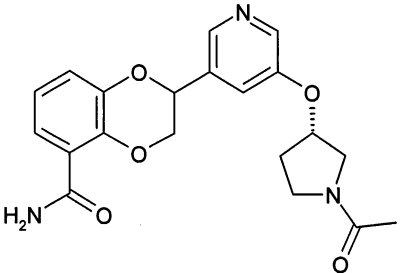
Mô tả chi tiết sáng chế

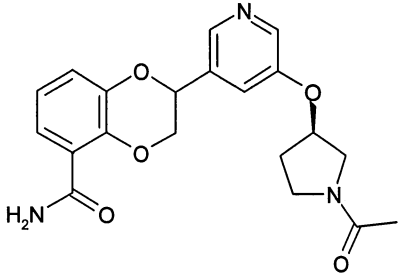
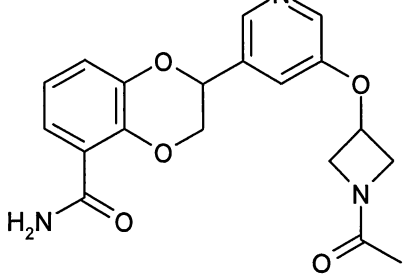
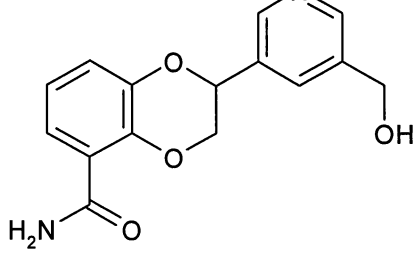
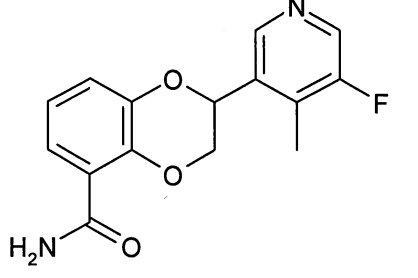
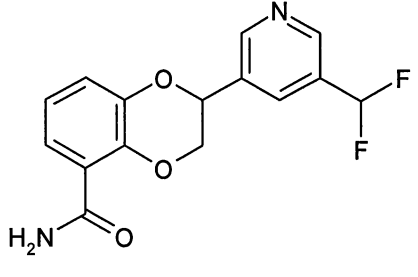
Bảng 1 thể hiện các hợp chất đại diện của sáng chế, các hợp chất này có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ tổng hợp chung, các ví dụ và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

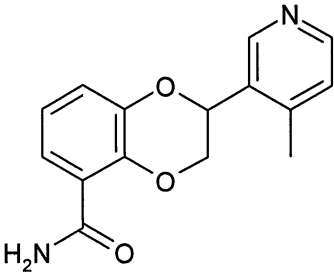
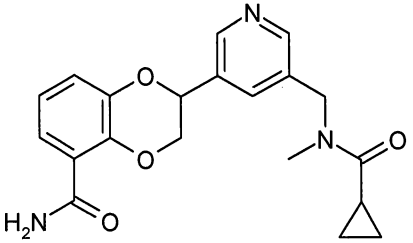
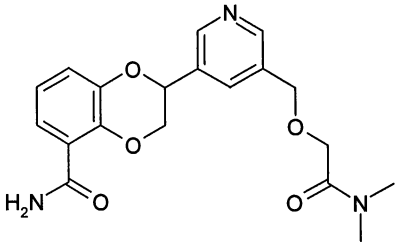
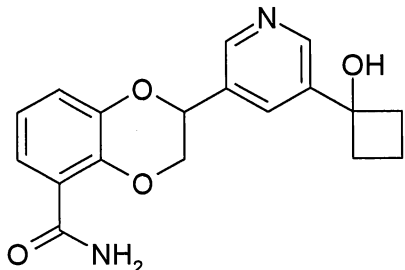
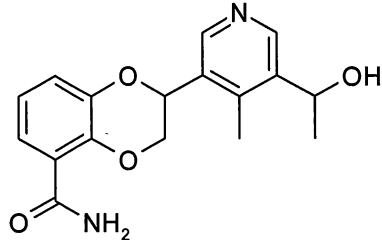
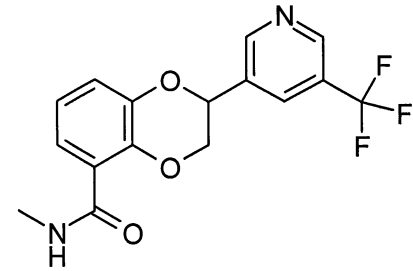
Bảng 1

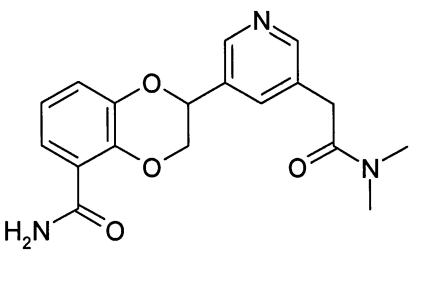
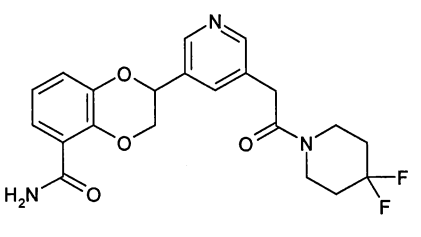
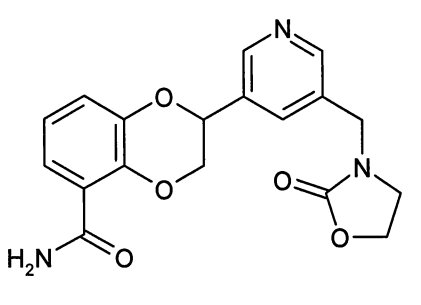
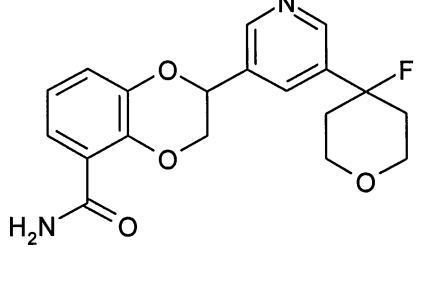
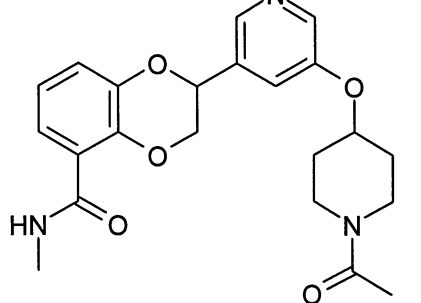
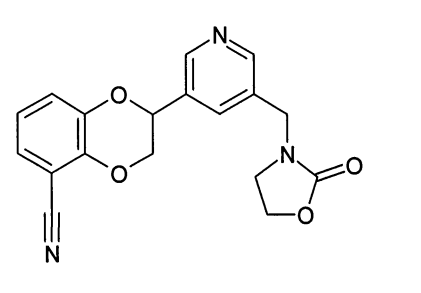
Hợp chất	Công thức cấu tạo	Danh pháp
1		Axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
2		Axit 2-[5-(1-cyano-cyclopropyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
3		Axit 2-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ ,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
4		Axit 2-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
5		Axit 2-[5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit

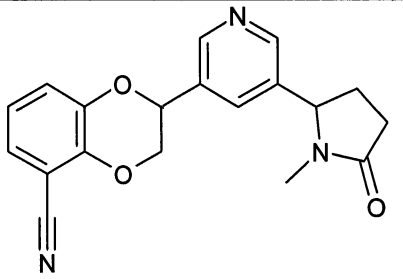
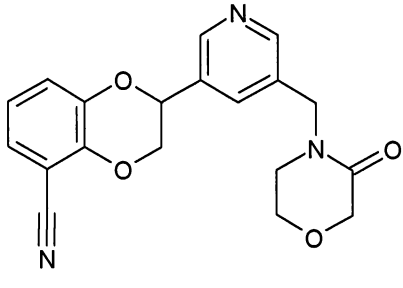
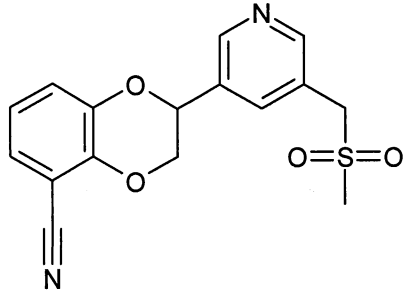
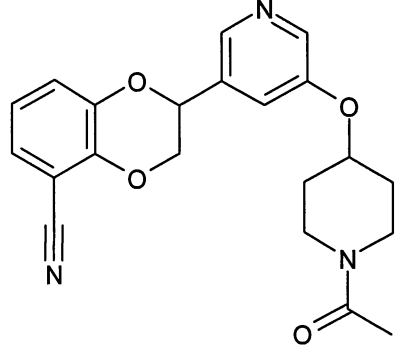
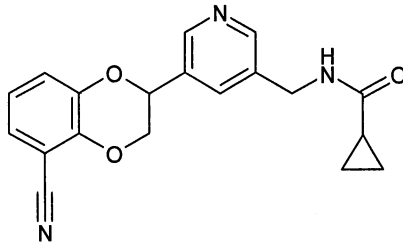
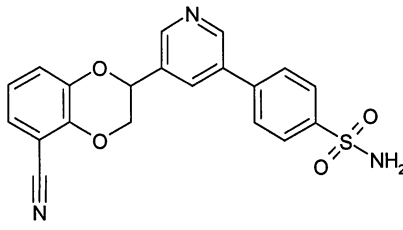
6		Axit 2-[5-(-1-methyl-5-oxo-pyrolidin-2-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
7		Axit 2-[5-((R)-1-acetyl-piperidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
8		Axit 2-(5-metansulfonylmethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
9		Axit 2-(5-triflomethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
10		Axit 2-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
11		Axit 2-[5-(1-hydroxy-xyclohexyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit

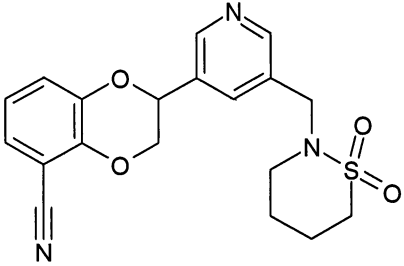
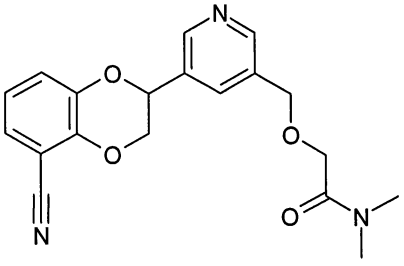
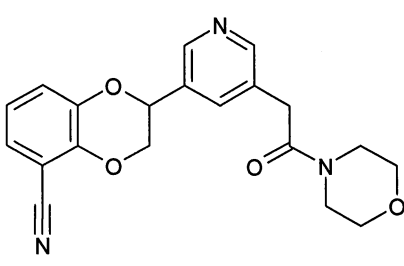
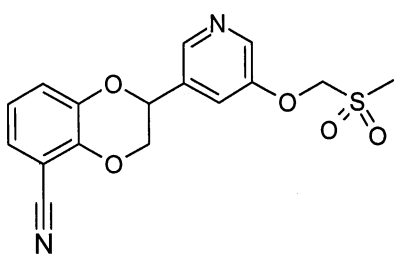
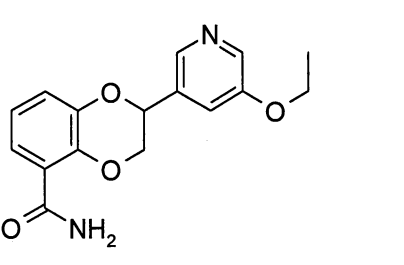
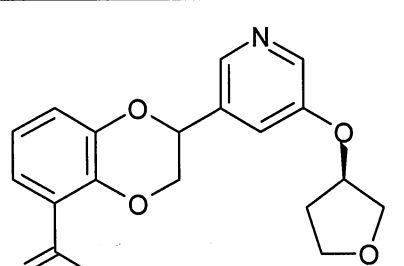
12		Axit 2-[5-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
13		Axit 2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
14		Axit 2-{5-[(cyclopropanacarbonylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
15		Axit 2-[5-(3-oxo-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
16		Axit 2-[5-(4-sulfamoyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
17		Axit 2-[5-((S)-1-acetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit

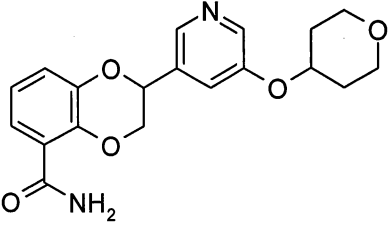
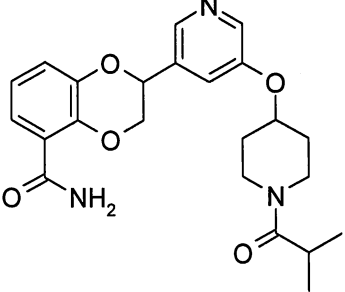
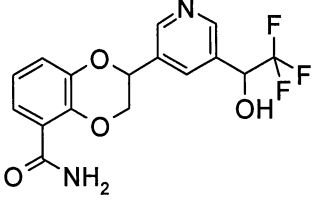
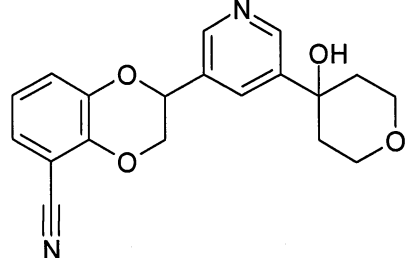
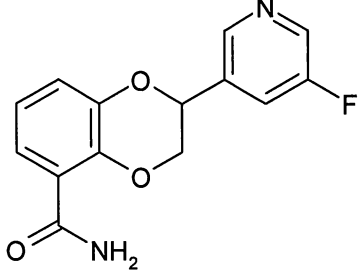
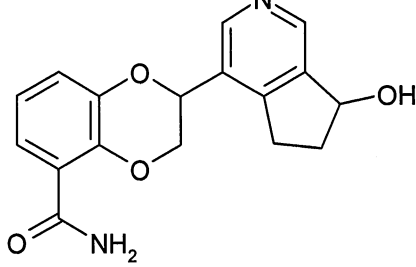
18		Axit 2-[5-((R)-1-acetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
19		Axit 2-[5-(1-acetyl-azetidin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
20		Axit 2-(5-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
21		Axit 2-(5-fluoro-4-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
22		Axit 2-(5-difluoromethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit

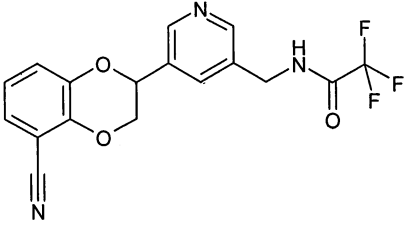
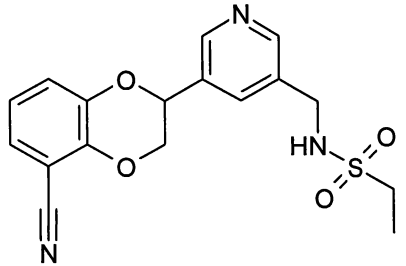
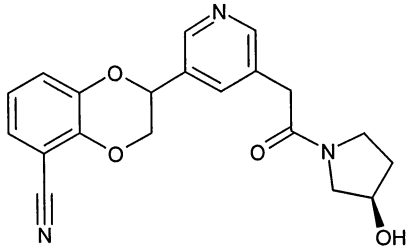
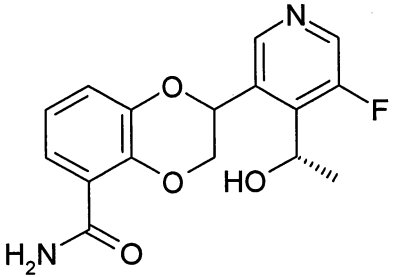
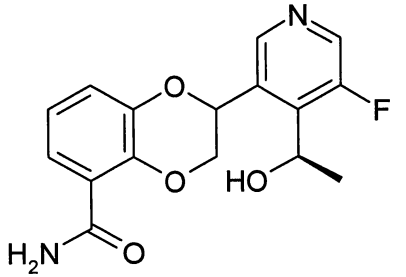
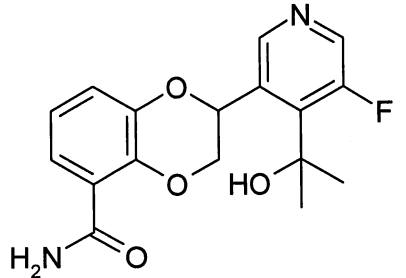
23		Axit 2-(4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
24		Axit 2-{5-[(xyclopropanacabonyl-metyl-amino)-metyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
25		Axit 2-(5-dimethylcarbamoylmetoxymetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
26		Axit 2-[5-(1-hydroxy-xyclobutyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
27		Axit 2-[5-(1-hydroxy-etyl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
28		Axit 2-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic metylamit

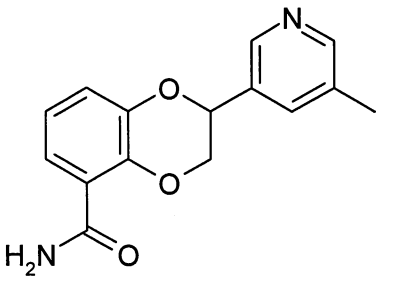
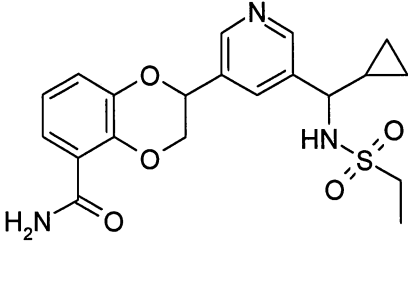
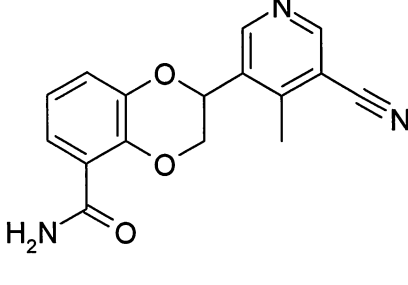
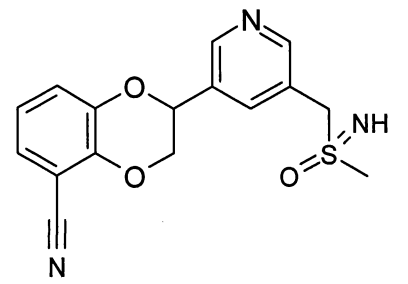
29		2-[5-[2-(dimethylamino)-2-oxo-ethyl]-3-pyridyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxamid
30		Axit 2-{5-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
31		Axit 2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
32		Axit 2-[5-(4-fluoro-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
33		Axit 2-[5-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic metylamit
34		2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitril

35		2-[5-(1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
36		2-[5-(3-oxo-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
37		2-(5-metansulfonylmethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
38		2-[5-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
39		Axit xyclopropanocarboxylic [5-(5-xvano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amit
40		4-[5-(5-xvano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yl]-bensensulfonamit

41		2-[5-(1,1-dioxo-1lambda6-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
42		2-[5-(5-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yl]methoxy-N,N-dimethylacetamide
43		2-[5-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
44		2-(5-methylsulfonylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
45		Axit 2-(5-ethoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic acid
46		Axit 2-(5-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic acid

47		Axit 2-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
48		Axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
49		Axit 2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
50		2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril
51		Axit 2-(5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
52		Axit 2-(7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit

53		N-[5-(5-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide
54		Axit etansulfonic [5-(5-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amide
55		2-{5-[2-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carbonitril
56		Axit 2-[5-fluoro-4-((S)-1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic acid
57		Axit 2-[5-fluoro-4-((R)-1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic acid
58		Axit 2-[5-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic acid

59		Axit 2-(5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
60		Axit 2-[5-(xyclopropyl-etansulfonylamino-metyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
61		Axit 2-(5-xvano-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit
62		2-(5-{[imino(metyl)oxo- λ^6 -sulfanyl]metyl}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-cacbonitril

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất từ 1 đến 62 nêu trong Bảng 1 trên đây và các muối dược dụng và các chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61, và 62 nêu trong Bảng 1 trên đây và các muối dược dụng và các chất đồng phân lập thể của chúng.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, một tên hoặc công thức hóa học được nêu sẽ bao hàm cả các chất đồng phân lập thể và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh, các chất

đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ phần khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, gồm cả các muối dược dụng của chúng và các solvat của chúng như ví dụ các hydrat gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Một số hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng đồng phân. Bản mô tả bộc lộ các phương pháp sử dụng tất cả các chất đồng phân này.

