



(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



1-0026991

(51)⁷ C07D 213/81; A61K 31/44; A61P 25/00 (13) B

-
- (21) 1-2008-02861 (22) 25/05/2007
(86) PCT/US2007/069723 25/05/2007 (87) WO 2007/143422 13/12/2007
(30) 60/803,407 30/05/2006 US; 60/823,108 22/08/2006 US
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/05/2009 254A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) KEITH, John M. (US); LETAVIC, Michael A. (US); LY, Kiev S. (US); MANI,
Neelakandha S. (IN); MILLS, John E. (US); PANDIT, Chennagiri R. (US);
VILLANI, Frank J. (US); ZHONG, Hua (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)
-

(54) HỢP CHẤT PYRIDYL AMIT ĐƯỢC THỂ ĐỀ SỬ DỤNG LÀM CHẤT ĐIỀU
BIẾN THỤ THỂ HISTAMIN H₃, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến một số hợp chất pyridyl amit được thể làm các chất điều biến thụ thể histamin H₃ được dùng để điều trị các bệnh do thụ thể histamin H₃ gây ra. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa chúng để điều trị các trạng thái bệnh, các chứng rối loạn, và các tình trạng bệnh do thụ thể histamin H₃ gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất pyridyl amit, các phương pháp điều chế chúng, các dược phẩm chứa chúng để điều trị các trạng thái bệnh, các chứng rối loạn, và các tình trạng bệnh do thụ thể histamin H₃ gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể histamin H₃ được mô tả đầu tiên là thụ thể trước xi náp trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS) (Arrang, J.-M. và các đồng tác giả, Nature 1983, 302, 832-837), kiểm soát quá trình tổng hợp và giải phóng histamin. Thụ thể histamin H₃ được biểu hiện chủ yếu trong hệ thần kinh trung ương của động vật có vú (CNS), với một số biểu hiện rất nhỏ trong các mô ngoại biên như cơ trơn tĩnh mạch.

Do đó, một vài dấu hiệu của các chất đối kháng histamin H₃ và các chất chủ vận ngược đã được đưa ra dựa vào dược lý động vật và các thử nghiệm khác với các chất đối kháng histamin H₃ đã biết (ví dụ, thioperamit). (Xem: “The Histamin H₃ Receptor-A Target for New Drugs”, Leurs, R. và Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. và các đồng tác giả, Nature 2000, 408, 860-864.) Chúng bao gồm các tình trạng bệnh như các chứng rối loạn nhận thức, các chứng rối loạn giấc ngủ, các chứng rối loạn tâm thần, và các chứng rối loạn khác.

Ví dụ, các chất đối kháng histamin H₃ đã được chứng minh là có hoạt tính dược học liên quan đến một vài triệu chứng chính của bệnh trầm cảm, bao gồm các chứng rối loạn giấc ngủ (ví dụ, sự nhiễu loạn giấc ngủ, sự mệt mỏi, và chứng ngủ lịm) và các khó khăn về nhận thức (ví dụ, suy yếu trí nhớ và sự tập trung), như được mô tả trên đây. Xem tài liệu: Celanire, S. Drug Discovery Today 2005, 10(23/24), 1613-1627; Hancock, A.A. Biochem. Pharmacol. 2006, 71, 1103-1113.

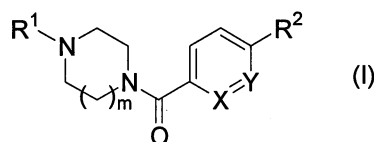
Các diazepanyl benzamit được thể được mô tả là các chất đối kháng thụ thể histamin H₃ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế WO05/040144 (6/05/2005). Các pyridin được thể có các tính chất chống tạo mạch được mô tả trong Công bố đơn sáng chế Mỹ 2004/0014744 (22/01/2004). Các piperazin và diazepam được thể được mô tả là các chất điều biến thụ thể histamin H₃ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/004480 (16/01/2003). Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu về các chất điều biến thụ thể histamin H₃ tiềm năng có các tính chất được lý mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất pyridyl amit được thể mới để sử dụng làm chất điều biến thụ thể histamin H₃ có các tính chất được lý mong muốn, cũng như phương pháp điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Một số chất dẫn xuất pyridyl amit nhất định được phát hiện là có hoạt tính điều biến thụ thể histamin H₃.

Theo một khía cạnh chung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) sau đây:



trong đó

R¹ là -C₁₋₄alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

m là 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

Y là N hoặc CR^a;

R^a là -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂H, hoặc -CONR^bR^c;

trong đó mỗi R^b và R^c độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl; và

R² là -H hoặc -Z-Ar;

với điều kiện là một trong số X và Y là N và một trong số R^a và R² là -Z-Ar;

trong đó Z là O hoặc S; và

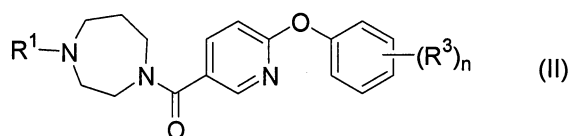
Ar là phenyl hoặc nhóm heteroaryl một vòng không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế R^3 ;

trong đó mỗi phần tử thế R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}$ alkyl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II):



trong đó

R^1 là $-C_{1-4}$ alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

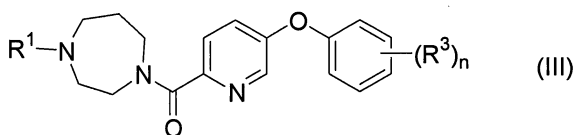
mỗi phần tử thế R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}$ alkyl; và

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối được dụng của chúng.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III):



trong đó

R^1 là $-C_{1-4}$ alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

mỗi phần tử thế R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl; và

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh chung khác, sáng chế đề cập đến các dược phẩm mà mỗi dược phẩm chứa: (a) lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng và (b) tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh chung khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc các muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc được chẩn đoán là mắc bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính thụ thể histamin H₃ gây ra, bằng cách cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án được ưu tiên, bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được chọn từ: các chứng rối loạn nhận thức, các chứng rối loạn giấc ngủ, các chứng rối loạn tâm thần, và các chứng rối loạn khác.

Theo khía cạnh chung khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc các muối dược dụng của chúng.

Các phương án bổ sung, các dấu hiệu, và các ưu điểm của sáng chế sẽ được hiểu rõ trong phần mô tả chi tiết sau đây và qua thực tế sáng chế.

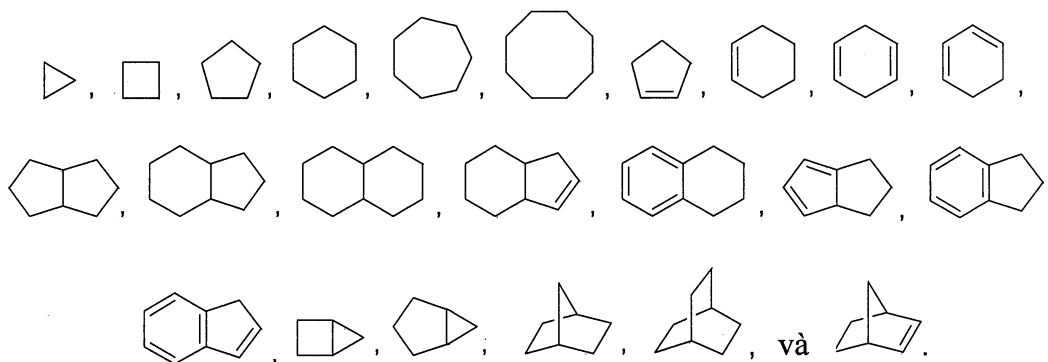
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được đánh giá đầy đủ hơn bởi việc tham khảo phần mô tả sau đây, bao gồm phần chú giải thuật ngữ và các ví dụ kèm theo. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa" và "gồm" được sử dụng trong bản mô tả này theo nghĩa mở, không bị giới hạn.

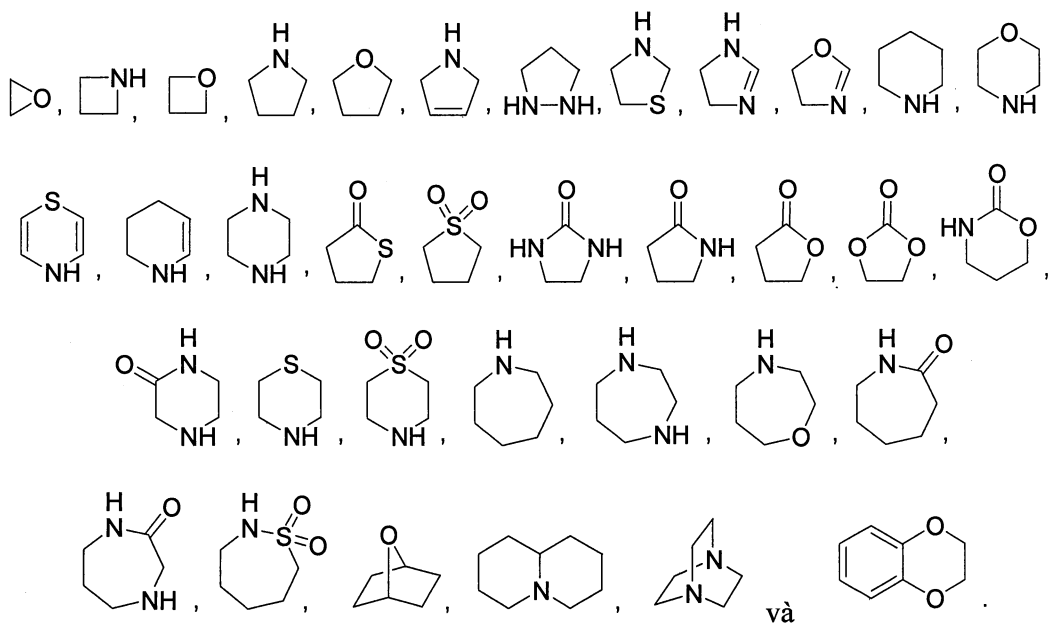
Thuật ngữ "alkyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch vòng có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm methyl (Me, nhóm này cũng được mô tả cấu trúc bởi /), ethyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm mà Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này và dựa vào các mô tả

được đưa ra trong bản mô tả này sẽ được coi là tương đương với một trong số ví dụ nêu trên.

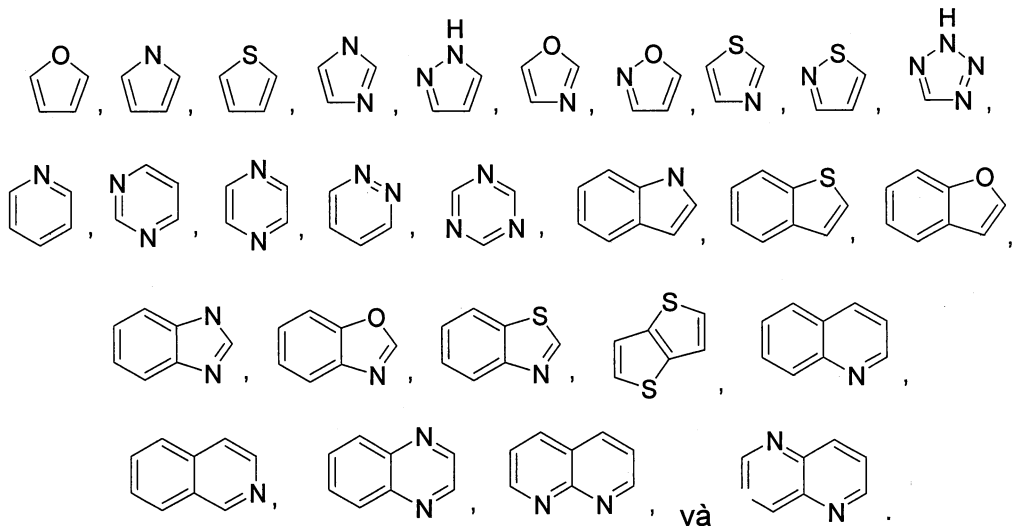
Thuật ngữ “xycloalkyl” đề cập đến các vòng cacbon no hoặc no một phần, một vòng, đa vòng hợp nhất, hoặc đa vòng xoắn, cso từ 3 đến 12 nguyên tử của vòng trong vòng cacbon. Ví dụ minh họa về các nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm sau, dưới dạng các nhóm được liên kết thích hợp:



“Heteroxycycloalkyl” đề cập đến cấu trúc vòng một vòng, hoặc đa vòng hợp nhất, được nối cầu, hoặc vòng xoắn mà chúng no hoặc no một phần và có từ 3 đến 12 nguyên tử của vòng trong cấu trúc vòng được chọn từ các nguyên tử cacbon và nhiều hơn ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và sulfur. Cấu trúc vòng có thể tùy ý chứa nhiều hơn hai nhóm oxo trên nguyên tử cacbon hoặc lưu huỳnh của vòng. Các nhóm minh họa, có dạng các nhóm được liên kết thích hợp, bao gồm:



Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến các dị vòng thơm một vòng, hai vòng hợp nhất, hoặc đa vòng hợp nhất (cấu trúc vòng có các nguyên tử vòng được chọn từ các nguyên tử cacbon và nhiều hơn bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh) có từ 3 đến 12 nguyên tử của vòng trong một dị vòng. Ví dụ minh họa về các nhóm heteroaryl bao gồm các nhóm sau, ở dạng các nhóm được liên kết thích hợp:



Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng các loại nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl được nêu và minh họa trên đây không phải là đầy đủ, và các loại khác nằm trong phạm vi của các thuật ngữ này cũng có thể được chọn.

Thuật ngữ “halogen” là clorin, florin, bromo hoặc iôđin. Thuật ngữ “halo” là clo, flo, brom hoặc iôđ.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là nhóm hoặc gốc cụ thể có một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ “không được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể không có phần tử thế. Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là nhóm cụ thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Trong khi thuật ngữ “được thế” được sử dụng để mô tả hệ cấu trúc, sự thế có nghĩa xảy ra ở vị trí hoá trị cho phép bất kỳ trong hệ. Trong trường hợp nhóm hoặc gốc cụ thể không được lưu ý rõ ràng là tùy ý được thế hoặc được thế bằng phần tử thế cụ thể bất kỳ, nên hiểu rằng nhóm hoặc gốc như vậy là không được thế.

Công thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này là các hợp chất có các cấu trúc được mô tả bởi công thức cấu tạo, cũng như là một số biến hoặc dạng khác. Đặc biệt, các hợp chất có công thức bất kỳ được nêu trong bản mô tả này có thể có các tâm không đối xứng và do đó, tồn tại các dạng chất đồng phân khác nhau. Tất cả các chất đồng quang học và các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức chung, và các hỗn hợp của chúng, được coi là nằm trong phạm vi cả hợp chất có công thức này. Do đó, hợp chất bất kỳ nêu trong bản mô tả này là dạng *racemate*, một hoặc nhiều dạng chất đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng chất đồng phân đối quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân atrop, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, một số cấu trúc có thể có như các chất đồng phân hình học (ví dụ, các chất đồng phân *cis* và *trans*), như các tautome, hoặc các chất đồng phân atrop. Hơn nữa, hợp chất bất kỳ được nêu trong bản mô tả này là bao gồm các hydrat, các solvat, và các dạng đa hình của các hợp chất như vậy, và các hỗn hợp của chúng.