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

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất dược dụng của hợp chất có công thức (I). "Dẫn xuất dược dụng" được dùng để chỉ este hoặc muối dược dụng bất kỳ, hoặc hợp chất khác bất kỳ, mà khi bệnh nhân dùng, có khả năng tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất hữu dụng cho sáng chế, hoặc sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý hoặc gốc có hoạt tính dược lý của nó. Sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý được hiểu là hợp chất bất kỳ của sáng chế có khả năng được chuyển hóa hóa học hoặc nhờ enzym. Các chất này bao gồm, ví dụ, dẫn xuất hydroxyl hóa hoặc oxy hóa của các hợp chất có công thức I.

Theo sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các

muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối được dùng bao gồm các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic. Ví dụ, các muối như vậy gồm axetat, ascorbat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, edetat, camsylat, cacbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulfonat, estolat esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulfonat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenylaxetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfamid, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulfonat, triethiodua, amoni, benzatin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain. Các muối được dùng khác có thể được tạo ra nhờ các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm. (Cũng xin xem Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

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

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế chỉ là các hợp chất mà được dự tính là ổn định về mặt hóa học như sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ. Ví dụ, peroxit hoặc hợp chất mà có 'hóa trị đung đưa', hoặc 'carbanion' không phải là các hợp chất được dựa tính bởi các phương pháp sáng tạo được bộc lộ ở đây.

Đối với tất cả các hợp chất được bộc lộ trên đây trong đơn này, nếu danh pháp mà mâu thuẫn với cấu trúc, thì được hiểu là hợp chất này được định nghĩa bởi cấu trúc.

Tất cả các thuật ngữ như được sử dụng ở đây trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, sẽ được hiểu theo nghĩa thông thường của chúng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, "C₁₋₄alkyl" là gốc hydrocacbon béo bão hòa hóa trị một chứa 1-4 cacbon như metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), *n*-butyl hoặc *t*-butyl; "C₁₋₄ alkoxy" là C₁₋₄ alkyl có một oxy đầu cuối, như metoxy, etoxy, propoxy, butoxy. Tất cả các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được hiểu là có mạch nhánh, không phân nhánh, vòng hoặc không vòng khi có thể tồn tại về mặt cấu trúc và trừ khi có quy định khác. Các định nghĩa cụ thể hơn là như sau:

Thuật ngữ "C_{1-n}-alkyl", trong đó *n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa có từ 1 đến *n* nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₅-alkyl bao hàm các gốc H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- và H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ "C_{1-n}-alkylen", trong đó *n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc alkyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng chứa từ 1 đến *n* nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₄-alkylen gồm -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- và -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ "C_{3-n}-xycloalkyl", trong đó *n* số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng, không phân nhánh, bão hòa có từ 3 đến *n* nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₃₋₇-xycloalkyl gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại", như được sử dụng ở đây, được hiểu là nguyên tử khác cacbon như O, N, S và P.

Trong tất cả các nhóm alkyl hoặc các mạch cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tùy ý có thể được thay thế bởi các nguyên tử khác loại: O, S hoặc N, sẽ được hiểu là nếu N không được thế thì nó là NH, cũng sẽ được hiểu rằng các nguyên tử khác loại có thể thay thế các nguyên tử cacbon đầu cuối hoặc các nguyên tử cacbon bên trong mạch cacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh. Các nhóm như vậy có thể được thế như được mô tả trên đây bằng các nhóm như oxo để tạo ra các nhóm như, nhưng không chỉ giới hạn ở: alkoxyacetyl, axyl, amido và thioxo.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng ở đây, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, dùng để chỉ nhóm đơn vòng cacbon thơm chứa 6 nguyên tử cacbon mà có thể được ngưng tụ thêm với nhóm vòng cacbon 5 hoặc 6 cạnh thứ hai mà có thể là thơm, bão hòa hoặc không bão hòa. Aryl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indanyl, indenyl, naphthyl, antraxenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphthyl và dihydronaphthyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" nghĩa là heteroaryl đơn vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh hoặc hệ hai vòng thơm heteroaryl từ 7 đến 11 cạnh, trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm, trong đó vòng heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại như N, O và S. Các ví dụ không giới hạn về các vòng heteroaryl đơn 5 hoặc 6 cạnh gồm furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyreryl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, và purinyl. Các ví dụ không giới hạn về các hệ hai vòng heteroaryl từ 7 đến 11 cạnh gồm benzimidazolyl, quinolinyl, dihydro-2H-quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl và benzothiazolyl.

Thuật ngữ "heterocyclyl" được dùng để chỉ gốc dị vòng đơn bền không thơm từ 4 đến 8 cạnh hoặc gốc dị vòng bền không thơm spiro, hai vòng nối cầu, hai vòng ngưng tụ từ 6 đến 11 cạnh. Dị vòng từ 5 đến 11 cạnh gồm có các nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, ưu tiên là từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng đơn vòng không thơm bao gồm tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, và azepinyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng ngưng tụ, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao

gồm octahydroindolyl, octahydrobenzofuranyl, và octahydrobenzothiophenyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng liên kết cầu, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 2-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, và 3-azabicyclo[3.2.1]octanyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng kiểu vòng xoắn, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 7-aza-spiro[3,3]heptanyl, 7-spiro[3,4]octanyl, và 7-aza-spiro[3,4]octanyl. Phạm vi của thuật ngữ “heterocyclyl” chỉ bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là brom, clo, flo hoặc iot. Các thuật ngữ “được halogen hóa”, “được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần”; được flo hóa hoàn toàn hoặc một phần; “được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen”, gồm ví dụ, dẫn xuất mono, di hoặc tri halo trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Đối với alkyl, ví dụ không giới hạn có lẽ là $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, v.v..

Mỗi alkyl, cycloalkyl, dị vòng, aryl hoặc heteroaryl, hoặc các chất tương tự của chúng được mô tả ở đây có nghĩa được halogen hóa tùy ý một phần hoặc hoàn toàn.

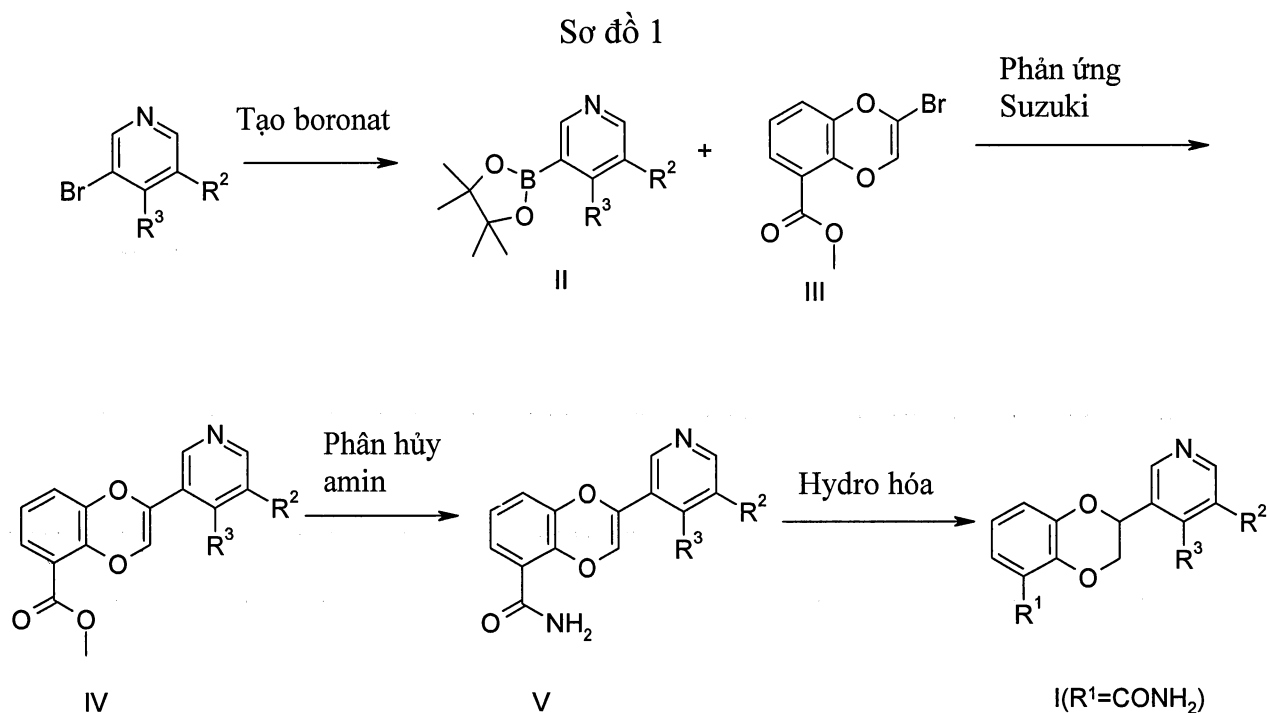
Như được sử dụng ở đây, “nito” hoặc N và “lưu huỳnh” hoặc S bao gồm dạng được oxy hóa bất kỳ của nitơ và lưu huỳnh và dạng bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ. Ví dụ, đối với gốc $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, trừ khi được chỉ ra khác, có nghĩa là gồm $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alkyl và $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, tương tự, $-\text{S}-\text{R}_a$ có thể được biểu thị ở dạng phenyl- $\text{S}(\text{O})_m-$, khi R_a là phenyl và khi m là 0, 1 hoặc 2.

Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp và các ví dụ dưới đây và các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa và thực hiện sáng chế mà không giới hạn các đối tượng của nó, hợp chất yêu cầu bảo hộ, và các ví dụ. Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đưa ra dưới đây. Các hợp chất trung gian được sử dụng trong các quy trình tổng hợp dưới đây có thể mua được trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quy trình

phản ứng có thể được theo dõi theo các phương pháp thông thường như sắc ký lớp mỏng (TLC - thin layer chromatography) hoặc sắc ký lỏng cao áp- phổ khối (HPLC-MS - high pressure liquid chromatography-mass spec). Các hợp chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, gồm sắc ký cột, HPLC, TLC điều chế, sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC - supercritical fluid chromatography), và tái kết tinh.

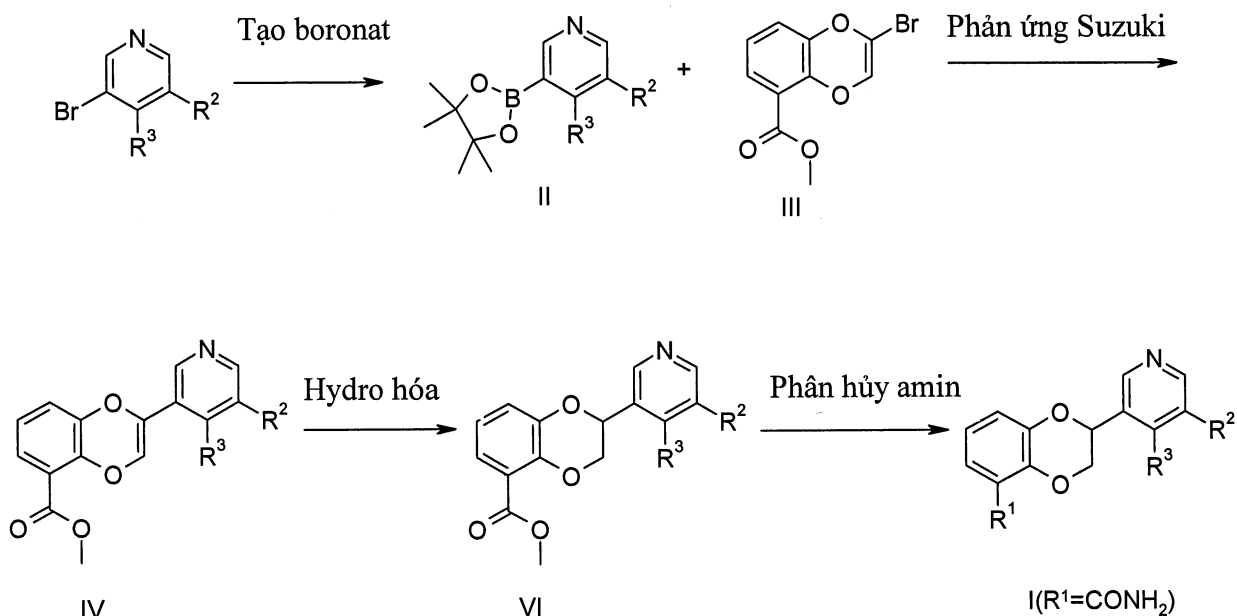
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trên Sơ đồ 1.



Như được minh họa trong Sơ đồ 1, bromua dị vòng thơm thích hợp có thể được chuyển hóa thành boronat este có công thức II bằng phản ứng kết hợp được xúc tác bằng paladi với dibonyl este như bis(pinacolato)dibo. Sử dụng phản ứng Suzuki với vinyl bromua III (hợp chất trung gian 1) tạo ra hợp chất có công thức IV. Thực hiện phân hủy amin đối với este có công thức IV tạo ra amit có công thức V. Hydro hóa trên paladi trên carbon tạo ra hợp chất mong muốn có công thức I ($R^1 = \text{CONH}_2$).

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế như được mô tả trên Sơ đồ 2.

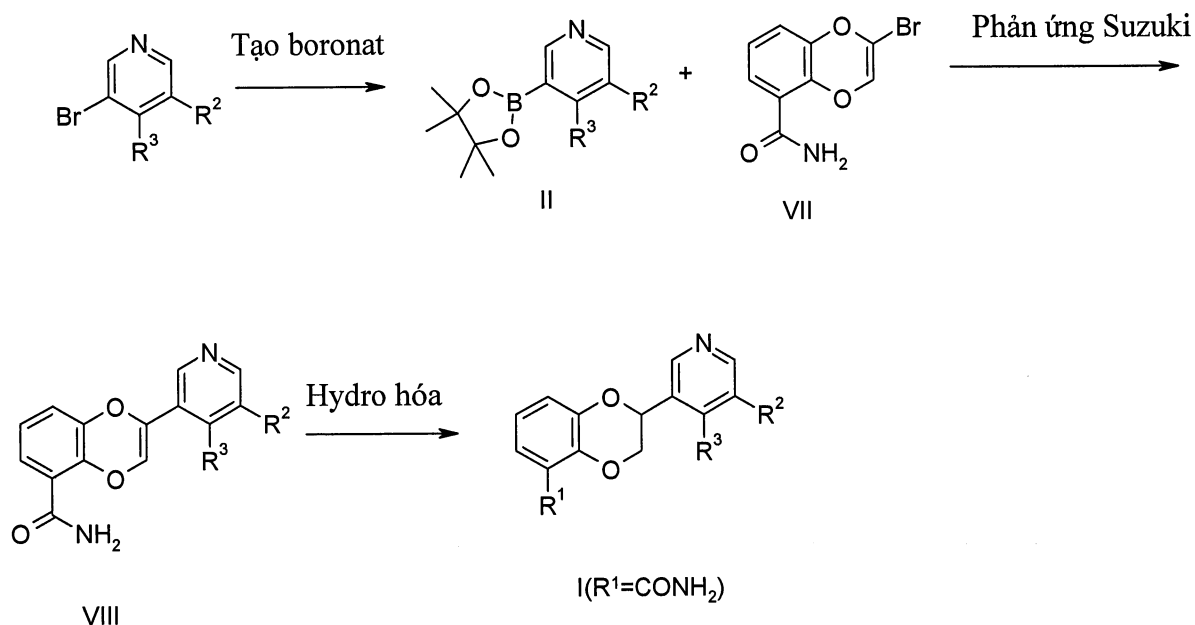
Sơ đồ 2



Như được minh họa trong Sơ đồ 2, các hợp chất có công thức I cũng có thể được điều chế bằng cách hydro hóa hợp chất có công thức IV, sau đó tiến hành phân hủy amin để tạo ra hợp chất có công thức I.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế như được mô tả trên Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3

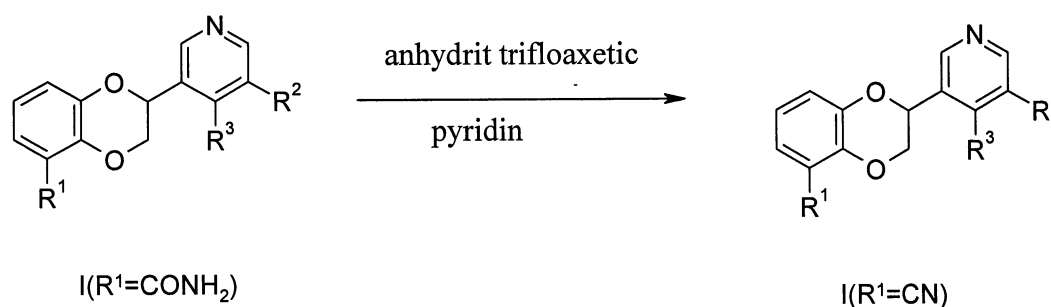


Như được minh họa trong Sơ đồ 3, bromua dị vòng thơm thích hợp có thể được chuyển hóa thành boronat este có công thức II bằng phản ứng kết hợp được xúc tác

bằng paladi với dibonyl este như bis(pinacolato)dibo. Sử dụng phản ứng Suzuki với vinyl bromua VII (hợp chất trung gian 2) tạo ra hợp chất có công thức VIII. Hydro hóa trên paladi trên cacbon tạo ra hợp chất mong muốn có công thức I ($R^1=CONH_2$).