Hợp chất bất kỳ nêu trong bản mô tả này cũng là các dạng chưa được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có các cấu trúc được mô tả bởi các công thức được nêu trong bản mô tả này, ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc có số khối được chọn. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, phospho, florin, và clorin, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy được sử dụng trong các nghiên cứu chuyển hoá (tốt hơn là với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh [như phương pháp chụp X quang phát positron (positron emission tomography-PET) hoặc phương pháp chụp X quang được kiểm soát bằng máy tính phát xạ một photon (single-photon emission computed tomography-SPECT)] bao gồm các thử nghiệm phân bố thuốc hoặc chất nền trong mô, hoặc trong các phương pháp điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Đặc biệt, các hợp chất được đánh dấu ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được ưu tiên đặc biệt cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng như đơteri (ví dụ, ^2H) có thể tạo ra một số lợi ích chữa bệnh do độ bền chuyển hoá tốt hơn, ví dụ làm tăng thời gian

bảo quản *in vivo* hoặc làm giảm nhu cầu liều lượng. Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các phương pháp điều chế sau đây bởi việc thay thế các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị đã có sẵn cho các chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Khi đề cập đến hợp chất bất kỳ nêu trong bản mô tả này, việc lựa chọn nhóm cụ thể từ danh sách các loại có thể cho một biến cụ thể không có nghĩa là xác định nhóm đó cho biến này khi xuất hiện ở chỗ khác. Nói cách khác, khi biến xuất hiện nhiều hơn một lần, việc lựa chọn loại từ danh sách cụ thể là độc lập với việc lựa chọn loại cho cùng biến đó ở vị trí khác trong công thức.

Theo các phương án được ưu tiên về hợp chất có công thức (I), R^1 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^1 là metyl hoặc isopropyl. Theo các phương án được ưu tiên khác nữa, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo các phương án được ưu tiên, m là 1. Theo các phương án được ưu tiên khác, m là 2.

Theo các phương án được ưu tiên, X là N, Y là CR^a , và R^2 là $-Z-Ar$. Theo các phương án được ưu tiên khác, X là CH, Y là N, và R^2 là $-Z-Ar$. Theo các phương án được ưu tiên khác nữa, X là N, Y là CR^a , và R^2 is $-H$, where R^a là $-Z-Ar$.

Theo các phương án được ưu tiên, R^a là $-CN$, $-CONH_2$, hoặc $-CH_2NH_2$. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^a là $-H$.

Theo các phương án được ưu tiên, Z là O. Theo các phương án được ưu tiên khác, Z là S.

Theo các phương án được ưu tiên, Ar là nhóm phenyl, pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, hoặc pyrazinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế R^3 . Theo các phương án được ưu tiên khác, Ar là nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế R^3 . Theo các phương án được ưu

tiên khác nữa, Ar là nhóm 4-halophenyl. Theo các phương án được ưu tiên khác, Ar là phenyl, 3,4-diclophenyl, 4-metylsulfanylphenyl, 3-clophenyl, 3-flophenyl, 4-clo-3-metylphenyl, 3-xyanophenyl, 4-clophenyl, 4-flophenyl, 3,4-diflophenyl, 2-flophenyl, 3-clophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 2,5-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 3-metyl-4-metylsulfanylphenyl, hoặc 3-pyridyl.

Theo các phương án được ưu tiên về Công thức (II) và Công thức (III), R¹ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

Ví dụ	Tên hoá học
1	[6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
2	(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
3	(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
4	[6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
5	(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
6	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
7	3-[5-(4-Isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
8	[6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
9	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
10	[6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
11	3-[5-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
12	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
13	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
14	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

15	[6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
16	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
17	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
18	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
19	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
20	3-[5-(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
21	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
22	(4-Xyclopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
23	[6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
24	[6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
25	[6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
26	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
27	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
28	[6-(3,4-Diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
29	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
30	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
31	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
32	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
33	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
34	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

35	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
36	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
37	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
38	[6-(3-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
39	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
40	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
41	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
42	(4-Isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
43	[6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
44	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
45	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
46	[6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
47	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
48	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
49	[6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
50	[5-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
51	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
52	(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

53	3-(3,4-Diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;
54	Amit của axit 3-(3,4-Diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carboxylic;
55	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
56	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carbonitril;
57	3-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;
58	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
59	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
60	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
61	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
62	Amit của axit 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic;
63	Amit của axit 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carboxylic;
64	[6-Aminometyl-5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
65	(4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
66	(4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
67	(4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
68	[5-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

69	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
70	[5-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
71	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
72	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
73	[6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
74	(4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
75	[6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
76	[6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;
77	[6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;
78	(4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
79	(4-Xyclobutyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
80	[6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
81	6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-phenoxy-pyridin-2-carbonitril;
82	6-(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;
83	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;
84	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-2-yl]-metanon;
85	[6-(4-Clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
86	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;
87	(4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
88	(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

89	[6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
90	(4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
91	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;
92	[6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
93	[6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-metanon;
94	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;
95	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;
96	[6-(4-Clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
97	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;
98	(4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
99	[6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
100	(4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
101	(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
102	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-o-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;
103	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-m-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;
104	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon; và
105	(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

và các muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng của các hợp chất có công thức (I), tốt hơn là muối được dụng của các hợp chất được mô tả trên đây và các hợp chất cụ thể được minh hoạ trong bản mô tả này, và các phương pháp điều trị sử dụng các muối

này. Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hydroclorua monohydrat của các hợp chất có công thức (I).

"Muối dược dụng" có nghĩa là muối của axit hoặc bazơ tự do của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) mà muối này không độc, dung nạp sinh học được, hay nói cách khác là thích hợp về mặt sinh học để cho đối tượng sử dụng. Nói chung, xem tài liệu, S.M. Berge, và các đồng tác giả, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, và *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl và Wermuth, Eds., Wiley-VCH và VHCA, Zurich, 2002. Ví dụ về các muối dược dụng là các muối có tác dụng dược lý và thích hợp để tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không có độc tính bất thường, gây phản ứng kích thích hoặc dị ứng. Hợp chất có công thức (I) có thể có nhóm axit thích hợp, nhóm bazơ thích hợp, hoặc cả hai nhóm chức này, và do đó, phản ứng với một số bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, và các axit hữu cơ và vô cơ, để tạo muối dược dụng. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodides, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutytrat, xitrat, lactat, γ -hydroxybutytrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, và mandelat.

Nếu hợp chất có công thức (I) chứa nguyên tử nitơ bazơ, muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, xử lý bazơ tự do bằng axit hữu cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, và các axit tương tự, hoặc bằng axit vô cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, axit ascorbic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit isethionic, axit succinic, axit valeric, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit lauric, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit mandelic, axit xitric, hoặc axit tartaric, axit

amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic, axit 2-axetoxybenzoic, axit naphthoic, hoặc axit cinnamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các axit như các loại được nêu ví dụ trong bản mô tả này, và axit bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng mà được coi là các chất tương đương hoặc các nhóm thay thế được chấp nhận theo đánh giá của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nếu hợp chất có công thức (I) là axit, như axit carboxylic hoặc axit sulfonic, muối được dùng mong muốn có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, như amin (bậc nhất, bậc hai và bậc ba), hydroxit kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, hỗn hợp tương thích bất kỳ của các bazơ như các loại được nêu ví dụ trong bản mô tả này, và bazơ bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng mà được coi là các chất tương đương hoặc các chất thay thế được chấp nhận theo đánh giá của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ minh họa về các muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ được tạo thành từ các axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, các carbonat, các bicarbonat, các amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, và các amin vòng, như các benzylamin, các pyrrolidin, piperidin, morpholin, và piperazin, và các muối vô cơ được tạo thành từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm, và liti.

Sáng chế cũng đề cập đến các tiền dược chất được dùng của các hợp chất có công thức (I), và các phương pháp điều trị sử dụng các tiền dược chất được dùng này. Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa tiền chất của hợp chất đã biết mà sau khi cung cấp cho đối tượng, tạo thành hợp chất *in vivo* qua quy trình hoá học hoặc sinh lý như quá trình dung môi phân hoặc phân cắt bằng enzym, hoặc trong các điều kiện sinh lý (ví dụ, tiền dược chất cho đưa vào độ pH sinh lý sẽ biến đổi thành hợp chất có công thức (I)). "Tiền dược chất được dùng" là tiền dược chất không độc, sinh khả dụng, và thích hợp về sinh học để cung cấp cho đối tượng. Các quá trình minh họa cho sự chọn lọc và điều chế các chất dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Ví dụ về các tiền dược chất bao gồm các hợp chất có gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit có hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin, liên kết đồng hoá trị qua liên kết amit hoặc este với amin tự do, hydroxy, hoặc nhóm axit carboxylic của hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các gốc axit amin bao gồm hai mươi axit amin có trong tự nhiên, thường được ký hiệu bởi ba chữ viết tắt, như 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-methylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, citrullin homoxystein, homoserin, ornithin và methionin sulfon.

Các loại khác của các tiền dược chất có thể được tạo ra, ví dụ, bởi việc tạo dẫn xuất các nhóm carboxyl tự do của các cấu trúc có công thức (I) là các amit hoặc các alkyl este. Ví dụ về các amit bao gồm các chất được tạo ra từ amoniac, các C₁₋₆alkyl amin bậc nhất và các di(C₁₋₆alkyl)amin bậc hai. Các amin bậc hai bao gồm các nhóm vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về các amit bao gồm các chất được tạo thành từ amoniac, các amin bậc nhất C₁₋₃alkyl, và các di(C₁₋₂alkyl)amin. Ví dụ về các este theo sáng chế bao gồm các C₁₋₇alkyl, C₅₋₇cycloalkyl, phenyl, và phenyl(C₁₋₆alkyl)este. Các este được ưu tiên bao gồm các methyl este. Các tiền dược chất cũng có thể được điều chế bằng cách tạo dẫn xuất các nhóm hydroxy sử dụng các nhóm bao gồm các hemisuccinat, các phosphat este, các dimethylaminoacetat, và các phosphoryloxymetyloxycarbonyl, theo các quy trình như được nêu trong *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115. Các chất dẫn xuất carbamat của hydroxy và các nhóm amin cũng có thể tạo ra các tiền dược chất. Các chất dẫn xuất carbonat, các sulfonat este, và các sulfat este của các nhóm hydroxy cũng có thể tạo ra các tiền dược chất. Các chất dẫn xuất của các nhóm hydroxy như các (axyloxy)metyl và (axyloxy)etyl ete, trong đó nhóm axyl có thể là alkyl este, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức ete, amin, hoặc axit carboxylic, hoặc nếu nhóm axyl là este của axit amin như được mô tả trên đây, thì cũng được sử dụng để tạo các tiền dược chất. Các tiền dược chất thuộc loại này có thể được điều chế như được mô tả trong *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Các amin tự do cũng có thể được tạo dẫn xuất như các amit, các sulfonamid hoặc các phosphonamid. Tất cả các tiền dược chất này có thể kết hợp các nhóm bao gồm các nhóm chức ete, amin, và axit carboxylic.

Sáng chế cũng đề cập đến các chất chuyển hoá hoạt dược của các hợp chất có công thức (I), chúng cũng được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. "Chất chuyển hoá hoạt dược" có nghĩa sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính dược trong cơ thể của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng. Các tiền dược chất và các chất chuyển hoá hoạt tính của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết hoặc đã có trong lĩnh vực. Ví dụ, xem tài liệu của Bertolini, và các đồng tác giả, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, và các đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrug* (Elsevier Press, 1985); và Larsen, *Design và Application of Prodrug, Drug Design và Development* (Krogsgaard-Larsen, và các đồng tác giả, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng, các tiền dược chất dược dụng, và các chất chuyển hoá hoạt dược của chúng theo sáng chế được dùng làm các chất điều biến thụ thể histamin H₃ trong các phương pháp của sáng chế. Là các chất điều biến, các hợp chất này có thể làm các chất đối kháng, các chất chủ vận hoặc các chất chủ vận ngược. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng y học, các bệnh hoặc các chứng rối loạn do sự điều biến thụ thể histamin H₃.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này là đề cập đến việc cung cấp hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế cho đối tượng với mục đích thực hiện điều trị hoặc phòng ngừa thông qua sự điều biến hoạt tính thụ thể histamin H₃. Việc điều trị này bao gồm việc đảo ngược, cải thiện, làm giảm, làm chặn sự tiến triển, làm giảm mức độ, hoặc phòng ngừa bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh do sự điều biến hoạt tính thụ thể histamin H₃ gây ra. Thuật ngữ "đối tượng" đề cập đến bệnh nhân là động vật có vú cần điều trị như vậy, ví dụ người. "Các chất điều biến" bao gồm các chất ức chế và các chất kích hoạt, trong đó "các chất ức chế" đề cập đến các hợp chất làm giảm, phòng ngừa, làm bất hoạt, làm tê liệt hoặc điều chỉnh giảm biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể histamin H₃, và "các chất kích hoạt" là các hợp chất làm tăng,

hoạt hoá, tạo thuận lợi, làm tăng nhạy, hoặc điều chỉnh giảm biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể histamin H₃.

Do đó, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các đối tượng được chẩn đoán là mắc hoặc đang mắc bệnh, chứng rối loạn, hoặc các tình trạng bệnh do hoạt tính thụ thể histamin H₃ gây ra, ví dụ: các chứng rối loạn nhận thức, các chứng rối loạn giấc ngủ, các chứng rối loạn tâm thần, và các chứng rối loạn khác. Các triệu chứng hoặc các trạng thái bệnh nằm trong phạm vi của "các tình trạng y học, các chứng rối loạn, hoặc các bệnh."

Các chứng rối loạn nhận thức bao gồm, ví dụ, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer (Panula, P. và các đồng tác giả, Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), loạn chức năng nhận thức, sự suy yếu nhận thức nhẹ (bệnh sa sút trí tuệ sớm), các chứng rối loạn tăng hoạt thiếu chú ý (attention deficit hyperactivity disorders-ADHD), các chứng rối loạn thiếu hụt chú ý, và các chứng rối loạn hiểu biết và trí nhớ (Barnes, J.C. và các đồng tác giả, Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Các chứng rối loạn hiểu biết và trí nhớ bao gồm, ví dụ, suy giảm kiến thức, suy giảm trí nhớ, suy giảm nhận thức do tuổi già, và mất trí nhớ. Các chất đối kháng H₃ đã được chứng minh là cải thiện trí nhớ trong nhiều thử nghiệm trí nhớ, bao gồm mê lộ bổ sung tăng ở chuột (Miyazaki, S. và các đồng tác giả *Life Sci.* 1995, 57(23), 2137-2144), nhiệm vụ ghi nhận vị trí hai lần thử (Orsetti, M. và các đồng tác giả *Behav. Brain Res.* 2001, 124(2), 235-242), thử nghiệm tránh thụ động ở chuột (Miyazaki, S. và các đồng tác giả *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995, 17(10), 653-658) và mê lộ quay ở chuột (Chen, Z. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000, 21(10), 905-910). Tương tự, ở chuột bị tăng huyết áp tự nhiên, mô hình động vật đối với các sự suy giảm hiểu biết trong các chứng rối loạn thiếu hụt chú ý, các chất đối kháng H₃ thể hiện làm cải thiện trí nhớ (Fox, G.B. và các đồng tác giả *Behav. Brain Res.* 2002, 131(1-2), 151-161).