Các hợp chất có công thức I $R^1= -CN$ có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 1 $R^1= -CONH_2$ bằng cách cho phản ứng với tác nhân khử nước thích hợp như anhydrit trifloaxetic với sự có mặt của bazơ như thể hiện trong Sơ đồ 4.

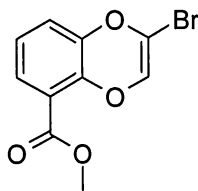
Sơ đồ 4



Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1: Metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic

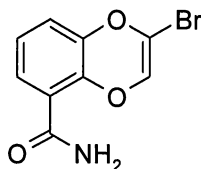


Bước A: Cho nhỏ giọt axetyl clorua (40,0 ml, 560,5 mmol) vào huyền phù axit 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (49,7 g, 275,6 mmol) trong 1000 mL MeOH. Khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Tách lớp nước ra, và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc, thu được 50,7 g metyl este của axit 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước B: Cho 2,2'-azobis(isobutyronitril) (125 mg, 0,7 mmol) và N-bromosuxinimit (90,0 g, 505,7 mmol) vào hỗn hợp metyl este của axit 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (50,7 g, 261,1 mmol) trong cacbon tetraclorea (300 ml). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng bằng đèn 60W (phủ bằng lá nhôm) trong 24 giờ. Sau đó, cho 100,0 g (561,8 mmol) N-bromosuxinimit, 175 mg (1,1 mmol) 2,2'-azobis(isobutyronitril) và 100 mL cacbon tetraclorea vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong cùng điều kiện này trong 24 giờ. Sau đó, cho 40,0 g (224,7 mmol) N-bromosuxinimit và 100 mg (0,6 mmol) 2,2'-azobis(isobutyronitril) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong cùng điều kiện trong 72 giờ, sau khoảng thời gian này, thấy rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn. Cho 1L ete vào hỗn hợp phản ứng. Lọc chất rắn thu được ra và rửa bằng ete. Cô đặc các lớp hữu cơ thu gom được và hòa tan chất rắn thô trong 20% EtOAc/heptan, và tinh chế bằng đệm silica gel (500 g), rửa giải bằng 20% EtOAc/heptan. Thu gom các phân đoạn sản phẩm và cô đặc, thu được 86,5 g metyl este của axit 2,3-dibromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

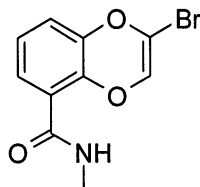
Bước C: Làm ẩm huyền phù metyl este của axit 2,3-dibromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (22,7 g, 64,5 mmol) trong 200 mL MeOH đến 50°C và xử lý bằng 500 mL natri metoxit (0,5M trong metanol, 250 mmol). Làm ẩm hỗn hợp phản ứng đến 65°C và khuấy trong 2 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng silica gel và cô đặc. Tinh chế cạn khô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-15% EtOAc/heptan, thu được 2,6 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 2: Axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit



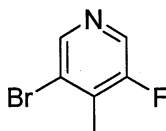
Nạp metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (1,2 g, 4,4 mmol) và dung dịch amoniac 7N trong metanol (13,0 mL, 88,5 mmol) vào bình phản ứng 20 mL. Đậy bình lại và gia nhiệt ở 75°C trong 18 giờ. Khi để nguội xuống nhiệt độ phòng, cô đặc hỗn hợp đến khô. Hòa tan chất rắn còn lại bằng MeOH (10 mL) và nghiền bằng sóng âm. Sau khi lọc, thu được 1,00 g axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit.

Hợp chất trung gian 3: Axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic metylamit



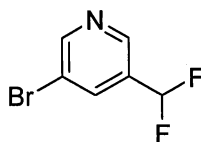
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trung gian 2, thay amoniac bằng metylamin.

Hợp chất trung gian 4: 3-bromo-5-fluor-4-metyl-pyridin



Làm lạnh dung dịch diisopropylamin (1,9 mL, 13,7 mmol) trong 20 mL THF xuống 0°C và xử lý bằng n-butyllithi (6,7 mL, 13,6 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 15 phút, sau đó làm lạnh xuống -78°C . Cho nhỏ giọt 3-bromo-5-flopyridin (2,0 g, 11,4 mmol) vào ở dạng dung dịch trong 20 mL THF. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 45 phút. Làm lạnh một dung dịch khác iodometan (2,1 mL, 34,1 mmol) trong 20 mL THF xuống -78°C . Sau đó, dẫn lưu dung dịch anion này vào dung dịch iodometan. Khi chuyển xong, khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 phút. Lấy bể làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp trong 30 phút và sau đó chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-10% EtOAc/heptan, thu được 1,4 g hợp chất nêu ở đề mục này.

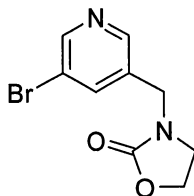
Hợp chất trung gian 5: 3-bromo-5-diflometyl-pyridin



Làm lạnh dung dịch 5-bromo-3-formylpyridin (1,5 g, 8,1 mmol) trong 15,00 mL DCM xuống -78°C và sau đó cho nhỏ giọt diethylamino lư huỳnh triflorua (5,3 mL, 40,3 mmol) vào. Để ấm dung dịch đến nhiệt độ phòng qua đêm. Cho nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào dung dịch lạnh được khuấy NH_4OH loãng và pha loãng bằng DCM. Tách lớp hữu cơ ra và chiết lại lớp nước bằng DCM. Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-30% EtOAc/heptan, thu được 1,1 g hợp chất nêu ở đề mục này.

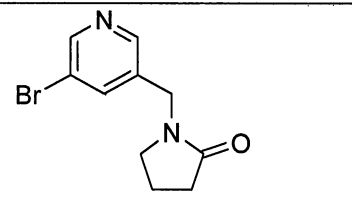
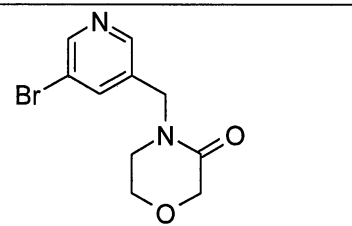
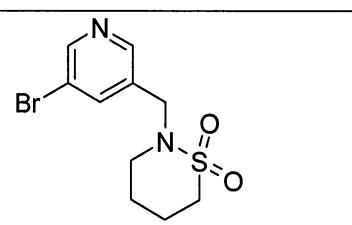
Hợp chất trung gian 6: 3-[(5-bromo-3-pyridyl)methyl]oxazolidin-2-on



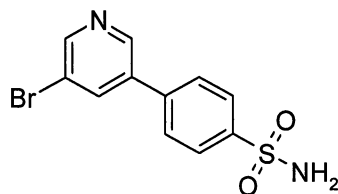
Bước A: Làm lạnh dung dịch (5-bromo-3-pyridyl)metanol (7,0g, 37,2 mmol) trong 10 mL DCM xuống 0°C. Cho triphenylphosphin (9,8g, 37,2 mmol) vào, sau đó bổ sung từ từ cacbon tetrabromua (18,5g, 55,8 mmol) vào vì phản ứng tỏa nhiệt. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, cho hỗn hợp phản ứng hấp thụ vào silica gel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica, thu được 7,5g 3-bromo-5-(bromomethyl)pyridin.

Bước B: Hòa tan 2-oxazolidon (0,6g, 7,2 mmol) trong 20 mL DMF và làm lạnh xuống 0°C. Cho natri hydrua 60% (0,29g, 7,2 mmol) vào. Thấy có bọt khí. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Cho từ từ 3-bromo-5-(bromomethyl)pyridin (1,2g, 4,8 mmol) ở dạng dung dịch trong 15 mL DMF vào. Phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng 10 mL nước. Lọc hỗn hợp qua đất diatomit và rửa bằng EtOAc (50 mL). Cô đặc lớp EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM, thu được 0,9g hợp chất nêu ở đề mục này.

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 6, thay thế các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường thích hợp.

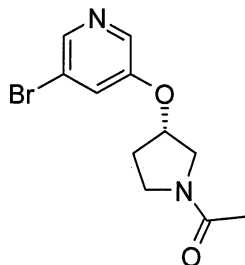
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Danh pháp
7		1-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-on
8		4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-morpholin-3-on
9		2-(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-[1,2]thiazinan 1,1-dioxit

Hợp chất trung gian 10: 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzensulfonamit



Cho 3,5-dibromopyridin (1,0g, 4,2 mmol), axit (4-aminosulphonyl)benzenboronic (0,8 g, 4,2 mmol), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) DCM (172 mg, 0,211 mmol), 20 mL 1,4-dioxan, và dung dịch natri cacbonat 2,0M (4,2 mL, 8,4 mmol) vào trong bình áp lực. Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon, đậy lại và khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc/nước. Lọc hỗn hợp qua đất diatomit, và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 50-100% EtOAc/Heptan, thu được 0,6 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 11: 1-[(S)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-etanon

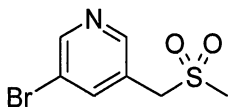


Cho diisopropyl azodicarboxylat (20,9 g, 103 mmol) và 5-bromo-pyridin-3-ol (12,0 g, 69 mmol) ở dạng dung dịch trong 50 mL THF vào dung dịch được khuấy triphenylphosphin (28,9 g, 110 mmol) trong 100 mL THF được làm lạnh xuống 0°C. Cho từ từ 1-((R)-3-hydroxy-xyclopentyl)-etanon (8,8 g, 69 mmol) ở dạng dung dịch trong 50 mL THF vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 X 200 mL). Cô đặc các lớp hữu cơ thu gom được bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh silica gel và rửa bằng dietyl ete, thu được 6,5 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 10, thay thế các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường thích hợp.

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Danh pháp
12		1-[(R)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-etanon
13		1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-azetidin-1-yl]-etanon
14		1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-piperidin-1-yl]-etanon

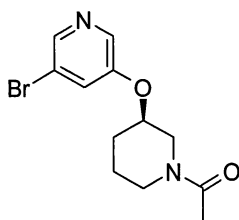
Hợp chất trung gian 15: 3-bromo-5-metansulfonylmetyl-pyridin



Bước A: Cho cacbon tetrabromua (13,2 g, 39,9 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (5,0 g, 26,6 mmol) và triphenylphosphin (8,4 g, 31,9 mmol) trong 130 mL DCM. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 10 phút. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-40% EtOAc trong heptan, thu được 6,1 g 3-bromo-5-bromometyl-pyridin.

Bước B: Cho 3-bromo-5-bromometyl-pyridin (100 mg, 0,4 mmol), natri metansulphinat (122 mg, 1,2 mmol), và 1 mL DMF vào một lọ phản ứng. Đậy lọ lại và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 65°C trong một bộ gia nhiệt trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (30 mL), rửa bằng nước (3 x 15 mL), và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan, thu được 70 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 16: 1-[(R)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-piperidin-1-yl]-etanon



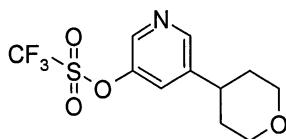
Bước A: Cho nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,81 mL, 4,1 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) PPh₃ (1,2 g, 4,5 mmol) trong 50 mL THF. Sau khi khuấy ở 0°C trong 15 phút, cho 5-bromo-pyridin-3-ol (441 mg, 2,5 mmol) và tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxy-piperidin-1-carboxylic (500 mg, 2,5 mmol) vào và làm ấm hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 596 mg tert-butyl este của axit (R)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic.

Bước B: Khuấy dung dịch tert-butyl este của axit (R)-3-(5-bromo-pyridin-3-yloxy)-piperidin-1-carboxylic (596 mg, 1,7 mmol) trong 5 mL MeOH và dung dịch HCl 4 N

trong 1,4-dioxan (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp này, thu được 525 mg 3-bromo-5-((R)-piperidin-3-yloxy)-pyridin ở dạng muối hydroclorua.

Bước C: Cho axetyl clorua (0,19 mL, 2,7 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,4 mL, 8,0 mmol) vào dung dịch 3-bromo-5-((R)-piperidin-3-yloxy)-pyridin muối hydroclorua (525 mg, 1,8 mmol) trong 10 mL DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng này vào giữa H₂O và EtOAc, và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc. Thu gom lớp hữu cơ, làm khô và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 271 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 17: 5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl este của axit metansulfonic



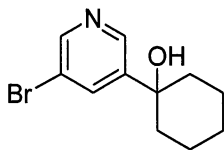
Bước A: Cho 5-bromo-pyridin-3-ol (15g, 86,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran (27 g, 129,3 mmol), kali axetat (12,7 g, 129,3 mmol), và bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,3 g, 1,7 mmol) vào 150 mL dioxan và 30 mL nước. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khô. Phân bố phần cặn vào giữa H₂O và EtOAc và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 10,5g 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin-3-ol.

Bước B: Cho 10% Pd-C vào dung dịch 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin-3-ol (9,0 g, 50,8 mmol) trong 1l MeOH. Đuổi khí huyền phù này bằng áp suất thấp và làm sạch bằng hydro. Khuấy hỗn hợp trong hydro ở áp suất 50 psi (0,34 MPa) ở 50°C trong 5 giờ. Lúc cuối phản ứng, lọc hỗn hợp và rửa bằng MeOH. Cô đặc dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 9 g 5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ol.

Bước C: Cho nhỏ giọt triflic anhydrua (0,47 mL, 2,8 mmol) vào dung dịch 5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ol (500 mg, 2,8 mmol), DMAP (13 mg, 0,1 mmol), và trietylamin (0,78 mL, 5,6 mmol) trong 20 mL DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở

nhệt độ phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NaOH 1N. Tách các lớp và cô đặc lớp DCM đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 5-50% EtOAc trong heptan, thu được 415 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 18: 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclohexanol

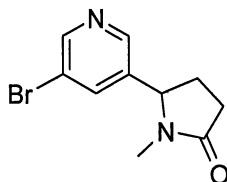


Cho một lần dung dịch *i*-PrMgCl_LiCl 1,3M (4,7 mL, 6,1mmol) vào 3,5-dibromopyridin (1,5 g, 6,3 mmol) trong 6 mL THF ở -20°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, làm ấm đến -10°C. làm lạnh hỗn hợp xuống -20°C và cho xyclohexanon (0,79 mL, 7,6 mmol) vào. Dập tắt phản ứng bằng 50 mL NH₄Cl bão hòa trong nước và pha loãng bằng 200 mL EtOAc. rửa pha hữu cơ bằng 2 x 100 mL H₂O và 1 x 100 mL nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-10% MeOH/CH₂Cl₂, thu được 560 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 18, thay hoặc các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường hoặc các hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Danh pháp
19		1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclobutanol
20		4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-tetrahydropyran-4-ol

Hợp chất trung gian 21: 5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-metyl-pyrolidin-2-on

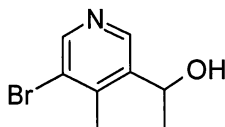


Bước A: Cho 3-bromo-5-(pyrolidin-2-yl)pyridin (400 mg, 1,8 mmol), 4 mL axit axetic băng và 1 mL nước vào một lọ phản ứng. Cho nhỏ giọt brom (0,8 mL) vào. Đậy lọ lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 90°C trong bể dầu và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ đó trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng. Cho nước (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và làm bão hòa hỗn hợp bằng kali cacbonat rắn. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-6% MeOH trong DCM, thu được 0,65 g 3,3-dibromo-5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-on.

Bước B: Tạo huyền phù natri borohydrua (0,74 g, 19,6 mmol) trong 17 mL etanol và cho từng phần bột kim loại telu (1,25 g, 9,8 mmol) vào. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp trong 15 phút và hỗn hợp trở nên có màu tím nhạt. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng. Cho từ từ 3,3-dibromo-5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-on (0,65 g, 1,6 mmol) hòa tan trong 5 mL etanol vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Lọc hỗn hợp qua đất diatomit và rửa bằng MeOH. Cô đặc dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-6% MeOH trong DCM, thu được 290 mg 5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-on.

Bước C: Cho NaH 60% (50 mg, 1,3 mmol) vào dung dịch 5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-pyrolidin-2-on (202 mg, 0,84 mmol) trong 5 mL THF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 5 phút và sau đó, cho nhỏ giọt metyl iodua (0,078 mL, 1,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 157 mg hợp chất nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC không đối xứng (Chiralpak AD-H, 30% (1:1 Isopropanol+0,5% TFA:Hexan):CO₂, 70 mL/phút, 140 bar (14 MPa), 25°C).

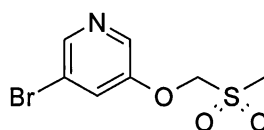
Hợp chất trung gian 22: 1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-etanol



Cho dung dịch n-butyllithi 2,5 M trong hexan (3,2 mL, 8,0 mmol) vào dung dịch 3,5-dibromo-4-metyl-pyridin (2,0 g, 8,0 mmol) trong 100 mL THF được làm lạnh trong bể N₂/etanol lỏng dưới -100°C. Khuấy trong 5 phút, sau đó cho một lần

axetaldehyt tinh khiết (4,5 mL, 8,0 mmol) vào. Để ẩm hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong 30 phút. Giữ nhiệt độ ở -78°C bằng cách bổ sung đá khô vào bể. Giữ nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa ở -78°C . Để ẩm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Cô đặc lớp hữu cơ đến khô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 20-100% EtOAc trong heptan, thu được 0,88 g hợp chất nêu ở đề mục này. SFC không đối xứng (LUX Cellulose-4, 12% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA): CO_2 , 70 mL/phút, 120 bar (12 MPa), 40°C) 2,5g 1-(5-bromo-4-metyl-pyridin-3-yl)-etanol, thu được 0,98 g chất đồng phân đối ảnh A và 0,98 g chất đồng phân đối ảnh B.