Các chứng rối loạn giấc ngủ bao gồm, ví dụ, chứng mất ngủ, giấc ngủ bị rối loạn, chứng ngủ rũ (có liên quan đến sự tê liệt nhất thời hoặc không), sự tê liệt nhất thời, các chứng rối loạn của hiện tượng tự cân bằng ngủ/thức, tình trạng ngủ lơ mơ tự phát, tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức (excessive daytime sleepiness-EDS), các

chứng rối loạn nhịp một lần một ngày, sự mệt mỏi, chứng ngủ lịm, chứng mệt mỏi sau chuyến bay dài, và các chứng rối loạn hành vi REM. Sự mệt mỏi và/hoặc sự suy giảm giấc ngủ có thể do hoặc liên quan đến nhiều nguyên nhân, ví dụ, chứng ngạt khi ngủ, các thay đổi hormon trong thời kỳ mãn kinh, bệnh Parkinson, bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis-MS), bệnh trầm cảm, do hoá trị liệu, hoặc do lịch biểu làm việc theo ca.

Các chứng rối loạn tâm thần bao gồm, ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt (Schlicker, E. và Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353, 290-294), các chứng rối loạn phân cực, các chứng rối loạn hưng cảm, bệnh trầm cảm (Lamberti, C. và các đồng tác giả *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. và các đồng tác giả *Psychopharmacology* 1999, 142(2), 215-220) (Cũng xem: Stark, H. và các đồng tác giả, *Drugs Future* 1996, 21(5), 507-520; và Leurs, R. và các đồng tác giả, *Prog. Drug Res.* 1995, 45, 107-165 và các tài liệu tham khảo được nêu trong bản mô tả này.), các chứng rối loạn ám ảnh-ép buộc, và chứng rối loạn stres sau phẫu thuật.

Các chứng rối loạn khác bao gồm, ví dụ, buồn nôn khi vận động, chóng mặt (ví dụ, chóng mặt hoặc chóng mặt vị trí nhẹ), chứng ù tai, chứng động kinh (Yokoyama, H. và các đồng tác giả, *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234, 129-133), chứng đau nửa đầu, bệnh viêm tạo mô thần kinh, các chứng rối loạn ăn uống (Machidori, H. và các đồng tác giả, *Brain Res.* 1992, 590, 180-186), bệnh béo phì, các chứng rối loạn nghiện thuốc, các chứng rối loạn vận động (ví dụ, hội chứng chân không nghỉ), và các chứng rối loạn liên quan đến mắt (ví dụ, sự thoái hoá vệt và bệnh viêm sắc tố võng mạc).

Đặc biệt, là các chất điều biến thụ thể histamin H₃, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh trầm cảm, giấc ngủ bị rối loạn, chứng ngủ rũ, sự mệt mỏi, chứng ngủ lịm, suy giảm nhận thức, suy giảm trí nhớ, mất trí nhớ, suy giảm kiến thức, các chứng rối loạn thiếu hụt chú ý, và các chứng rối loạn ăn uống.

Trong dược phẩm theo sáng chế, “lượng hữu hiệu” của ít nhất một hợp chất theo sáng chế có nghĩa lượng hoặc liều đủ để mang lại tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa ở bệnh nhân cần sự điều trị như vậy cho bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được chỉ rõ.

Các lượng hoặc liều hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bởi các phương pháp thông thường như các nghiên cứu bậc thang mô hình, liều hoặc các thử nghiệm lâm sàng, và bởi việc xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, cách dùng hoặc đường dùng hoặc phân phối thuốc, các tính chất dược động học của hợp chất, mức độ và tiến trình của bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đây và đang sử dụng của bệnh nhân, tình trạng sức khoẻ và đáp ứng thuốc của bệnh nhân, và sự phán đoán của bác sỹ điều trị. Ví dụ liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200mg hợp chất tính theo 1kg thể trọng bệnh nhân một ngày, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100mg/kg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 35mg/kg/ngày, ở dạng đơn vị liều đơn hoặc được chia (ví dụ, BID, TID, QID). Đối với người có thể trọng 70kg, ví dụ phạm vi liều thích hợp nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7g/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,5g/ngày.

Khi xuất hiện sự tiến bộ của bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân, liều có thể được điều chỉnh để điều trị phòng ngừa hoặc duy trì. Ví dụ, liều hoặc cường độ sử dụng, hoặc cả hai, có thể được làm giảm như hàm của các triệu chứng, tới mức mà ở mức đó duy trì được tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn. Tất nhiên, nếu các triệu chứng đã được giảm bớt đến mức thích hợp, có thể ngừng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần điều trị gián đoạn trong thời gian dài khi xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác để điều trị các tình trạng bệnh nêu trên. Theo một phương án minh họa, các hoạt chất khác là các hoạt chất đã biết hoặc được phát hiện là có tác dụng để điều trị các tình trạng bệnh, các chứng rối loạn, hoặc các bệnh do hoạt tính thụ thể histamin H_3 gây ra hoặc có tác dụng chống lại đích khác liên quan đến tình trạng bệnh, chứng rối loạn, hoặc bệnh cụ thể, như các chất đối kháng thụ thể H_1 , các chất đối kháng thụ thể H_2 , các chất đối kháng thụ thể H_3 , topiramate (TopamaxTM), và các chất điều biến truyền dẫn thần kinh như các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin-norepinephrin, các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs), các chất ức chế sự tái hấp thu noradrenergic, các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin không chọn lọc (non-selective serotonin re-uptake inhibitors-NSSRIs), các chất ức chế

axetylcholinesteraza (như tetrahydroaminoacridin, Donepezil (Aricept™), Rivastigmin, hoặc Galantamin (Reminyl™)), hoặc modafinil. Việc kết hợp có thể dùng để làm tăng hiệu quả (ví dụ, bởi việc hỗn hợp chứa hợp chất có khả năng và hiệu quả của hợp chất theo sáng chế), làm giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc làm giảm liều cần thiết chứa hợp chất theo sáng chế.

Đặc biệt hơn, các hợp chất theo sáng chế kết hợp với modafinil là hữu hiệu để điều trị chứng ngủ rũ, chứng buồn ngủ ban ngày quá mức (excessive daytime sleepiness-EDS), bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, các chứng rối loạn thiếu hụt chú ý, sự mệt mỏi liên quan đến MS, tình trạng chuên choạng sau khi gây tê, suy giảm nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt, tình trạng co cứng liên quan đến liệt não, suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi già, tình trạng ngủ lơ mơ tự phát, hoặc tình trạng mệt mỏi sau chuyến bay dài. Tốt hơn nếu phương pháp kết hợp sử dụng các liều modafinil nằm trong khoảng từ 20 đến 300mg một liều.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế kết hợp với topiramat là hữu hiệu để điều trị bệnh béo phì. Tốt hơn nếu phương pháp kết hợp sử dụng các liều topiramat nằm trong khoảng từ 20 đến 400mg một liều.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác, để bào chế các dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm: (a) lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, tiền dược chất dược dụng, hoặc sản phẩm chuyển hoá hoạt dược của chúng; và (b) tá dược dược dụng.

"Tá dược dược dụng" là hợp chất không độc, sinh khả dụng, và cách khác là thích hợp về mặt sinh học để cung cấp cho đối tượng, như hợp chất trợ, được bổ sung vào dược phẩm hoặc cách khác là được sử dụng làm tá dược, chất mang, hoặc chất pha loãng để hỗ trợ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế và nó tương thích với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về các tá dược bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau và các loại tinh bột, chất dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật, và các polyetylen glycol.

Các dạng phân phối của các dược phẩm chứa một hoặc nhiều đơn vị liều chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược thích hợp và các kỹ thuật bào chế hiện nay hoặc đã biết trước đây hoặc có sẵn đối với Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các chế phẩm có thể được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế theo đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, qua trực tràng, sử dụng tại chỗ, hoặc theo đường mắt, hoặc bằng cách xông.

Chế phẩm có thể có dạng viên nén, viên nang, gói, dạng kẹo, bột, viên, viên thuốc hình thoi, bột để hoàn nguyên, hoặc viên đạn. Tốt hơn, nếu các chế phẩm được bào chế để tiêm truyền qua ven, sử dụng tại chỗ, hoặc dùng qua đường miệng.

Để sử dụng qua đường miệng, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng các viên nén hoặc viên nang, hoặc ở dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để bào chế các chế phẩm dùng theo đường miệng, các hợp chất có thể được bào chế để tạo dạng liều, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100mg/kg hàng ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 đến 35mg/kg hàng ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg hàng ngày.

Các viên nén dùng theo đường miệng có thể chứa hợp chất theo sáng chế được trộn với các tá dược được dùng như các chất pha loãng, các chất làm rắn, các chất kết nối, các chất làm trơn, các chất ngọt, các hương vị, các chất màu và các chất bảo quản.

Các chất độn trợ thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và các chất tương tự. Ví dụ về các tá dược lỏng dùng theo đường miệng bao gồm etanol, glyxerol, nước, và các chất tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic thích hợp là các chất làm rắn. Các chất kết nối có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Chất làm trơn, nếu có, có thể là magie stearat, axit stearic hoặc bột tac. Nếu cần, các viên nén có thể được bao bằng vật liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm sự hấp thụ trong ống dạ dày, hoặc có thể được bao bằng lớp bao ruột.

Các viên nang để sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang cứng và viên nang mềm. Để bào chế các viên nang gelatin cứng, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với chất pha loãng rắn, bán rắn hoặc lỏng. Các viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với nước, dầu như dầu lạc, dầu vừng, hoặc dầu oliu, parafin lỏng, hỗn hợp của mono và di-glyxerit của các axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Các dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng các dịch huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xiro hoặc có thể có dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc các tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng như vậy có thể tùy ý chứa: các tá dược được dùng như các chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, gel nhôm stearat và các chất tương tự); các tá dược không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu quả hạnh hoặc dầu dừa đã cắt phân đoạn), propylen glycol, rượu etylic, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); các chất làm ướt như lexithin; và, nếu cần, có các hương vị hoặc các chất màu.

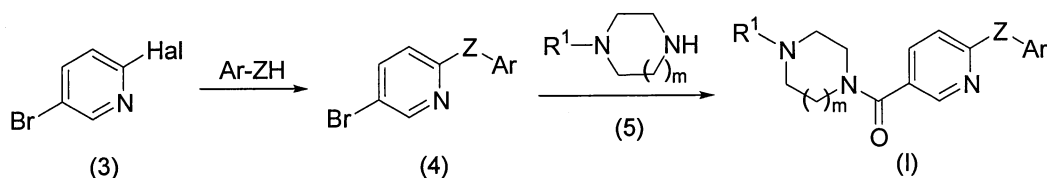
Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng theo các đường dùng không phải đường miệng. Ví dụ, các chế phẩm có thể được bào chế để sử dụng qua trực tràng như các viên đạn. Để sử dụng ngoài đường tiêu hoá, bao gồm tiêm trong ven, trong cơ, trong bụng, hoặc các đường dưới da, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra trong các dung dịch hoặc huyền phù chứa nước tiệt trùng, được đệm đến độ pH thích hợp và có tính đẳng trương hoặc trong dầu tiêu hoá được. Các tá dược chứa nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng như vậy sẽ có dạng đơn vị liều như các am pun hoặc các thiết bị tiêm dùng một lần, ở dạng đa liều như các lọ mà các liều thích hợp có thể được rút ra từ đó, hoặc ở dạng rắn hoặc dạng cô đặc trước mà có thể được sử dụng để điều chế các thuốc tiêm. Ví dụ, các liều tiêm truyền có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000µg/kg/phút hợp chất, được trộn với chất mang được trong quãng thời gian nằm trong khoảng từ vài phút đến vài ngày.

Để sử dụng tại chỗ, các hợp chất có thể được trộn với chất mang được ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% thuốc so với tá dược. Cách khác để sử dụng các hợp chất theo sáng chế là có thể sử dụng thuốc dạng miếng đắp để phân phối qua chân bì.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế bằng cách xông, qua mũi hoặc qua đường miệng, ví dụ, ở dạng thuốc xịt cũng chứa chất mang thích hợp.

Ví dụ, các hợp chất thích hợp trong các phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả trong bản mô tả này bằng cách tham khảo các sơ đồ tổng hợp minh họa về cách điều chế chung của chúng như sau và các ví dụ cụ thể theo sau. Chuyên gia sẽ nhận thấy rằng, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, các chất ban đầu có thể được chọn thích hợp sao cho các sự thay thế cần thiết sẽ được thực hiện qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ thích hợp để tạo thành sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần hoặc mong muốn sử dụng, thay vào các phần tử thế cần thiết, nhóm thích hợp mà có thể được thực hiện qua sơ đồ phản ứng và thay thế nếu thích hợp bằng phần tử thế mong muốn. Trừ trường hợp cụ thể khác, các biến như được xác định trên đây khi đề cập đến hợp chất có công thức (I). Các phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, và tốt hơn nằm trong khoảng từ 0°C và nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

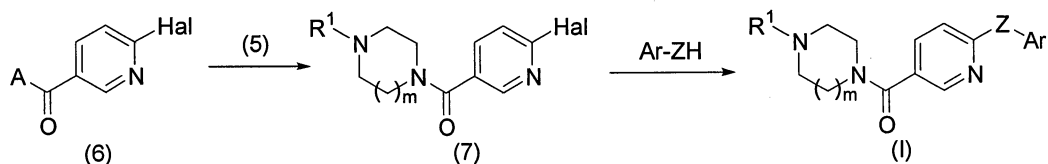
SƠ ĐỒ A



Liên quan đến Sơ đồ A, 3-bromo-pyridin (3), trong đó Hal là bromo, clo, hoặc flo, có bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Sự thay thế phần tử thế Hal được thực hiện bằng cách phản ứng với các chất phản ứng Ar-ZH , với sự có mặt của bazơ thích hợp như K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH , hoặc hỗn hợp của chúng, trong dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit (DMF), etylen glycol dimetyl ete