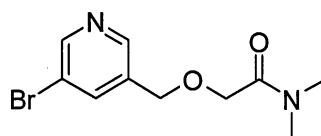
Hợp chất trung gian 23: 3-bromo-5-metansulfonylmetoxy-pyridin



Bước A: Cho thể phân tán natri hydrua 60% trong dầu khoáng (230 mg, 5,8 mmol) vào dung dịch 5-bromo-pyridin-3-ol (500 mg, 2,9 mmol) trong 5 mL DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút khi bổ sung clometyl metyl sulfua (0,24 mL, 2,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, sau đó pha loãng nó bằng EtOAc và nước. Cô đặc lớp hữu cơ đến khô, thu được 330 mg 3-bromo-5-metylsulfanylmetoxy-pyridin.

Bước B: Cho axit 3-cloperbenzoic 77% (608 mg, 3,5 mmol) vào dung dịch 3-bromo-5-metylsulfanylmetoxy-pyridin (330 mg, 1,4 mmol) trong 10 mL DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng NaOH 1N. Tách các lớp và cô đặc lớp hữu cơ đến khô. Chạy sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng EtOAc trong heptan, thu được 175 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

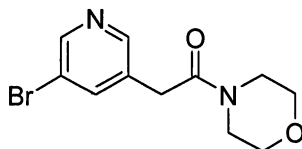
Hợp chất trung gian 24: 2-[(5-bromo-3-pyridyl)methoxy]-N,N-dimetyl-axetamid



Cho (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol (2,0g, 11 mmol) vào dung dịch được làm lạnh 0°C NaH 60% (0,51g, 12,8 mmol) trong 150 mL THF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C . Cho 2-clo-N,N-dimetyl-axetamid

(1,42g, 12 mmol) vào hỗn hợp. Lấy bể làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước muối (0,5 mL) và lọc qua đệm đất diatomit. Cô đặc dịch lọc, pha loãng bằng DCM, xử lý bằng MgSO₄ và lại lọc qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-6% MeOH/DCM, thu được 1,95 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 25: 2-(5-bromo-3-pyridyl)-1-morpholino-etanon

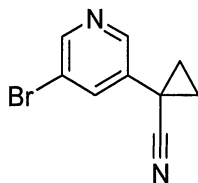


Cho TBTU (1,1g, 3,4 mmol) vào dung dịch axit 5-bromo-3-pyridinaxetic (500mg, 2,3 mmol) trong 3 mL DMF. Cho nhỏ giọt morpholin (0,61 mL, 6,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng 50 mL EtOAc, rửa bằng nước (3x5 mL), và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-4,5% MeOH/DCM, thu được 381 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Các hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 25, thay hoặc các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường hoặc các hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

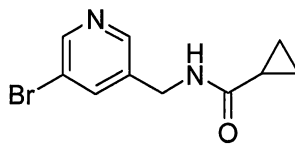
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Danh pháp
26		2-(5-bromo-3-pyridyl)-1-(4,4-difluoro-1-piperidyl)etanon
27		2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-N,N-dimetyl-axetamit
28		2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-1-(R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)etanon

Hợp chất trung gian 29: 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclopropanacarbonitril



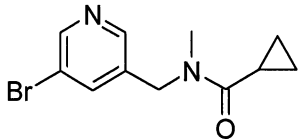
Cho 1-bromo-2-clo-etan (764 mg, 5,3 mmol) và benzyl trietylamoni clorua (15 mg, 0,1 mmol) vào huyền phù (5-bromo-pyridin-3-yl)-axetonitril (1,0 g, 5,1 mmol) trong NaOH 50% (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, cho EtOAc vào. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Thu gom lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 626 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 30: axit xyclopropancoxylic (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-amit

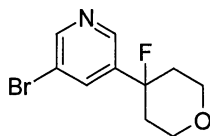


Cho HATU (3,1 g, 8,0 mmol), sau đó là (5-bromo-pyridin-3-yl)-metylamin (1,3 g, 6,7 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (7,5 mL, 42,8 mmol) vào dung dịch được khuấy axit xyclopropancoxylic (0,58 g, 6,7 mmol) trong 50 mL DMF. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó cô đặc đến còn thể tích nhỏ, rót vào 150 mL nước và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-8% MeOH/DCM, thu được 1,10 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 30, thay thế tác nhân phản ứng có bán trên thị trường thích hợp.

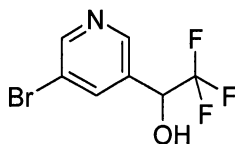
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Danh pháp
31		Axit xyclopropancoxylic (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-metyl-amit

Hợp chất trung gian 32: 3-bromo-5-(4-flu-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin



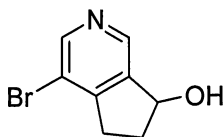
Làm lạnh dung dịch (diethylamino) lưu huỳnh triflorua (0,63 g, 3,9 mmol) trong 6,0 mL DCM xuống -78°C và xử lý bằng dung dịch 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-tetrahydro-pyran-4-ol (1,0 g, 3,9 mmol) trong 15 mL DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 2 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và rót lên đá. Khuấy hỗn hợp cho đến khi tất cả đá nóng chảy, tại thời điểm đó các lớp được tách ra. Chiết pha nước thêm một lần bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước, nước muối và sau đó làm khô (MgSO_4). Lọc lớp hữu cơ và cô đặc, thu được 0,90 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 33: 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2,2,2-triflo-etanol



Cho trimethyl(triflometyl)silan (2,8 mL, 18,8 mmol) và TBAF 1,0M trong dung dịch THF (10,8 mL, 10,8 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) 5-bromo-pyridin-3-carboxaldehyt (2,0 g, 10,8 mmol) trong 25 mL THF. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, thu được 1,9 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 34: 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-ol



Bước A: Làm lạnh dung dịch diisopropylamin (3,37 mL, 23,9 mmol) trong 100 mL THF xuống 0°C và sau đó xử lý bằng n-butyllithi (11,95 mL, 23,9 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 15 phút, sau đó làm lạnh xuống -78°C . Cho nhỏ giọt metyl 5-bromonicotinat (4,70 g, 21,7 mmol) ở dạng dung dịch trong 20 mL THF vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 phút, sau đó cho nhỏ giọt metyl acrylat (4,89 mL, 54,3 mmol) trong 20 mL THF vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1,5 giờ, sau đó dập tắt

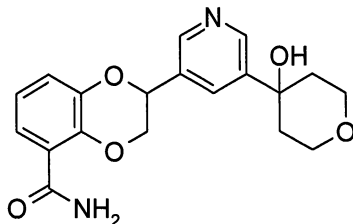
phản ứng bằng 50 mL axit axetic 10%. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô. Xử lý chất rắn thô này bằng 54 mL HCl 6N và khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong đá, bazơ hóa đến độ pH=7-8 bằng NaOH 5N và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 20-50% EtOAc/heptan, thu được 817 mg 4-bromo-5,6-dihydro-[2]pyrindin-7-on.

Bước B: Làm lạnh hỗn hợp 4-bromo-5,6-dihydro-[2]pyrindin-7-on (1,96 g, 9,2 mmol) trong 100 mL etanol xuống 0°C và sau đó xử lý bằng natri bohydrua (454,58 mg, 12,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và làm bay hơi dung môi. Cho chất rắn thô này vào EtOAc/nước và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 50-100% EtOAc/heptan, thu được 1,5 g hợp chất nêu ở đề mục này.

Tổng hợp các hợp chất cuối

Điều kiện SFC không đối xứng để tách chất đồng phân đối ảnh được nêu trong Bảng 2. Khi hóa học lập thể tuyệt đối không được xác minh, theo định nghĩa, chất đồng phân đối ảnh rửa giải đầu tiên được xem là chất đồng phân đối ảnh A, và chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai được xem là chất đồng phân đối ảnh B. Khi một hợp chất chứa hai tâm lập thể, thì các chất đồng phân không đối quang được ký hiệu là AA, AB, BA, và BB, với chữ cái đầu dùng để chỉ tâm lập thể rửa giải đầu tiên và chữ cái thứ hai dùng để chỉ tâm lập thể phân giải thứ hai theo trình tự tổng hợp đã cho, với A và B chỉ thứ tự rửa giải như trên. Dữ liệu LCMS được đo bằng cách sử dụng phương pháp được nêu trong Bảng 3. Dữ liệu LCMS của các hợp chất trong Bảng 1 được nêu trong Bảng 4. Các hợp chất được tách thành các chất đồng phân đối ảnh được nêu ở các mục riêng trong các Bảng 4 và 5 cho chất đồng phân đối ảnh A và chất đồng phân đối ảnh B. Tương tự, các hợp chất được tách thành các chất đồng phân không đối quang được nêu ở các mục riêng cho các chất đồng phân không đối quang AA, AB, BA, và BB.

Ví dụ 1: Axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit. (Hợp chất 1, Bảng 1)



Bước A: Cho 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-tetrahydro-pyran-4-ol (516 mg, 2,0 mmol), bis(pinacolato)dibô (760 mg, 3,0 mmol), kali axetat (785 mg, 8,0 mmol), và bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (146 mg, 0,2 mmol) vào một cái lọ. Cho dioxan (5 mL) vào và xục Ar qua hỗn hợp trong 5 phút. Đậy lọ lại và gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ, thu được 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol. Sản phẩm này được sử dụng tại chỗ cho phản ứng kết hợp Suzuki sau đó.

Bước B: Cho metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (540 mg, 2,0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (146 mg, 0,2 mmol), và dung dịch natri cacbonat 2M trong nước (2,0 mL, 4,0 mmol) vào hỗn hợp 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxabolon-2-yl)-pyridin-3-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol trên. Sục khí Ar vào hỗn hợp trong 5 phút. Đậy lọ và gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và rót vào nước. Chiết ba lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh silica gel, rửa giải bằng 1-5% MeOH trong DCM, thu được 290 mg metyl este của axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

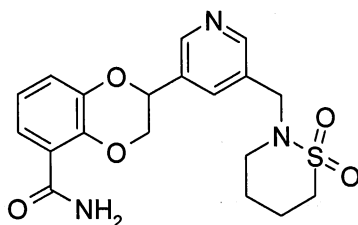
Bước C: Đuổi khí hỗn hợp metyl este của axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (100 mg, 0,3 mmol) và 10% paladi trên cacbon, loại Degussa (50 mg) trong 1 mL axit axetic và đưa vào bình cầu khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Lọc chất xúc tác ra và rửa bằng metanol. Cô đặc dịch lọc đến khô. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc và rửa bằng NaOH 1N và nước muối. Làm khô lớp EtOAc (Na₂SO₄), lọc, và cô đặc đến khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 1-5%

MeOH trong DCM, thu được 60 mg methyl este của axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước D: Gia nhiệt hỗn hợp methyl este của axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (400 mg, 1,1 mmol) và amoniac 7 N trong dung dịch metanol (3 mL, 20 mmol) trong một ống bịt kín ở 70°C trong 7 ngày. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên cột Biotage KP-NH (1-5% MeOH trong DCM), thu được 300 mg hợp chất nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân lập thể bằng SFC không đối xứng.

Hợp chất 2 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp được nêu trong Ví dụ 1, thay hoặc các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường hoặc các hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

Ví dụ 2: Axit 2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 3, Bảng 1)



Bước A: Cho 2-(5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-[1,2]thiazinan 1,1-dioxit (1,5 g, 5,0 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,90 g, 7,5 mmol), kali axetat (1,96 g, 20,0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (365,86 mg, 0,5 mmol) và 16 mL 1,4-dioxan vào một bình phản ứng. Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon và đậy lại. Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ phòng.

Bước B: Cho methyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (1,00 g, 3,7 mmol) vào hỗn hợp phản ứng từ bước A, sau đó là 5,0 mL 1,4-dioxan và natri cacbonat 2M trong nước (3,7 mL, 7,4 mmol). Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon và đậy lại. Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước và lọc qua đất điatomit. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng EtOAc, thu được 1,1 g methyl este của axit dioxo-1λ⁶,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

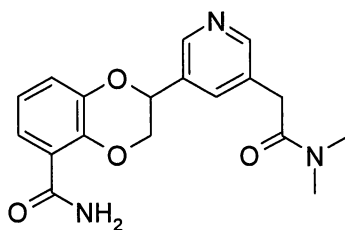
Bước C: Cho methyl este của axit 2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (1,1 g, 2,6 mmol) và amoniac 7N trong dung dịch MeOH (18,6 ml, 130,3 mmol) vào một bình áp lực. Đậy bình lại và khuấy ở 85°C trong 16 giờ. Lọc chất rắn màu xám thu được, thu được 656 mg axit 2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit.

Bước D: Cho axit 2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶,-[1,2]thiazinan-2-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (630 mg, 1,6 mmol), 50 mL axit axetic và 10% paladi trên cacbon (167 mg, 0,16 mmol) vào nhau. Khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc và tinh chế chất rắn thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 50-100% EtOAc/10% MeOH/EtOAc, thu được 375 mg hợp chất nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân lập thể bằng SFC không đối xứng.

Các hợp chất từ 4 đến 27 và các hợp chất 51 và 59 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp nêu trong Ví dụ 2, thay hoặc các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường hoặc các hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

Hợp chất 28 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, thay thế tác nhân phản ứng có bán trên thị trường thích hợp và metylamin 33% trong etanol cho amoniac trong metanol ở Bước C.

Ví dụ 3: 2-[5-[2-(dimethylamino)-2-oxo-etyl]-3-pyridyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxamit (Hợp chất 29, Bảng 1)



Bước A: Cho 2-(5-bromo-3-pyridyl)-N,N-dimetyl-axetamit (0,8 g, 3,3 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,0 g, 4,1 mmol), kali axetat (1,3g, 13,2 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,24g, 0,3 mmol) và 37 mL 1,4-dioxan

vào một bình áp lực. Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon và đậy lại. Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 45 phút và làm lạnh xuống nhiệt độ phòng.

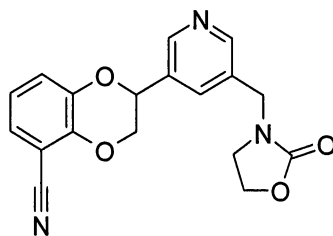
Bước B: Cho 2-bromo-1,4-benzodioxin-5-carboxamit (0,9 g, 3,6 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,12g, 0,17 mmol), và natri cacbonat 2M trong nước (3,3 mL, 6,6 mmol) vào hỗn hợp phản ứng từ bước A. Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon và đậy lại. Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp qua đất diatomit và rửa bằng MeOH 10% trong DCM (150 mL). Cô đặc dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-6% MeOH trong DCM làm gradien, thu được 0,39 g 2-[5-[2-(dimethylamino)-2-oxo-etyl]-3-pyridyl]-1,4-benzodioxin-5-carboxamit.

Bước C: Cho 124 mg 10% trọng lượng paladi trên cacbon vào dung dịch đã đuổi khí 2-[5-[2-(dimethylamino)-2-oxo-etyl]-3-pyridyl]-1,4-benzodioxin-5-carboxamit (0,62g, 1,8 mmol) trong 49 mL axit axetic. Rút hỗn hợp phản ứng ra và nạp lại H₂ (lặp lại hai lần). Sau đó, hydro hóa hỗn hợp trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp qua đất diatomit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc. Cho dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 mL) và nước (10 mL) vào. Tách hai lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (4x50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM, thu được 0,43 g 2-[5-[2-(dimethylamino)-2-oxo-etyl]-3-pyridyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxamit. Tách các chất đồng phân lập thể bằng SFC không đối xứng.

Các hợp chất từ 30 đến 32 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp nêu trong Ví dụ 3, thay hoặc các tác nhân phản ứng có bán trên thị trường hoặc các hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

Hợp chất 33 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống với quy trình nêu trong Ví dụ 3, thay axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic metylamit cho 2-bromo-1,4-benzodioxin-5-carboxamit ở Bước B.

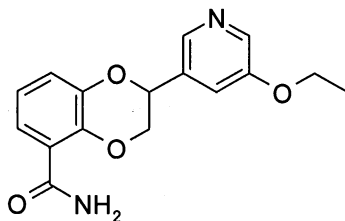
Ví dụ 4: 2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril (Hợp chất 34, Bảng 1)



Cho pyridin (0,16 mL, 1,97 mmol), sau đó là trifloaxetic anhydrua (0,14 mL, 0,98 mmol) vào dung dịch axit 2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, hợp chất 31, chất đồng phân đối ảnh A (35 mg, 0,10mmol) trong 2,0 mL 1,4-dioxan. Sau 5 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào 7,5 mL nước và 7,5 mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (2x) và rửa một lần các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước và sau đó làm khô (MgSO₄). Lọc lớp hữu cơ và cô đặc, thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột nhanh trên cột Biotage KP-NH, rửa giải bằng metanol trong DCM, thu được 25 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Các hợp chất từ 35 đến 43 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp nêu trong Ví dụ 4, thay các hợp chất thích hợp được mô tả trên đây. Sử dụng SFC không đối xứng để phân giải chất đồng phân đối ảnh trong các ví dụ được tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu triệt quang, và điều kiện phân giải được nêu trong Bảng 2. Tất cả các ví dụ khác được điều chế từ các nguyên liệu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Hợp chất 44 trong bảng 1 được tổng hợp theo các quy trình giống như các quy trình nêu trong Ví dụ 2 và Ví dụ 4, thay thế hợp chất trung gian thích hợp được mô tả trên đây.

Ví dụ 5: Axit 2-(5-etoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 45, Bảng 1)



Bước A: Metyl este của axit 2-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic được tổng hợp từ 3-benzyloxy-5-bromo-pyridin và metyl este của axit 2-

bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo phương pháp trong Ví dụ 2, các bước A và B.

Bước B: Hòa tan metyl este của axit 2-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (500 mg, 1,3 mmol) trong 10 mL DCM và 10 mL metanol. Sau đó, cho 5% Pd trên cacbon (280 mg, 0,13 mmol) vào. Gắn bình cầu khí hydro vào bình phản ứng và khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 1,5 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc, thu được 375 mg metyl este của axit 2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

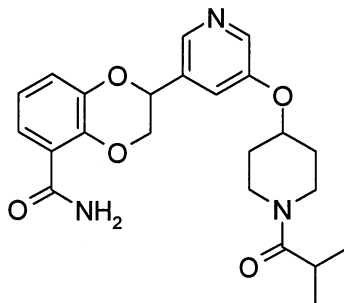
Bước C: Hòa tan etanol (0,041 mL, 0,70 mmol), metyl este của axit 2-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (100 mg, 0,35 mmol) và triphenylphosphin (180 mg, 0,70 mmol) trong 3,0 mL THF và cho diisopropyl azodicarboxylat (0,14 mL, 0,70 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 5 giờ và loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel, thu được 79 mg metyl este của axit 2-(5-etoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước D: Hòa tan lithi hydroxit monohydrat (21 mg, 0,50 mmol) vào 1,0 mL nước và cho dung dịch này vào dung dịch metyl este của axit 2-(5-etoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (79 mg, 0,25 mmol) trong 2,0 mL 1,4-dioxan. Khuấy hỗn hợp trong 64 giờ và cho 0,3 mL axit axetic vào. Sau đó, loại bỏ tất cả dung môi và cho 25 mL nước vào. Một chất rắn được tạo ra và nó được lọc, rửa bằng nước và làm khô, thu được 71 mg axit 2-(5-etoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước E: Hòa tan axit 2-(5-etoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (71 mg, 0,24 mmol) vào 2,0 mL DMF và cho 1,1'-cacbonyldiimidazol (77 mg, 0,48 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ và sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, cho dung dịch amoni hydroxit 28% trong nước (0,33 mL, 2,4 mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong một giờ. Sau đó, cho 25 mL nước vào và một chất rắn được tạo ra. Lọc chất rắn này, rửa bằng nước và làm khô, thu được 53 mg sản phẩm nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này bằng SFC không đối xứng.