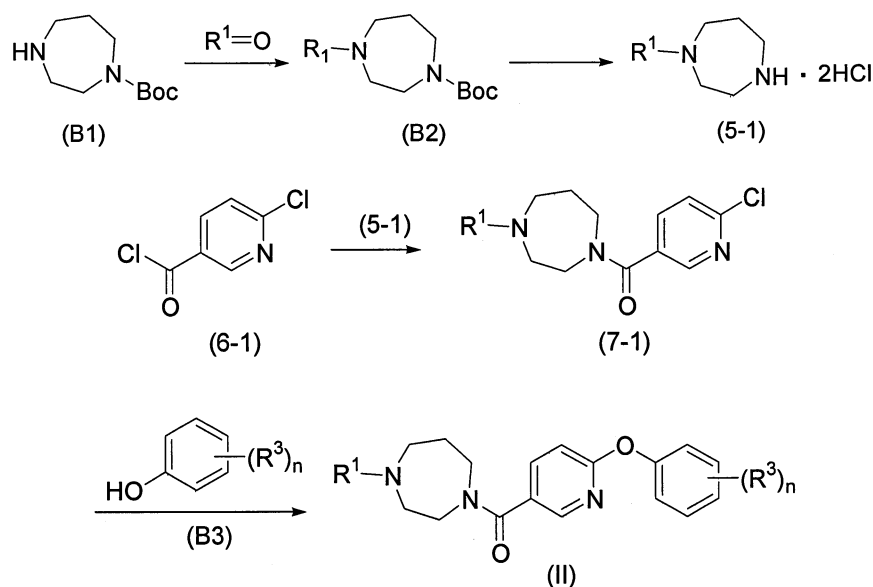
(DME), N,N-dimethylacetamid (DMA), dimethylsulfoxit (DMSO), hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc cho vào chiếu xạ vi sóng, để tạo ra các ete và các thioete (4). Phản ứng được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp của các bromua (4) với các amin (5) và đương lượng CO, như khí CO hoặc Mo(CO)_6 , với sự có mặt của chất xúc tác paladi (II) thích hợp, và tùy ý chất phụ gia như t-BuPHBF_4^+ , tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là N và R^2 là $-\text{Z-Ar}$. Theo cách khác, sự trao đổi halogen-kim loại của nguyên tử bromin của hợp chất (4) bằng cách xử lý bằng n-BuLi hoặc t-BuLi và hãm bằng đương lượng CO_2 tạo ra các axit carboxylic tương ứng. Sự ghép cặp amit của các axit như vậy với các amin (5), với sự có mặt của các chất ghép cặp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, cũng tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là N và R^2 là $-\text{Z-Ar}$.

SƠ ĐỒ B



Sự ghép cặp amit của các axit pyridin carboxylic (6) (trong đó A là OH) (6) với các amin (5) tạo ra các amit (7). Theo cách khác, các axit clorua (6) (trong đó A là Cl) có thể được phản ứng với các amin (5) với sự có mặt của bazơ thích hợp như Et_3N , iPr_2NEt , pyridin, hoặc hỗn hợp của chúng để tạo các amit (7). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng R^1 có thể được thay thế bằng nhóm bảo vệ amin thích hợp và sau đó đưa vào ở thời điểm sau đó trong quá trình tổng hợp. Sự thay thế nhóm Hal như được mô tả trong Sơ đồ A tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là N và R^2 là $-\text{Z-Ar}$.

SƠ ĐỒ B-1



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng của chúng, được thể hiện trong Sơ đồ B-1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng của chúng, bao gồm việc cho hợp chất có công thức (7-1) phản ứng với hợp chất có công thức B3 với sự có mặt của ít nhất một đương lượng của bazơ thứ nhất, như NaOH, KOH, K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3 , trong dung môi thứ nhất như DMF, DMA, DME, DMSO, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo thành hợp chất có công thức (II). Theo các phương án được ưu tiên, phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng $100^\circ C$. Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức (7-1) là (6-clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon, hợp chất có công thức B3 là 4-flophenol, bazơ thứ nhất là Cs_2CO_3 (tốt hơn nếu ít nhất là 1,5 đương lượng, và tốt hơn nữa nếu là khoảng 2 đương lượng), dung môi hữu cơ thứ nhất là DMA (tốt hơn nếu là dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5–0,75M), và hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II) còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (5-1) phản ứng với 6-clonicotinyllorua với sự có mặt của bazơ thứ hai, như dung dịch nước NaOH, dung dịch nước KOH, Et_3N , hoặc iPr_2NEt , trong dung môi hữu cơ thứ hai như DCM, dicloetan (DCE), toluen, hoặc isopropyl axetat, để tạo

thành hợp chất có công thức (7-1). Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức (5-1) là 1-xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua, bazơ thứ hai là dung dịch nước NaOH 1N, dung môi hữu cơ thứ hai là isopropyl axetat, và hợp chất có công thức (7-1) là (6-clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.

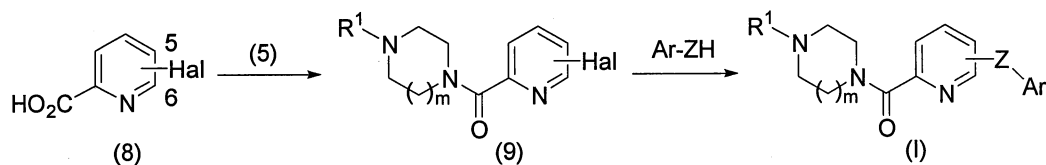
Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II) còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức B2 phản ứng với axit thích hợp, như TFA hoặc HCl, trong dung môi hữu cơ thứ ba như DCM, dioxan, hoặc MeOH, hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo thành muối amin có công thức (5-1). Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức B2 là tert-butyl este của axit 4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic, axit này là HCl, dung môi hữu cơ thứ ba là dioxan, và hợp chất có công thức (5-1) là 1-xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II) còn bao gồm bước cho tert-butylhomopiperazin-1-carboxylat (tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,9–1,1 đương lượng mol) thông qua phản ứng amin khử, phản ứng với aldehyt hoặc keton có công thức $R^1=O$ (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,9 – 1,1 đương lượng mol) với sự có mặt của ít nhất một đương lượng mol chất khử, như $NaB(OAc)_3H$ hoặc $NaCNBH_3$, trong dung môi hữu cơ thứ tư như DCE, THF, EtOAc, etanol, hoặc metanol, để tạo thành hợp chất có công thức B2. Theo phương án được ưu tiên khác, $R^1=O$ là xyclobutanon, chất khử là $NaB(OAc)_3H$ (tốt hơn nếu ít nhất là 1,1 đương lượng mol), dung môi hữu cơ thứ tư là dicloetan (tốt hơn nếu là dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2M – 0,5M), và hợp chất có công thức B2 là tert-butyl este của axit 4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (II) phản ứng với HCl (tốt hơn nếu khoảng 0,95 đương lượng) trong dung môi hữu cơ thứ năm như etanol, metanol, isopropanol, EtOAc, hoặc hỗn hợp etanol/ Et_2O , để tạo ra muối được dùng của hợp chất có công thức (II). Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon, dung môi hữu cơ thứ năm là etanol/ Et_2O (tốt hơn nếu là hỗn hợp có tỷ lệ khoảng 1:1),

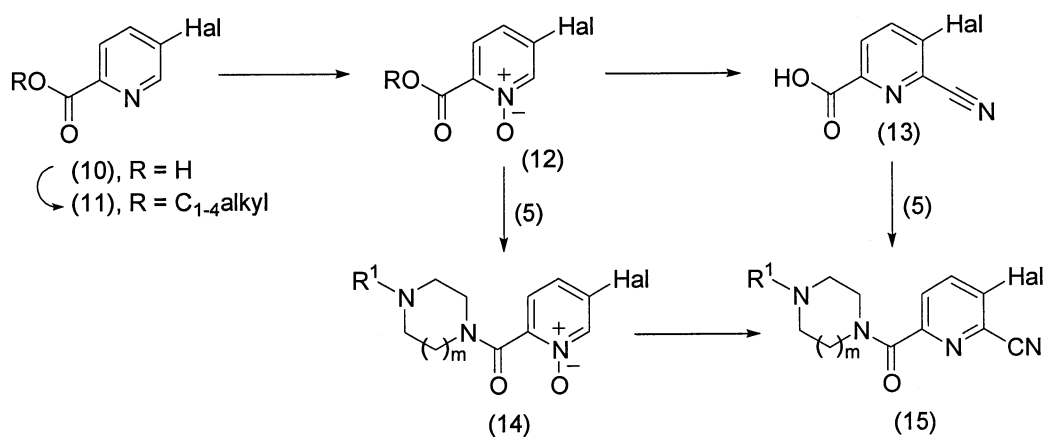
và muối được dùng có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohidrat.