Các hợp chất 46 và 47 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình tổng hợp trong Ví dụ 5, thay etanol ở Bước C bằng các rượu có bán trên thị trường thích hợp.

Ví dụ 6: Axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 48, Bảng 1)



Bước A: Tert-butyl este của axit 4-[5-(5-metoxycarbonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic được tổng hợp theo quy trình như nêu trong Ví dụ 5, các bước từ Bước A đến Bước C, thay thế etanol ở Bước C bằng tert-butyl este của axit 4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic có bán trên thị trường.

Bước B: Hòa tan tert-butyl este của axit 4-[5-(5-metoxycarbonyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-piperidin-1-carboxylic (380 mg, 0,80 mmol) vào 5,0 mL DCM và cho 1,0 mL axit trifloaxetic vào. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ và loại bỏ tất cả dung môi. Cho EtOAc (30 mL) cùng với 10 mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước vào. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và tách lớp nước và chiết bằng EtOAc. Thu gom lớp hữu cơ và cô đặc, thu được 300 mg metyl este của axit 2-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

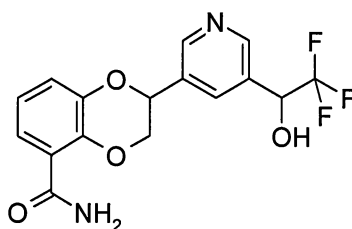
Bước C: Hòa tan metyl este của axit 2-[5-(piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (300 mg, 0,80 mmol) vào 5,0 mL DCM. Sau đó, cho isobutyryl clorua (0,16 mL, 1,52 mmol) và trietyl amin (0,28 mL, 2,04 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 16 giờ, cho 5 mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước (5 mL) cùng với 15 mL nước và 15 mL DCM vào. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và tách lớp nước và chiết bằng DCM. Thu gom lớp hữu cơ và cô đặc, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel, thu được 160 mg metyl este

của axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước D: Hòa tan lithi hydroxit monohydrat (30 mg, 0,73 mmol) vào 1,0 mL nước và cho dung dịch này vào metyl este của axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (160 mg, 0,36 mmol) trong 2,0 mL 1,4-dioxan. Khuấy hỗn hợp trong 64 giờ và cho 3 mL axit axetic cùng với 20 mL EtOAc và 20 mL nước vào. Tách lớp nước ra và chiết bằng EtOAc. Thu gom tất cả các lớp hữu cơ và cô đặc, thu được 110 mg axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước E: Hòa tan axit 2-[5-(1-isobutyryl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (110 mg, 0,26 mmol) vào 2,0 mL DMF và cho 1,1'-cacbonyldiimidazol (84 mg, 0,52 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ và sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, cho dung dịch amoni hydroxit 28% trong nước (0,36 mL, 2,6 mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong một giờ. Sau đó, cho 25 mL nước vào và một chất rắn được tạo ra. Lọc chất rắn này, rửa bằng nước và làm khô, thu được 75 mg sản phẩm nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này bằng SFC không đối xứng.

Ví dụ 7: Axit 2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 49, Bảng 1)

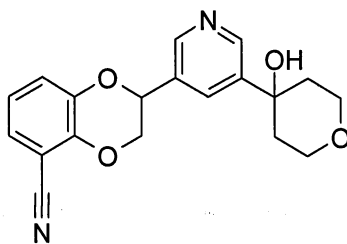


Bước A: Axit 2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit được điều chế từ 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2,2,2-triflo-etyl và metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo quy trình giống quy trình trong Ví dụ 2, các từ Bước A đến Bước C. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC không đối xứng (LUX Cellulose-2, 30% (1:1:1 MeOH:EtOH:*i*-PrOH+0,1% DEA):CO₂, 70 mL/phút, 120 bar (12 MPa), 35°C).

Bước B: Axit 2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, chất đồng phân đối ảnh A (125 mg, 0,36 mmol) được hydro hóa theo quy trình giống như quy trình trong Ví dụ 2, Bước D, thu được 90 mg sản phẩm. Chạy SFC không đối xứng cho sản phẩm này, thu được 14 mg 49AA và 14 mg 49AB.

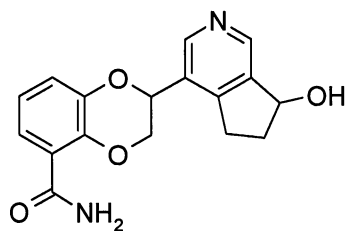
Bước C: Axit 2-[5-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, chất đồng phân đối ảnh B (120 mg, 0,34 mmol) được hydro hóa theo quy trình giống như quy trình trong Ví dụ 2, Bước D, thu được 90 mg sản phẩm. Chạy SFC không đối xứng cho sản phẩm này, thu được 13 mg 49BA và 15 mg 49BB.

Ví dụ 8: 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril, (Hợp chất 50, Bảng 1)



Gia nhiệt hỗn hợp axit 2-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, chất đồng phân đối ảnh B (40 mg, 0,1 mmol) và Paladi(II) clorua (20 mg, 0,1 mmol) trong 1 mL ACN:Nước 1:1 trong lọ bịt kín ở 50°C trong 16 giờ. Để nguội hỗn hợp và cho nước vào. Lọc chất kết tủa thu được ra và làm khô. Hòa tan chất rắn này trong nước 10% trong DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế. Cô đặc các phân đoạn đến khô, thu được 8 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 9: Axit 2-(7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 52, Bảng 1)



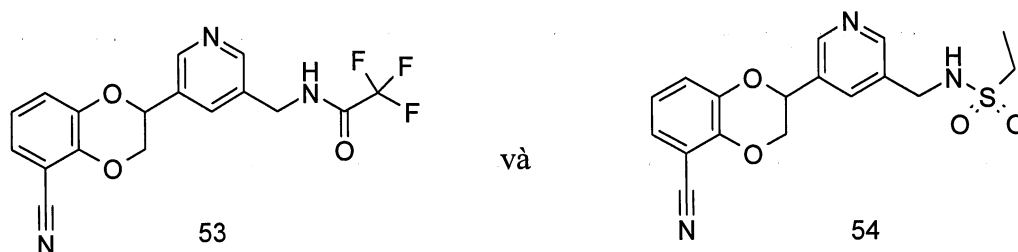
Bước A: Metyl este của axit 2-(7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic được tổng hợp từ 4-bromo-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-7-ol và metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo quy trình

giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các Bước A và B. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC (LUX Cellulose-1, 45% (MeOH)CO₂, 125 mL/phút, 120 bar (12 MPa), 40°C).

Bước B: Metyl este của axit 2-(7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh A được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này, theo quy trình giống như quy trình trong Ví dụ 2, các Bước C và D. Chạy SFC không đối xứng, thu được 52AA và 52AB.

Bước C: Metyl este của axit 2-(7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-[2]pyrindin-4-yl)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này, theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các Bước C và D. Tách không đối xứng bằng SFC, thu được 52BA và 52BB.

Ví dụ 10: Axit N-[5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-2,2,2-triflo-axetamit (Hợp chất 53, Bảng 1) và axit etansulfonic [5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit (Hợp chất 54, Bảng 1)



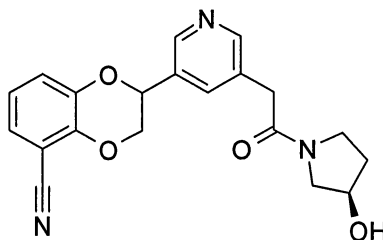
Bước A: Metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic và tert-butyl este của axit (5-bromo-pyridin-3-ylmetyl)-carbamic được chuyển hóa thành tert-butyl este của axit [5-(5-carbamoyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-carbamic theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các bước từ Bước A đến Bước D.

Bước B: Tert-butyl este của axit [5-(5-carbamoyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-carbamic được chuyển hóa thành tert-butyl este của axit [5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-carbamic theo quy trình giống quy trình trong Ví dụ 4.

Bước C: Hòa tan tert-butyl este của axit [5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-carbamic (140 mg, 0,4 mmol) trong 5 mL DCM. Cho axit trifloaxetic (0,5 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ.

Loại bỏ dung môi, thu được 100 mg 2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril. Hòa tan 2-(5-aminometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril thô (100 mg, 0,4 mmol) chứa axit trifloaxetic sót lại vào 5 mL THF. Cho N,N-diisopropyletylamin (0,12 mL, 0,8 mmol) và etansulfonyl clorua (75 μ L, 0,8 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Sau đó, cô đặc đến khô và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột Biotage KP-NH, rửa giải bằng EtAOc trong heptan, thu được 26 mg hợp chất 53 và 40 mg axit etansulfonic [5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit (54). Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 54 bằng SFC không đối xứng.

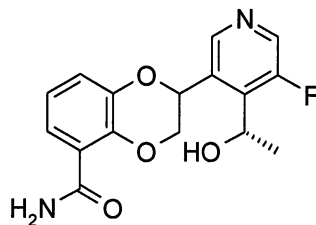
Ví dụ 11: 2-{5-[2-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-pyridin-3-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-cacbonitril (Hợp chất 55, Bảng 1)



Bước A: (R)-3-{2-[5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetyl}-xyclopentyl este của axit triflo-metansulfonic được điều chế từ 2-(5-bromopyridin-3-yl)-1-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-etanon và metyl este của axit 2-bromobenzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các bước từ Bước A đến Bước D và Ví dụ 4.

Bước B: Cho lithi hydroxit (72 mg, 3,0 mmol) vào (R)-3-{2-[5-(5-xyano-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-pyridin-3-yl]-axetyl}-xyclopentyl este của axit triflo-metansulfonic (140 mg, 0,30 mmol) trong 5 mL THF:nước 1:1. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khô và phân bố phần cạn vào giữa EtOAc và nước. Cô đặc lớp EtOAc đến khô và tinh chế phân cạn bằng sắc ký silica gel, thu được 90 mg hợp chất triệt quang nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 55 bằng SFC không đối xứng.

Ví dụ 12: Axit 2-[5-flo-4-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 56, Bảng 1)



Bước A: Hòa tan 3-bromo-5-flo-pyridin (13 g, 74 mmol) vào 140 mL THF khô và làm lạnh xuống -78°C . Cho dung dịch LDA (44 mL, 2,0 M trong THF, 88 mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở -78°C . Sau đó, cho dung dịch axetaldehyt (30 mL, 5,0 M trong THF, 150 mmol) vào ở -78°C và tiếp tục để phản ứng xảy ra trong 30 phút. Sau đó, cho dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL) vào và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng. Cho EtOAc (100 mL) cùng với 75 mL nước vào. Tách lớp nước ra và chiết bằng EtOAc (2x75 mL). Thu gom lớp hữu cơ và cô đặc, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, thu được 14 g sản phẩm triệt quang. Tách không đối xứng sản phẩm triệt quang này bằng SFC không đối xứng, thu được 6,5 g (R)-1-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-etanol và 6,4 g (S)-1-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-etanol.

Bước B: Làm lạnh dung dịch (S)-1-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-etanol (1,62 g, 7,4 mmol) trong 25 mL THF xuống 0°C và sau đó, cho natri hydrua 60% (736,23 mg, 18,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống -78°C . Cho n-butyllithi 1,08 M trong hexan (10,23 mL, 11,0 mmol) vào, sau đó là triisopropyl borat (2,55 mL, 11,0 mmol). Lấy bể làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó chấm dứt phản ứng bằng 5,0 mL dung dịch H_2SO_4 đậm đặc:nước 1:1. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi hữu cơ và sau đó trung hòa lớp nước đến độ pH=6-7. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3X) và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc, thu được (S)-4-flo-3-metyl-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol thô.

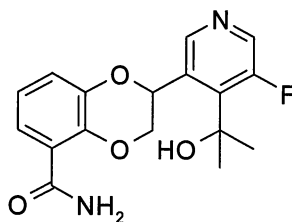
Bước C: Cho metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (1,0 g, 3,7 mmol), (S)-4-flo-3-metyl-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol thô (924 mg, 5,5 mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) DCM (150,63 mg, 0,18 mmol), 1,4-dioxan (15,00 ml) và dung dịch Na_2CO_3 2,0M trong nước (3,69 mL, 7,4 mmol) vào một bình áp lực. Làm sạch khí cho bình phản ứng bằng cách thổi argon, đậy lại và khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ

phòng, pha loãng bằng EtOAc và 25 mL nước và lọc hỗn hợp qua đất diatomit. Tách các lớp của dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 50-100% EtOAc/heptan), thu được 659 mg methyl este của axit 2-[5-flo-4-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước D: Chuyển hóa methyl este của axit 2-[5-flo-4-((S)-1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các Bước C và D. Tách các chất đồng phân đối ảnh benzodioxan bằng SFC không đối xứng.

Hợp chất 57 trong Bảng 1 được tổng hợp theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 12, thay thế (R)-1-(3-bromo-5-flo-pyridin-4-yl)-etanol ở Bước B.

Ví dụ 13: Axit 2-[5-flo-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 58, Bảng 1)

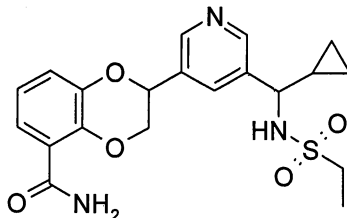


Bước A: Cho axit trifloaxetic (0,15 mL, 2,0 mmol) vào dung dịch axit 2-[5-flo-4-(1-hydroxy-etyl)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (hợp chất 57) (632,00 mg, 2,0 mmol), và Dess-Martin periodinan (1,01 g, 2,4 mmol) trong 35 mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp dị thể này ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 150 mL 15% MeOH/DCM. Cho NaOH 1N và Na₂S₂O₃ 2M vào và lọc hỗn hợp. Tách các lớp, và cô đặc lớp hữu cơ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 50-100% EtOAc/heptan, thu được 550 mg axit 2-(4-axetyl-5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit.

Bước B: Làm lạnh dung dịch axit 2-(4-axetyl-5-flo-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (440,00 mg, 1,4 mmol) trong 44 mL THF xuống 0°C và sau đó xử lý bằng dung dịch metylmagie bromua 2,0 M trong THF(2,3 mL, 6,6 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và pha loãng bằng EtOAc/nước. Tách lớp nước ra, và chiết lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối, làm khô trên

MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột trên cột Biotage KP-NH, rửa giải bằng 50-100% EtOAc, thu được 125 mg hợp chất nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC không đối xứng.

Ví dụ 14: Axit 2-[5-(xyclopropyl-etansulfonylamino-metyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 60, Bảng 1)



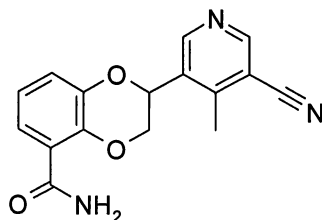
Bước A: Cho titan(IV) isopropoxit (1,59 mL, 5,4mmol) vào hỗn hợp 5-bromonicotinaldehyt (0,50 g, 2,69 mmol) và etansulfonamit (0,37 g, 3,36 mmol) trong 9,0 mL toluen. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 3 giờ, sau đó cô đặc đến khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 10 mL THF và làm lạnh xuống -40°C. Cho nhỏ giọt xyclopropylmagie bromua (16,13 mL, 8,1 mmol) vào và để hỗn hợp phản ứng âm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, sau đó là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-5% MeOH/DCM, thu được 0,59 g axit etansulfonic [(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclopropyl-metyl]-amit.

Bước B: Chuyển hóa axit etansulfonic [(5-bromo-pyridin-3-yl)-xyclopropyl-metyl]-amit và metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic thành axit 2-[5-(xyclopropyl-etansulfonylamino-metyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, các Bước từ A đến C. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC (Regis (S,S) Whelk-O 1, 40% (EtOH+1% isopropylamin):CO₂, 80 mL/phút, 100 bar (10 MPa), 25°C).

Bước C: Hydro hóa axit 2-[5-(xyclopropyl-etansulfonylamino-metyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, chất đồng phân đối ảnh A theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, Bước D. Chạy SFC không đối xứng, thu được 60AA và 60AB.

Bước D: Hydro hóa axit 2-[5-(xyclopropyl-etansulfonylamino-metyl)-pyridin-3-yl]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit, chất đồng phân đối ảnh B theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 2, Bước D. Chạy SFC không đối xứng, thu được 60BA và 60BB.

Ví dụ 15: Axit 2-(5-xyano-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic amit (Hợp chất 61, Bảng 1)



Bước A: Cho CDI (1,97 g, 12,2 mmol) vào huyền phù được khuấy axit 5-bromo-4-metyl-nicotinic (1,75 g, 8,10 mmol) trong 20 mL DMF. Làm ấm hỗn hợp ở 65°C trong 0,75 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và xử lý bằng amoni hydroxit (10,1 ml, 81,0 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào nước (150 ml) và chiết sản phẩm này bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được (MgSO₄), lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-6% MeOH/DCM, thu được 1,4 g 5-bromo-4-metyl-nicotinamit.

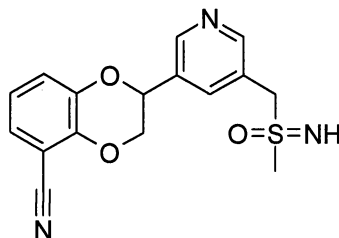
Bước B: Chuyển hóa 5-bromo-4-metyl-nicotinamit và metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic thành metyl este của axit 2-(5-carbamoyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 1, các Bước từ A đến C.

Bước C: Cho nhỏ giọt trifloaxetic anhydrua (0,77 ml, 5,5 mmol) vào dung dịch được khuấy metyl este của axit 2-(5-carbamoyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (180 mg, 0,55 mmol) trong 10,0 mL 1,4-dioxan và pyridin (0,89 ml, 10,9 mmol) trong 10 phút. Khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, sau đó rót nó vào nước và NaHCO₃ (bảo hòa, 1:1, 150 mL). Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ một lần bằng nước và sau đó làm khô (MgSO₄). Lọc và cô đặc, thu được 160 mg metyl este của axit 2-(5-xyano-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic.

Bước D: Làm ấm huyền phù metyl este của axit 2-(5-xyano-4-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic (160 mg, 0,52 mmol) trong amoniac 7N trong

metanol (5,0 ml, 35,0 mmol) đến 85°C. Sau 24 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô còn lại bằng sắc ký cột nhanh trên cột Biotage KP-NH, rửa giải bằng DCM, thu được 70 mg hợp chất nêu ở đề mục này. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC.

Ví dụ 16: 2-(5-{[imino(metyl)oxo- λ^6 -sulfanyl]metyl}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-cacbonitril (Hợp chất 62, Bảng 1)



Bước A: Metyl este của axit (2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic được tổng hợp từ (5-bromo-pyridin-3-yl)-metanol và metyl este của axit 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 1, các Bước từ A đến C. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC không đối xứng (Chiracel-OJ-H, DEA 0,5% trong metanol, 100 mL/phút, 100 bar (10 MPa), 25°C).

Bước B: Cho cacbon tetrabromua (2,38 g, 7,2 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) metyl este của axit (2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B (1,80 g, 6,0 mmol) và triphenylphosphin (1,88 g, 7,2 mmol) trong 50 mL DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, sau đó cô đặc hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 10-100% EtOAc/heptan, thu được 1,3 g metyl este của axit 2-(5-bromometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B.

Bước C: Cho natri thiometoxit (325 mg, 4,6 mmol) và kali cacbonat (987 mg, 7,1 mmol) vào dung dịch metyl este của axit 2-(5-bromometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B (1,3 g, 3,6 mmol) trong 35 mL DMF và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa các chất rắn bằng DCM. Cô đặc các dịch lọc thu gom được và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 0-8% MeOH trong DCM, thu

được 1 g metyl este của axit 2-(5-metylsulfanylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B.

Bước D: Chia làm bốn lần và cho axit 3-cloperoxybenzoic (593 mg, 2,4 mmol) vào dung dịch được khuấy 0°C metyl este của axit 2-(5-metylsulfanylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh B (1,00 g, 3,0 mmol) trong 45 mL clorofom trong 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở 0°C và xử lý bằng trietylamin (1,5 ml) và cô đặc. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký nhanh trên cột Biotage KP-NH, rửa giải bằng 10-100% EtOAc/heptan, thu được 600 mg metyl este của axit 2-(5-metansulfinylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang BA và BB.

Bước E: Cho lần lượt 2,2,2- triflo-axetamid (390 mg, 3,5 mmol), magie oxit (278 mg, 6,9 mmol), rodi(II) axetat dime (53 mg, 0,1 mmol), và iodobenzen diaxetat (835 mg, 2,6 mmol) vào dung dịch metyl este của axit 2-(5-metansulfinylmetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, các chất đồng phân không đối quang BA và BB (600 mg, 1,7 mmol) trong 30 mL DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Sau đó, lại cho các tác nhân phản ứng này với lượng đương lượng ban đầu vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa các chất rắn bằng DCM. Cô đặc các dịch lọc thu gom được và tinh chế phân cận thô còn lại bằng sắc ký cột nhanh silica gel, rửa giải bằng 5-100% EtOAc/heptan, thu được 160 mg metyl 2-(5-{[metyl(oxo)[(trifloaxetyl)imino]-λ⁶-sulfanyl]metyl}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxylat, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang BA và BB.

Bước F: Nạp metyl 2-(5-{[metyl(oxo)[(trifloaxetyl)imino]-λ⁶-sulfanyl]metyl}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxylat, các chất đồng phân không đối quang BA và BB (160 mg, 0,4 mmol) và amoniac 7N trong metanol (8 mL) vào bình phản ứng vi sóng 20 mL. Đậy bình lại và làm ấm ở 85°C trong 2 ngày. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC (5-60% ACN/H₂O, 20 phút, dung môi được cải biến TFA) và cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm, thu được 2-(5-{[imino(metyl)oxo-λ⁶-sulfanyl]metyl}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxamid, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang BA và BB.

Bước G: Cho nhỏ giọt pyridin (0,77 mL, 9,5 mmol) và trifloaxetic anhydrua (0,67 mL, 4,8 mmol) vào hỗn hợp 2-(5-{{[imino(metyl)oxo- λ^6 -sulfanyl]metyl}}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-carboxamit, các chất đồng phân không đối quang BA và BB (220 mg, 0,5 mmol) trong 25 mL dioxan. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khô. Xử lý cặn còn lại bằng MeOH 7N trong amoniac (50 mL) và cô đặc hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC (10-100% CH₃CN/H₂O trong 20 phút, 0,1% TFA), thu được 70 mg 2-(5-{{[imino(metyl)oxo- λ^6 -sulfanyl]metyl}}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-cacbonitril. Phân giải các chất đồng phân không đối quang BA và BB bằng SFC không đối xứng, thu được 62BA và 62BB.

Bước H: Chuyển hóa metyl este của axit (2-(5-hydroxymetyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic, chất đồng phân đối ảnh A thành 2-(5-{{[imino(metyl)oxo- λ^6 -sulfanyl]metyl}}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-cacbonitril, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang AA và AB theo quy trình giống như quy trình trên đây, Ví dụ 16, các Bước từ B đến G. Phân giải các chất đồng phân không đối quang AA và AB bằng SFC không đối xứng, thu được 62AA và 62BB.

Bảng 2: Điều kiện tách SFC không đối xứng

Hợp chất số	Cột	Pha động	Tốc độ dòng (mL/phút)	Áp suất (bar (1 bar = 0,1 MPa))	Nhiệt độ (°C)
1	ChiralPak IC	32% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 0,1% DEA):CO ₂	85	110	40
2	RegisPack	30% (2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	130	120	35
3	RegisPack	45% (EtOH):CO ₂	125	120	35
4	ChiralPak IC	31% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 1% DEA):CO ₂	84	130	40
5	RegisPack	25% (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	75	125	40
6A	LUX Cellulose-3	25% (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	155	120	35

6B	LUX Cellulose-3	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	150	120	35
7	LUX Cellulose-1	27% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
8	ChiralPak IC	40% (MeOH):CO ₂	85	120	40
9	LUX Cellulose-1	28% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	40
10	ChiralPak AD-H	32% (MeOH):CO ₂	90	120	40
11	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	130	40
12	LUX Cellulose-3	18%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA+0,1%DEA):CO ₂	70	120	35
13	LUX Cellulose-1	32% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0,1% DEA):CO ₂	85	120	35
14	ChiralPak IA	33% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0,1% DEA):CO ₂	110	120	35
15	LUX Cellulose-1	30% ((1:1:1MeOH:EtOH:IPA)+0,1% DEA):CO ₂	90	120	35
16	LUX Cellulose-3	40% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	135	120	35
17	LUX Cellulose-3	20% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
18	LUX Cellulose-1	35% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
19	LUX Cellulose-1	35% 3:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	35
21	LUX Cellulose-1	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	130	40
23	LUX Cellulose-1	28% (6:7:7 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
24	ChiralPak AD-H	65% (1:1 MeOH:IPA+0,2% isopropylamin):CO ₂	65	100	25
25	LUX Cellulose-1	30% (67% MeOH:33% (1:1EtOH:IPA)+0,1% DEA):CO ₂	65	120	35
26	RegisPack	25% (MeOH):CO ₂	70	120	40
27	LUX Cellulose-2	40% (MeOH):CO ₂	80	120	35
28	ChiralPak IC	16% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
29	RegisPack	15% (11:5:4 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
30	RegisPack	25% (2:1 IPA:MeOH)CO ₂	85	120	40

32	LUX Cellulose-1	30% (4:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
33	LUX Cellulose-3	15% (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
36	LUX Cellulose-3	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	40
43	LUX Cellulose-3	28% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
44	LUX Cellulose-3	20% (85:15 MeOH:IPA):CO ₂	85	130	40
45	LUX Cellulose-1	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	140	40
48	LUX Cellulose-3	20% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
49A	ChiralPak IC	25% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
49B	ChiralPak IC	25% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
51	LUX Cellulose-1	40% (1:1 MeOH:IPA):CO ₂	120	120	40
52A	RegisPack	25% (6:3:1 IPA:MeOH:EtOH):CO ₂	80	120	40
52B	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
54	LUX Cellulose-3	20% (2:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	65	130	40
55	LUX Cellulose-3	25% (2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
56	Chiracel OD-H	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	35
57	ChiralPak IA	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
58	LUX Cellulose-1	22% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
59	ChiralPak AD-H	45% (3:1 ACN:MeOH+ 0,2% isopropylamin):CO ₂	80	100	25
60A	RegisPack	35% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	35
60B	RegisPack	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
61	ChiralPak AD-H	26% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
62A	RegisPack	45% (MeOH):CO ₂	80	120	40
62B	LUX Cellulose-4	31% (65:35 MeOH:IPA):CO ₂	70	140	40

Bảng 3: Phương pháp LC/MS

Phương pháp HPLC	Pha động A	Pha động B	Gradien			Dòng (ml/phút)	Cột
			Thời gian (phút)	%A	%B		
A	axit formic 0,1% trong nước	0,1% axit formic trong axetonitril	0	90,0	10,0	0,5	Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 µ
			0,5	90,0	10,0		
			1,5	1,0	99,0		
			2,5	1,0	99,0		
			3,3	90,0	10,0		
			4,0	90,0	10,0		
			B	95% nước 5%axetonitril +0,05% axit formic	axetonitril +0,05% axit formic		
C	95% nước 5% axetonitril+2, 5mM amoni bicacbonat	axetonitril	từ 90% A đến 100% B trong 1,19 phút, giữ ở 100% B đến 1,70 phút			0,8	BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7µm
D	95% nước 5% axetonitril+2, 5mMamoni bicacbonat	axetonitril	từ 90% A đến 100% B trong 4,45 phút, giữ ở 100% B đến 4,58 phút			0,8	BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7m
E	95% nước 5% axetonitril+0, 05% axit formic	axetonitril +0,05% axit formic	từ 95% A đến 100% B trong 3,65 phút, giữ ở 100% B đến 4,95 phút			0,6	HSS T3 2,1x100mm, đường kính hạt 1,8µm

F	95% nước 5% axetonitril+0, 05% axit formic	axetonitril +0,05% axit formic	100% A giữ trong 1,00 phút, từ 100% A đến 95% B trong 4,50 phút, giữ ở 100% B đến 4,91 phút	0,6	HSS T3 2,1x100mm, đường kính hạt 1,8µm
---	--	--------------------------------------	--	-----	---

Bảng 4: Dữ liệu LC/MS

Hợp chất số	Khối lượng thực tế	Thời gian giữ (phút)	Phương pháp LCMS	Hợp chất số	Khối lượng thực tế	Thời gian giữ (phút)	Phương pháp LCMS
1A	357,2	0,37	B	33A	412,0	0,58	C
1B	357,2	0,37	B	33B	412,0	0,57	C
2A	322,4	0,61	B	34A	338,0	0,64	C
2B	321,9	0,62	B	34B	338,0	0,61	C
3A	404,0	0,57	C	35A	336,1	0,63	B
3B	404,0	0,56	C	35B	336,0	0,66	B
4A	257,1	1,66	A	36A	352,2	1,23	A
4B	257,2	1,66	A	36B	352,2	1,22	A
5A	354,2	1,23	A	37A	331,0	0,64	B
5B	354,2	1,23	A	37B	331,2	0,64	B
6AA	354,2	0,44	B	38A	380,3	1,31	A
6AB	353,9	0,44	B	38B	380,3	1,31	A
6BA	354,0	0,44	B	39A	336,0	0,68	C
6BB	354,0	0,44	B	39B	336,0	0,68	C
7A	398,0	0,53	B	40A	394,9	0,81	B
7B	397,9	0,53	B	40B	394,9	0,85	B
8A	349,2	1,16	A	41A	386,2	0,74	B
8B	349,2	1,16	A	41B	386,3	0,74	B
9A	325,0	0,76	B	42A	354,0	1,21	D

9B	325,0	0,76	B	42B	354,0	1,19	D
10A	341,4	0,48	B	43A	366,2	1,24	A
10B	340,9	0,47	B	43B	366,2	1,24	A
11A	355,1	0,56	B	44A	346,8	0,69	B
11B	355,1	0,56	B	44B	346,9	0,69	B
12A	398,2	0,53	B	45A	300,8	0,6	B
12B	397,8	0,51	B	45B	300,9	0,6	B
13A	384,3	1,14	A	46A	343,2	0,54	B
13B	384,3	1,14	A	46B	342,9	0,54	B
14A	354,0	0,5	B	47A	356,9	0,58	B
14B	354,0	0,5	B	47B	356,8	0,58	B
15A	369,6	0,42	B	48A	426,3	0,66	B
15B	369,7	0,42	B	48B	426,0	0,66	B
16A	412,1	1,19	A	49AA	354,9	0,59	B
16B	412,1	1,19	A	49AB	354,9	0,59	B
17A	383,8	0,51	C	49BA	354,9	0,6	B
17B	384,0	0,52	C	49BA	354,9	0,6	B
18A	384,0	0,52	C	50B	339,2	0,59	B
18B	384,0	0,52	C	51A	275,2	0,62	C
19A	370,2	0,5	C	51B	275,2	0,62	C
19B	369,9	0,5	C	52AA	313,1	0,48	C
20A	286,9	0,43	C	52AB	313,1	0,46	C
20B	286,9	0,43	C	52BA	313,1	0,46	C
21A	289,3	0,66	B	52BB	313,1	0,47	C
21B	289,0	0,66	B	53	363,8	0,78	B
22A	307,3	0,65	B	54A	359,9	0,65	B

22B	307,3	0,63	C	54B	359,9	0,65	B
23A	270,9	1,15	A	55A	366,3	1,29	A
23B	271,1	1,16	A	55B	366,3	1,28	A
24A	368,0	0,57	C	56A	319,2	1,2	A
24B	368,0	0,57	C	56B	319,2	1,2	A
25A	372,2	0,49	C	57A	319,2	1,2	A
25B	372,2	0,49	C	57B	319,2	1,2	A
26A	327,2	0,48	B	58A	332,9	0,7	C
26B	327,2	0,47	B	58B	332,9	0,7	C
27A	315,7	2,04	F	59A	270,9	0,62	C
27B	315,5	2,12	F	59B	271,3	0,41	B
28A	339,2	1,32	A	60AA	418,0	1,64	E
28B	339,2	1,32	A	60AB	418,0	1,62	E
29A	342,0	0,48	C	60BA	418,0	1,65	E
29B	342,0	0,48	C	60BB	418,0	1,63	E
30A	418,0	0,61	C	61A	296,0	0,6	C
30B	417,9	0,61	C	61B	296,0	0,6	C
31A	355,9	0,56	D	62AA	330,1	2,66	F
31B	355,9	0,59	D	62AB	330,1	2,66	F
32A	359,3	1,26	A	62BA	330,1	0,55	B
32B	359,3	1,26	A	62BB	330,1	0,55	B

Đánh giá hoạt tính sinh học

Điều chế ty thể thượng thận khỉ *Cynomolgus*.

Thử nghiệm ức chế aldosteron synthaza và cortisol synthaza sử dụng ty thể tuyến thượng thận khỉ *cynomolgus* làm nguồn aldosteron synthaza (CYP11B2) và cortisol synthaza (CYP11B1). Ty thể được điều chế từ tuyến thượng thận khỉ

cynomolgus đông lạnh theo phương pháp A được mô tả trong J.D. McGarry et al. (Biochem. J., 1983, 214, 21-28), và được tái tạo huyền phù lần cuối trong dung dịch đệm AT như được mô tả trong R. Yamaguchi et al. (Cell Death and Differentiation, 2007, 14, 616-624), được làm đông lạnh ở dạng các phần phân ước trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng. Hoạt tính của CYP11B2 và CYP11B1 trong trong các chế phẩm này được xác định là lượng enzym tạo ra 1 pmol sản phẩm trong một giờ trong các điều kiện được mô tả.

Ức chế Aldosteron synthaza

Các hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá hoạt tính ức chế aldosteron synthaza bằng thử nghiệm sau:

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa 96 lỗ với thể tích cuối cùng là 60 μL /lỗ, chứa 100 mM kali phosphat, $\text{pH}=7,4$, 1% (thể tích) DMSO, và ngoài ra, 2 μM corticosteron và 50 đơn vị hoạt tính CYP11B2. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung NADPH vào 1mM và để cho phản ứng diễn ra trong 90 phút ở 37°C . Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 60 μl MeCN chứa chất chuẩn nội dùng cho phổ khối. Tiếp theo, một trăm microlit được chuyển vào đĩa lọc thủy tinh và ly tâm với tốc độ 570 x g trong 5 phút và gom dịch lọc. Sản phẩm phản ứng aldosteron được định lượng bằng phổ khối. Để xác định trị số thử nghiệm trống (0% hoạt tính), NADPH được bỏ qua trong một số phản ứng.

Việc ức chế phụ thuộc liều được định lượng bằng cách sử dụng hợp chất ở các nồng độ khác nhau. Hoạt tính tối đa (100%) được xác định bằng các phản ứng chứa NADPH, mà không chứa hợp chất. Hoạt tính ở mỗi nồng độ được biểu thị dưới dạng phần trăm của hoạt tính tối đa (trục y) và được lập đồ thị theo nồng độ hợp chất (trục x) và nồng độ tương ứng với 50% hoạt tính (IC_{50}) được xác định bằng cách sử dụng chương trình hiệu chỉnh đường cong XLFit bằng cách sử dụng mô hình thống kê 4 thông số.

Ức chế việc tổng hợp cortisol

Các thử nghiệm được tiến hành đối với aldosteron synthaza ngoại trừ việc sử dụng 150 đơn vị CYP11B1, 11-deoxycortisol làm cơ chất và cortisol được đo ở dạng sản phẩm.

Các hợp chất đại diện của sáng chế được thử nghiệm để đánh giá hoạt tính trong các thử nghiệm trên đây. Các hợp chất được ưu tiên có $IC_{50} < 1,000$ nM và các hợp chất được ưu tiên hơn có $IC_{50} < 100$ nM trong thử nghiệm này. Để làm ví dụ, dữ liệu của các hợp chất đại diện từ Bảng 1 được nêu trong Bảng 5. Dữ liệu của các chất đồng phân đối hình riêng biệt được thể hiện bằng các số liệu được nhập cho chất đồng phân đối hình A và B.

Bảng 5: Dữ liệu sinh học

Hợp chất số	Ức chế Cyp11B2 IC_{50} (nM)	Ức chế Cyp11B1 IC_{50} (nM)	Hợp chất số	Ức chế Cyp11B2 IC_{50} (nM)	Ức chế Cyp11B1 IC_{50} (nM)
1A	570	>100000	33A	7400	>30000
1B	33	24000	33B	280	>30000
2A	120	60	34A	9	8500
2B	17	230	34B	100	>30000
3A	140	>30000	35A	8	530
3B	33	5600	35B	33	6200
4A	68	3100	36A	100	>30000
4B	22	2500	36B	14	5800
5A	310	>30000	37A	61	25000
5B	39	22000	37B	12	8000
6AA	26	2200	38A	66	15000
6AB	70	10000	38B	6	700
6BA	190	>30000	39A	11	7300
6BB	1000	>30000	39B	220	>30000
7A	>30,000	>30000	40A	300	>30000
7B	47	19000	40B	70	11000
8A	>30,000	>30000	41A	110	24000
8B	28	13000	41B	8	3900
9A	110	5200	42A	110	18000
9B	10	2200	42B	10	1300
10A	66	3400	43A	25	22000
10B	14	230	43B	460	>30000
11A	180	24000	44A	9	2200

11B	19	4400
12A	100	18000
12B	10	2000
13A	>1000	>100000
13B	95	66000
14A	29	12000
14B	660	>30000
15A	48	15000
15B	540	>30000
16A	24	5200
16B	17	54
17A	840	>30000
17B	67	18000
18A	610	16000
18B	41	1100
19A	1400	>30000
19B	70	24000
20A	110	8200
20B	17	6800
21A	5	2600
21B	11	5300
22A	62	2000
22B	11	2300
23A	7,5	1400
23B	13	2000
24A	18	7000
24B	61	25000
25A	830	>100000
25B	60	15000
26A	48	1800
26B	14	670
27A	17	2800
27B	31	5000

44B	81	13000
45A	18	210
45B	5	280
46A	260	7000
46B	17	4200
47A	110	8500
47B	10	1200
48A	51	3100
48B	20	240
49AA	90	3200
49AB	17	1100
49BA	66	2500
49BA	15	1100
50B	8	3300
51A	140	1200
51B	38	20000
52AA	37	4100
52AB	37	820
52BA	71	16000
52BB	42	13000
53	35	24000
54A	-	23000
54B	-	14000
55A	26	11000
55B	240	>30000
56A	78	14000
56B	24	14000
57A	50	16000
57B	59	15000
58A	190	23000
58B	180	3000
59A	24	1100
59B	4	890

28A	2200	>30000	60AA	530	>30000
28B	180	6100	60AB	60	>30000
29A	44	22000	60BA	3200	>30000
29B	520	>30000	60BB	81	>30000
30A	75	22000	61A	52	25000
30B	550	24000	61B	44	22000
31A	52	>30000	62AA	320	>30000
31B	250	>30000	62AB	500	>30000
32A	73	6000	62BA	25	14000
32B	20	350	62BB	53	18000

Các phương pháp ứng dụng trong điều trị bệnh

Theo sáng chế, các hợp chất mới có công thức (I) ức chế aldosteron synthaza một cách hữu hiệu. Việc ức chế aldosteron synthaza là phương pháp hấp dẫn để phòng ngừa và điều trị nhiều loại bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể làm thuyên giảm bằng cách làm giảm lượng aldosteron. Do đó, các hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh như được mô tả trong phần Tình trạng kỹ thuật của sáng chế, bao gồm các tình trạng bệnh và bệnh sau:

Bệnh của thận do đái tháo đường bao gồm bệnh thận do đái tháo đường;

Bệnh thận không do đái tháo đường bao gồm xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng viêm thận và xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (FSGS);

Bệnh tim mạch bao gồm chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng cứng và chứng xơ hóa năng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng cứng động mạch, chứng xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát;

Chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế.

Do đó, hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được gây ra bởi aldosteron synthaza, bao gồm bệnh thận do đái tháo đường, xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng viêm thận, xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (FSGS), chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng cứng và chứng xơ hóa năng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng cứng động mạch, chứng xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát, chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát.

Để sử dụng trong chữa bệnh, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm ở dạng liều thông thường theo cách thông thường bất kỳ. Các dạng liều thông thường thường chứa chất mang được dụng thích hợp với dạng liều cụ thể được chọn. Những đường dùng bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong bao hoạt dịch, truyền, dưới lưỡi, qua chân bì, miệng, cục bộ hoặc xông. Đường dùng được ưu tiên là đường miệng và trong tĩnh mạch.

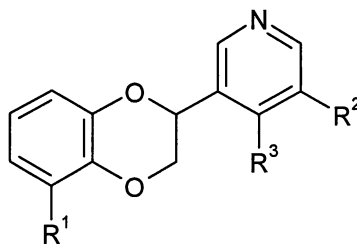
Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng độc lập hoặc kết hợp với các tá dược mà làm tăng độ bền của chất ức chế, tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng các dược phẩm chứa chúng trong một số phương án nhất định, làm tăng quá trình phân tán hoặc hòa tan, làm tăng hoạt tính ức chế, tạo ra liệu pháp phụ trợ, gồm cả các hoạt chất khác. Theo một phương án, ví dụ, nhiều hợp chất của sáng chế có thể được dùng. Tốt hơn nếu các liệu pháp kết hợp như vậy dùng các liều lượng thấp hơn của các hoạt chất chữa bệnh thông thường, theo đó tránh được tính độc có thể có và các tác dụng phụ xuất hiện khi các tác nhân này được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn. Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp một cách vật lý với các tác nhân chữa bệnh thông thường hoặc các tá dược khác thành một dược phẩm. Tốt hơn nếu các hợp chất này sau đó có thể được dùng cùng nhau ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, các dược phẩm chứa các tổ hợp hợp chất như vậy chứa ít nhất khoảng 5%, nhưng ưu tiên hơn là ít nhất khoảng 20%, hợp chất có công thức (I) (trọng lượng/trọng lượng) hoặc tổ hợp của chúng. Phần trăm tối ưu (trọng lượng/trọng lượng) của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ những thay đổi như vậy. Theo cách khác, các hợp chất của sáng chế và các tác nhân chữa

bệnh thông thường hoặc các tá dược khác có thể được dùng riêng rẽ (kế tiếp hoặc song song). Việc định liều riêng rẽ cho phép áp dụng chế độ liều lượng linh hoạt hơn.

Như được đề cập trên đây, các dạng liều lượng của các hợp chất của sáng chế có thể gồm các chất mang dược dụng và các tá dược đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phù hợp với dạng liều lượng này. Các chất mang và tá dược như vậy gồm, ví dụ, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, các chất đệm, nước, muối hoặc các chất điện giải và các chất trên cơ sở xenluloza. Các dạng liều được ưu tiên gồm viên nén, viên nang, viên nén dài, lỏng, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, viên hình thoi, xi rô, bột hoàn nguyên được, hạt, thuốc đạn và miếng dán da. Các phương pháp bào chế các dạng liều lượng như vậy là đã biết (xin xem, ví dụ, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Những yêu cầu và mức liều lượng đối với các hợp chất của sáng chế có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ các kỹ thuật và phương pháp sẵn có phù hợp với bệnh nhân cụ thể. Theo một số phương án, mức liều nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg/liều đối với bệnh nhân 70 kg. Mặc dù một liều một ngày có thể là đủ, cũng có thể dùng đến 5 liều một ngày. Đối với các liều dùng đường miệng, có thể cần dùng đến 2000 mg/ngày. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy, có thể cần dùng liều cao hơn hoặc thấp hơn tùy thuộc vào các yếu tố cụ thể. Ví dụ, chế độ điều trị và liều cụ thể sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, mức nghiêm trọng và diễn biến của rối loạn ở bệnh nhân hoặc khuynh hướng phát triển, và đánh giá của bác sỹ điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R^1 được chọn từ $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$ và $-CN$;

R^2 là $-(X)-R^4$, trong đó:

$-(X)-$ là liên kết, $-CH_2-$, hoặc $-O-$; và

R^4 được chọn từ:

$-H$;

C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm được chọn từ $-F$, $-OH$ và $-SO_2C_{1-3}$ alkyl;

halogen;

$-CN$;

$-SO_2C_{1-3}$ alkyl;

$-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$, với điều kiện $-(X)-$ không phải là $-O-$;

$-NHC(O)R^5$ hoặc $-N(CH_3)C(O)R^5$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$ và trong đó R^5 được chọn từ C_{3-6} cycloalkyl và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm $-F$;

$-NHSO_2C_{1-3}alkyl$;

$-CH(xyclopropyl)NHSO_2C_{1-3}alkyl$;

$-OCH_2C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$;

$-S(=O)(=NH)CH_3$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2-$;

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, azetidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ $-C(O)C_{1-3}alkyl$, halogen, $-OH$, oxo và $C_{1-3}alkyl$;

$-C(O)-heterocyclyl$, với điều kiện $-(X)-$ là $-CH_2$, trong đó heterocyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ $-F$ và $-OH$;

C_{3-6} cycloalkyl tùy ý được thế bằng -CN hoặc -OH; và phenyl, tùy ý được thế bằng $-SO_2NH_2$; và R^3 là H, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -OH; hoặc R_2 và R^3 cùng nhau tạo ra vòng xycloalkyl năm cạnh đã đóng vòng tùy ý được thế bằng -OH; hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-C(O)NH_2$ hoặc -CN;

R^2 là $-(X)-R^4$, trong đó:

$-(X)-$ là liên kết, và

R^4 được chọn từ:

$-CH_3$;

$-CF_3$;

$-CHF_2$;

$-CH_2OH$;

$-CH(OH)CH_3$;

$-CH(OH)CF_3$;

-F;

-CN;

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl và pyrrolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ C_{1-3} alkyl, halogen, -OH và oxo;

C_{3-6} cycloalkyl tùy ý được thế bằng -CN hoặc -OH; và

phenyl, tùy ý được thế bằng $-SO_2NH_2$; hoặc

$-(X)-$ là O, và

R^4 được chọn từ:

C_{1-3} alkyl;

$-CH_2SO_2C_{1-3}$ alkyl; và

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, và azetidiny, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ $-C(O)C_{1-3}$ alkyl, halogen, -OH, oxo và C_{1-3} alkyl; hoặc

X là $(-CH_2-)$, và

R^4 được chọn từ:

-SO₂C₁₋₃alkyl;

-C(O)N(C₁₋₃alkyl)₂;

-NHC(O)R⁵ hoặc -N(CH₃)C(O)R⁵, trong đó R⁵ được chọn từ xyclopropyl và C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm -F;

-OCH₂C(O)N(C₁₋₃alkyl)₂;

-NHSO₂C₁₋₃alkyl;

-S(=O)(=NH)CH₃;

heterocyclyl được chọn từ pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl và oxazolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ -C(O)C₁₋₃alkyl, halogen, -OH, oxo và C₁₋₃alkyl; và

-C(O)-heterocyclyl, trong đó heterocyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ -F và -OH; và

R^3 là H hoặc C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^2 là -(X)- R^4 , trong đó:

-(X)- là liên kết, và

R^4 được chọn từ:

-CF₃;

-CHF₂;

-CH₂OH;

-CH(OH)CH₃;

-CH(OH)CF₃;

-F;

-CN;

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl và pyrrolidinyl, trong đó heterocyclyl này được thế bằng từ một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₃alkyl, -F, -OH và oxo;

C₃₋₆xycloalkyl, được thế bằng -CN hoặc -OH; và

phenyl, tùy ý được thế bằng -SO₂NH₂; và

R^3 là H, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -OH;
hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó:

R^2 là -(X)- R^4 , trong đó:

-(X)- là O, và

R^4 được chọn từ:

C_{1-3} alkyl;

$-CH_2SO_2C_{1-3}$ alkyl; và

heterocyclyl được chọn từ tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, và azetidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng

$-C(O)C_{1-3}$ alkyl; và

R^3 là H, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^2 là -(X)- R^4 , trong đó:

X là $(-CH_2-)$, và

R^4 được chọn từ:

$-SO_2C_{1-3}$ alkyl;

$-C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$;

$-NHC(O)R^5$ hoặc $-N(CH_3)C(O)R^5$, trong đó R^5 được chọn từ cyclopropyl và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm -F;

$-OCH_2C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$;

$-NH SO_2C_{1-3}alkyl$;

$-S(=O)(=NH)CH_3$;

heterocyclyl được chọn từ pyrrolidinyl, 1,1-dioxo[1,2]-thiazin, morpholinyl và oxazolidinyl, trong đó heterocyclyl này tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl; và

$-C(O)$ -heterocyclyl, trong đó heterocyclyl này được chọn từ morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ

-F và -OH; và

R^3 là H, hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -OH;

hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^1 là $-C(O)NH_2$;

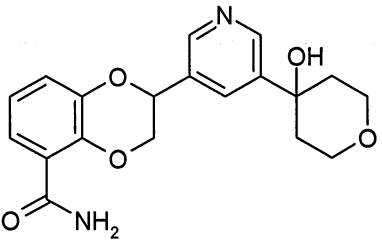
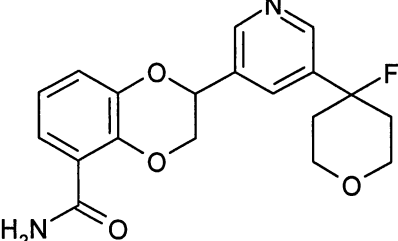
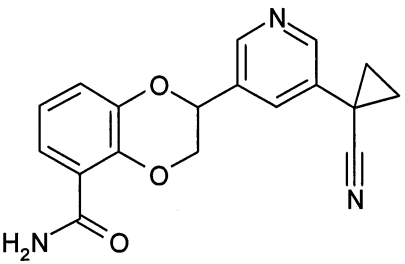
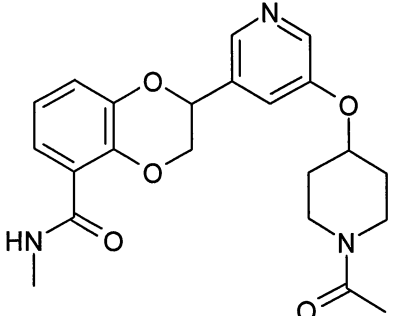
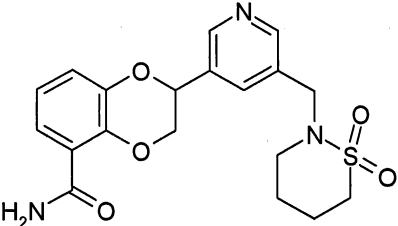
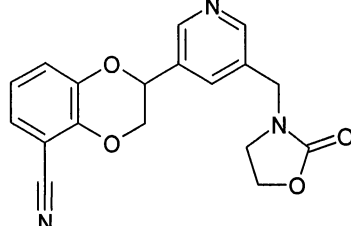
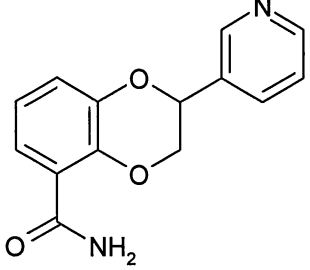
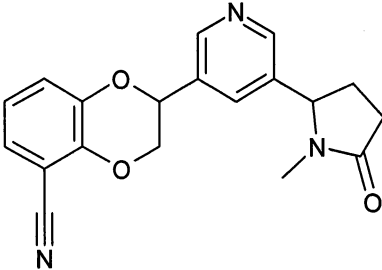
hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

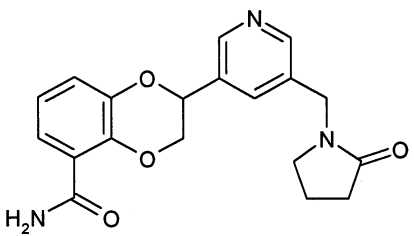
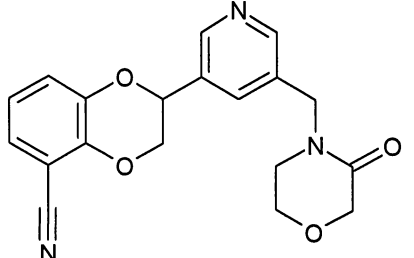
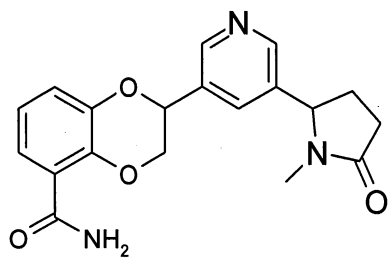
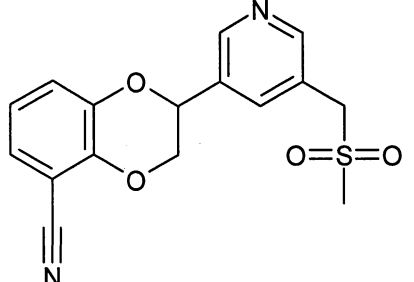
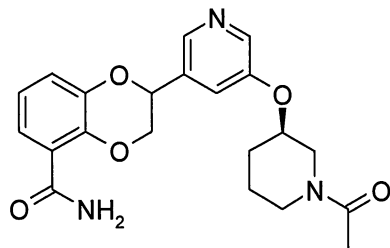
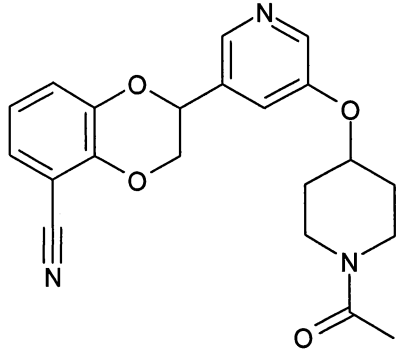
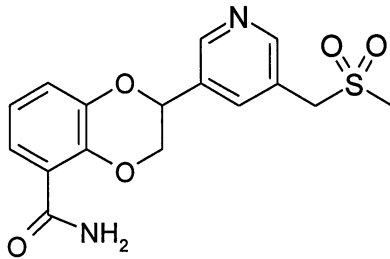
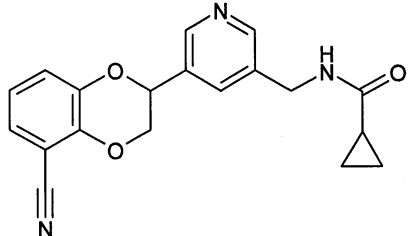
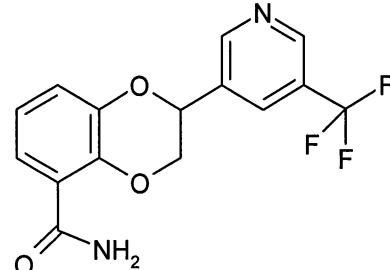
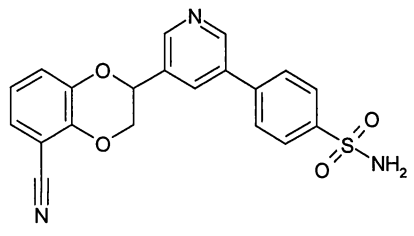
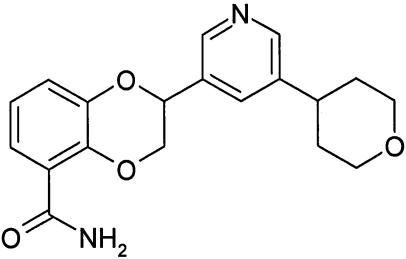
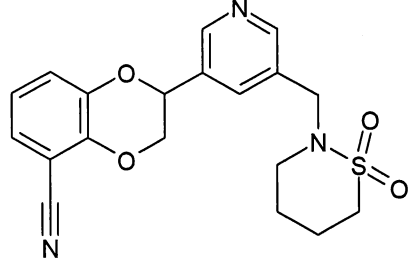
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

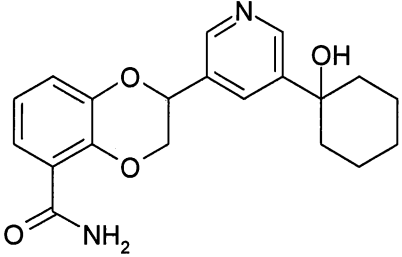
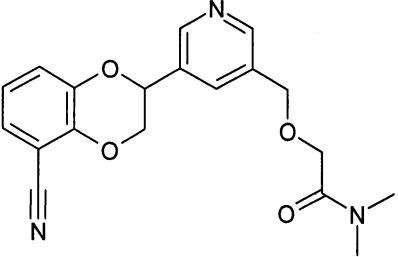
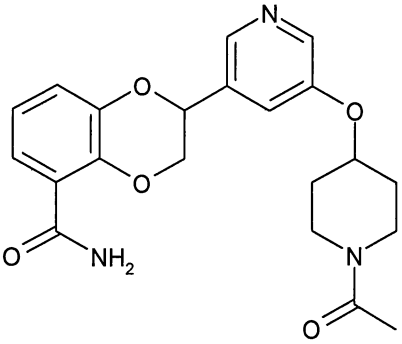
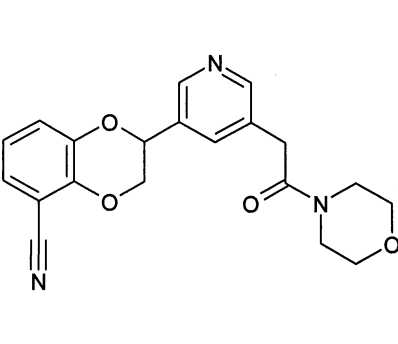
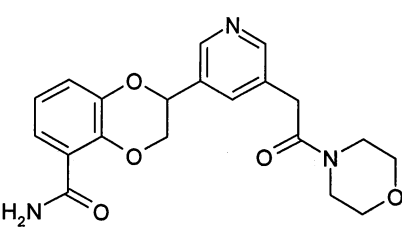
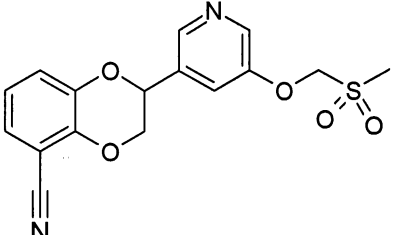
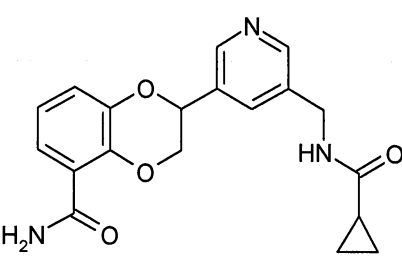
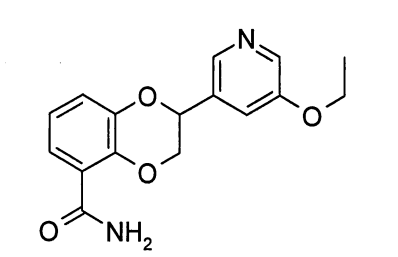
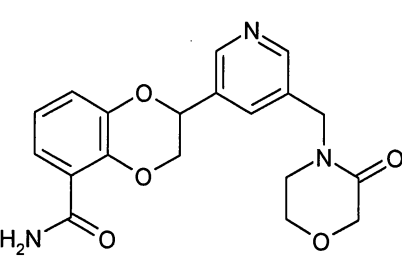
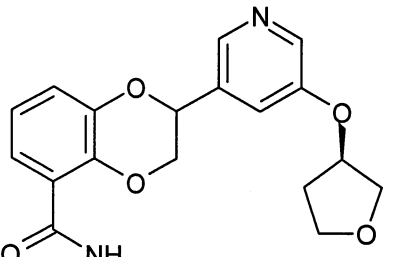
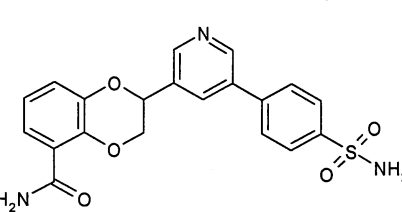
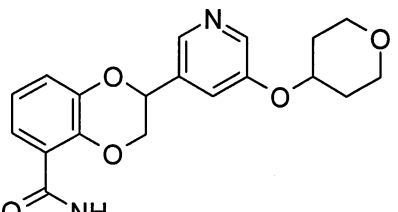
R^1 là $-CN$;

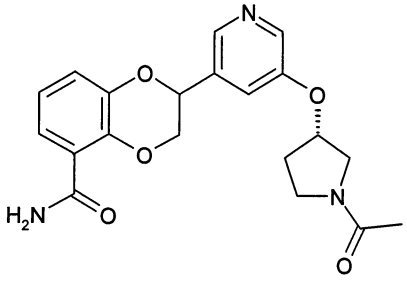
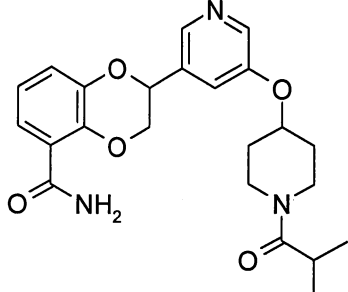
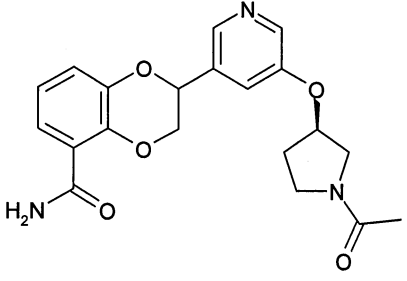
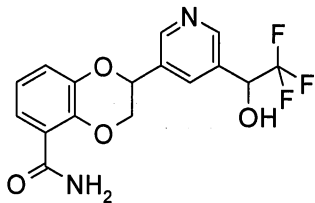
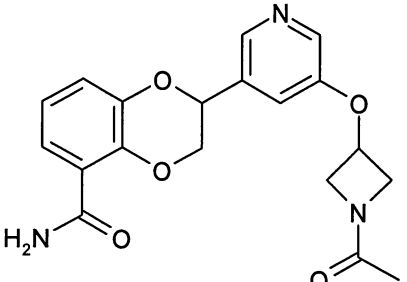
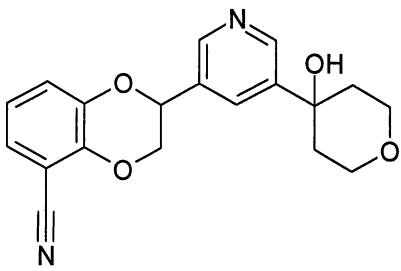
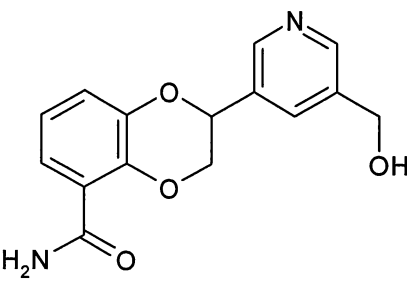
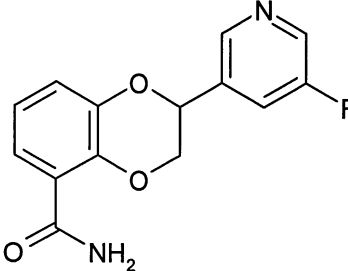
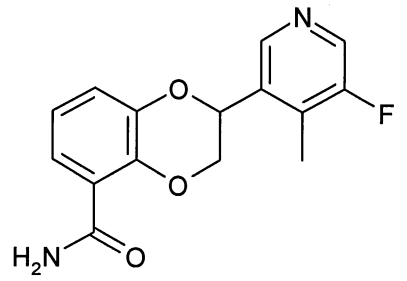
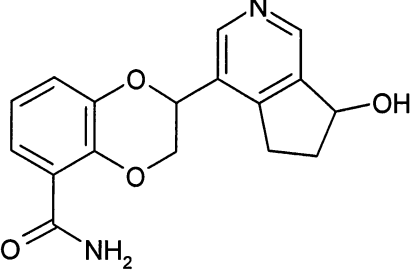
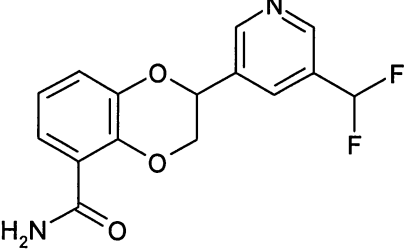
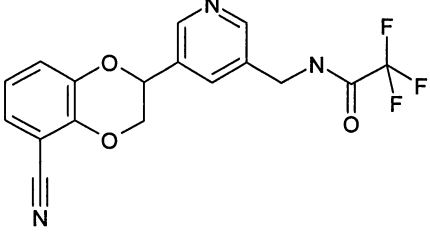
hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

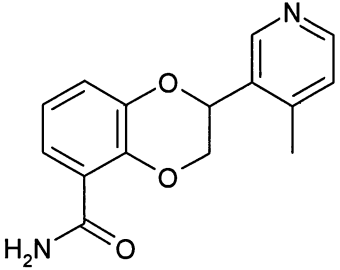
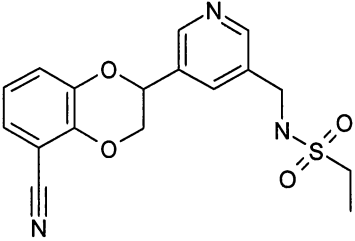
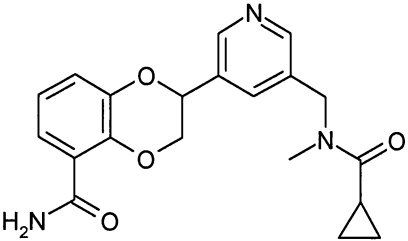
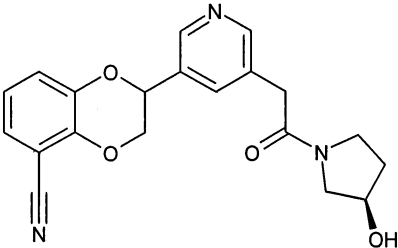
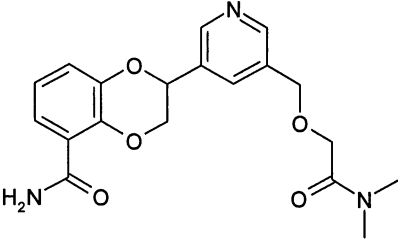
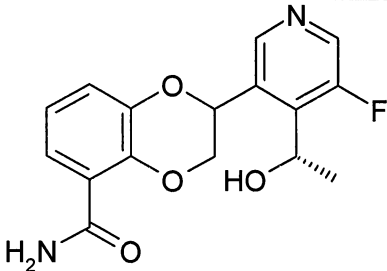
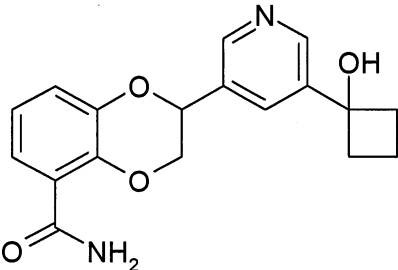
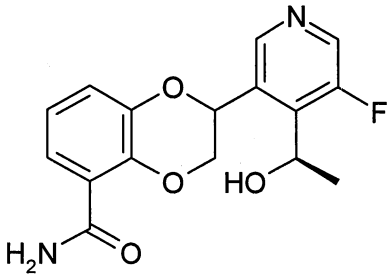
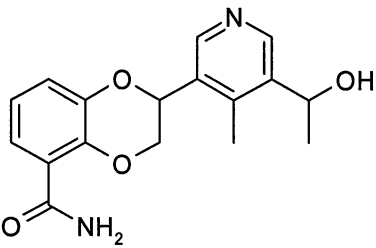
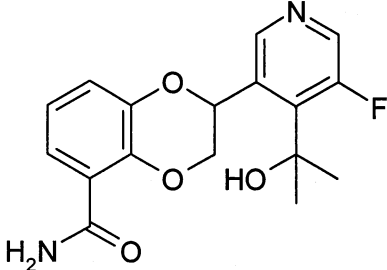
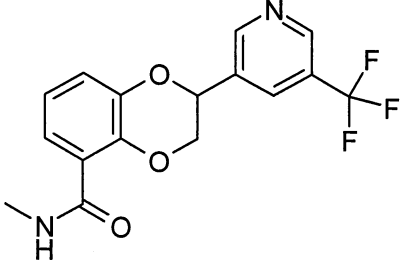
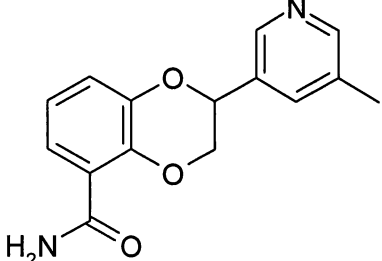
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

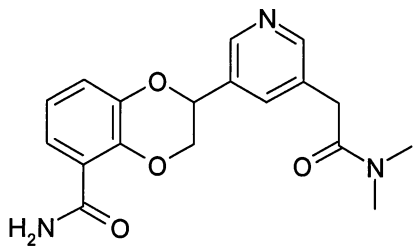
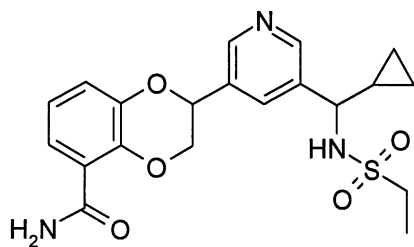
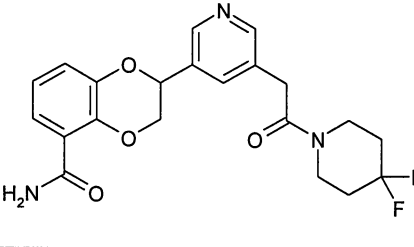
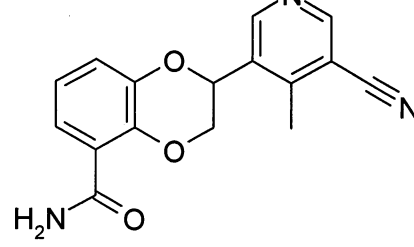
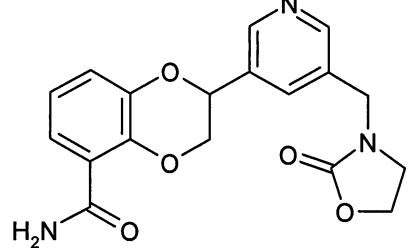
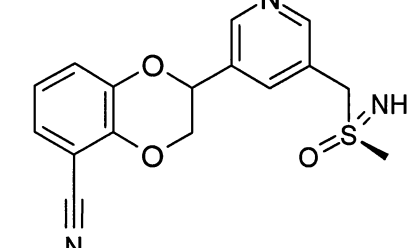
1		32	
2		33	
3		34	
4		35	

5		36	
6		37	
7		38	
8		39	
9		40	
10		41	

11		42	
12		43	
13		44	
14		45	
15		46	
16		47	

17		48	
18		49	
19		50	
20		51	
21		52	
22		53	

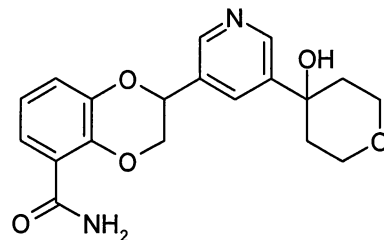
23		54	
24		55	
25		56	
26		57	
27		58	
28		59	

29		60	
30		61	
31		62	

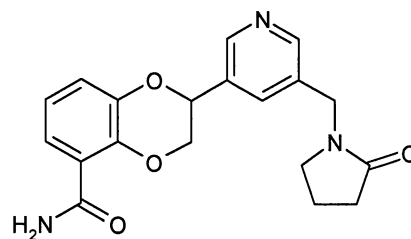
hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất số 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61, và 62 hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

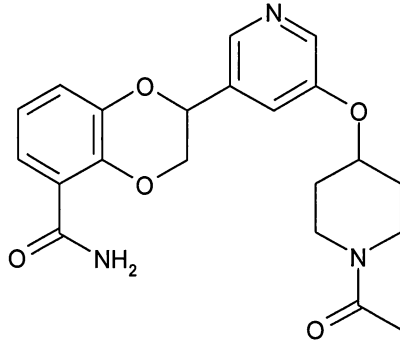
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



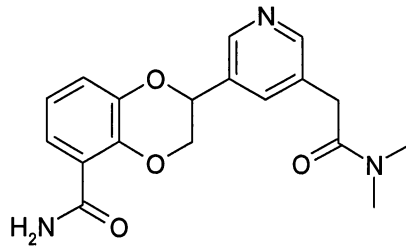
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



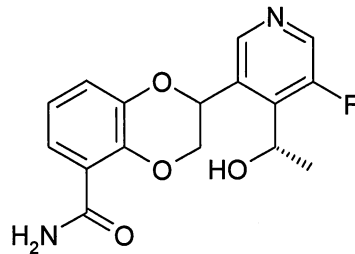
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



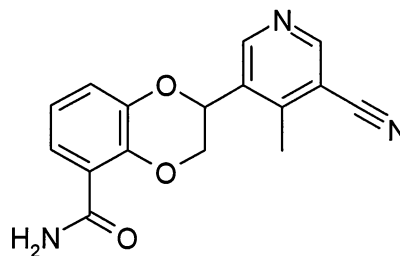
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



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



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



16. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang hoặc tá dược dược dụng.