SƠ ĐỒ C



Liên quan đến Sơ đồ C, các pyridin (8), trong đó phần tử thể Hal nằm ở vị trí 5- hoặc 6 của pyridin được ghép cặp với các amin (5) sử dụng các phương pháp ghép cặp amit chung để tạo các amit (9). Việc thay thế phần tử thể Hal bằng -Z-Ar được thực hiện bằng: 1) thay thế bởi các chất phản ứng Ar-ZH trong các điều kiện kiềm như được mô tả trong Sơ đồ A; hoặc 2) ghép cặp Ullmann với sự có mặt của chất xúc tác đồng (I) thích hợp, như CuI , trong dung môi như DMF, DMSO, hexametylphosphoromit (HMPA), hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là CR^a , R^a là -Z-Ar , và R^2 là -H hoặc các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là CH và R^2 là -Z-Ar .

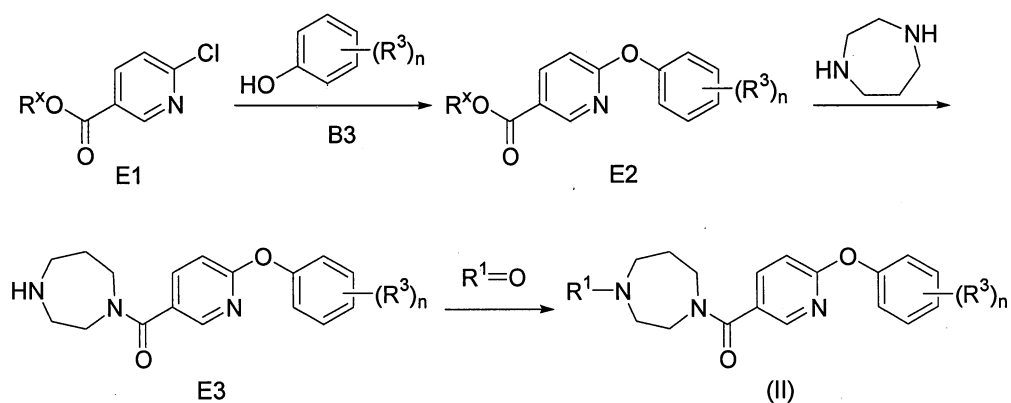
SƠ ĐỒ D



Các hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, Y là CR^a , R^a là -CN , và R^2 là -Z-Ar có thể được điều chế từ các xiano amit (15), chúng được đề cập như thể hiện trong Sơ đồ D. Các axit pyridin-2-carboxylic (10) được biến đổi thành các chất tương tự N-oxit (12) bằng cách phản ứng với phức chất urea-hydro peroxit và anhydrit của axit trifloaxetic. Sự đặt phần tử thể xiano được thực hiện bằng phản ứng với

trimethylsilyl xyanua (TMSCN) và dimethylcarbamyl clorua để tạo ra các axit nitril (13). Theo cách khác, các axot (10) có thể được este hoá theo các phương pháp đã biết để tạo thành các este (11), chất này có thể được biến đổi thành N-oxit este (12). Sau đó, phản ứng với TMSCN và dimethylcarbamyl clorua để đặt nhóm xiano, thủy phân nhóm este để tạo ra các axit (13). Các axit (13) được biến đổi thành các xiano amit (15) bởi việc ghép cặp amit với các amin (5) như được mô tả trong Sơ đồ A. Theo cách khác, các N-oxit (12), trong đó R là H, có thể được ghép cặp với các amin (5) một cách trực tiếp, sử dụng các phương pháp ghép cặp amit như được mô tả trong Sơ đồ A. Các N-oxit amit (14) được phản ứng với TMSCN và dimethylcarbamyl clorua để tạo thành các xiano amit (15) tương ứng. Phản ứng của các amit (15) thông qua sự thay thế hoặc ghép cặp Ullmann như được mô tả trong Sơ đồ A và C tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó X là N, Y là CR^a, R^a là -CN, và R² là -Z-Ar. Các nitril (15) được khử thành các chất đồng đẳng aminometyl tương ứng hoặc thủy phân để tạo các amit (không được thể hiện).

SƠ ĐỒ E



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, cũng được thể hiện trong Sơ đồ E. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm bước cho hợp chất có công thức E3 (tốt hơn là khoảng 1 đương lượng) qua phản ứng amin hoá khử, phản ứng với hợp chất có công thức R¹=O (tốt hơn nếu ít nhất là 1 đương lượng và tốt hơn nữa, khoảng 1,2 đương lượng) với sự có mặt của chất khử thích hợp như NaB(OAc)₃H hoặc NaCNBH₃ (tốt hơn nếu ít nhất là 1 đương lượng và, tốt hơn nữa, nếu khoảng 1,5 đương lượng),

trong dung môi thứ sáu như DCE, THF, EtOAc, etanol, hoặc metanol, ở nhiệt độ khoảng 0°C đến 40°C, để tạo thành hợp chất có công thức (II). Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức E3 là (1,4-diazepan-1-yl)-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)metanon, $R^1=O$ là xyclobutanon, chất khử là $NaB(OAc)_3H$, dung môi hữu cơ thứ sáu là EtOAc, và hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức E2 (tốt hơn là khoảng 1 đương lượng) với homopiperazin (tốt hơn nếu ít nhất là 1 đương lượng và tốt hơn nữa nếu là khoảng 2,4 đương lượng), với sự có mặt của chất phản ứng hữu cơ kim loại, như thuốc thử alkyl Grignard hoặc chất phản ứng alkyliti (tốt hơn nếu ít nhất là 1 đương lượng và tốt hơn nữa nếu là khoảng 1,5 đương lượng), trong dung môi hữu cơ không proton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C và khoảng 30°C, để tạo thành hợp chất có công thức E3. Ví dụ về các chất hữu cơ kim loại thích hợp bao gồm R^yMgBr , R^yMgCl , hoặc R^yLi , trong đó R^y là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, hoặc hexyl. Các dung môi hữu cơ không proton thích hợp bao gồm THF, Et_2O , MTBE, hoặc 2-metyl-THF. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức E2 là etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat, chất phản ứng hữu cơ kim loại là hexylliti, dung môi hữu cơ không proton là THF, và hợp chất có công thức E3 là [1,4]diazepan-1-yl-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức E1, trong đó R^x là metyl hoặc etyl (tốt hơn là khoảng 1 đương lượng), phản ứng với hợp chất có công thức B3 (tốt hơn nếu là khoảng 1,1 đương lượng) với sự có mặt của bazơ (như Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaOH$, hoặc KOH , hoặc các chất tương tự) (tốt hơn nếu khoảng 1,1 đương lượng), trong dung môi hữu cơ phân cực, không proton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng nhiệt độ trong phòng và 80°C, để tạo thành hợp chất có công thức E2. Các dung môi hữu cơ không proton, phân cực thích hợp bao gồm DMF, DMA, DMSO, hoặc axetonitril. Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức E1 là etyl 6-clonicotinat, hợp chất có công thức B3 là 4-flophenol, bazơ là Cs_2CO_3 , dung môi hữu cơ không

proton, phân cực là DMF, và hợp chất có công thức E2 là etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, còn bao gồm: a) pha loãng dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong EtOAc với etanol; và b) xử lý dung dịch tạo thành bằng dung dịch HCl đậm đặc (0,95 đương lượng) để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức (II). Tốt hơn nếu hydroclorua monohydrat của hợp chất có công thức (II) được tạo thành. Tốt hơn nếu dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong EtOAc thu được từ phản ứng của hợp chất có công thức E3 phản ứng với hợp chất có công thức $R^1=O$. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flophenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon. Theo phương án được ưu tiên, muối được dụng của hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flophenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng một số biến đổi hoá học được mô tả trên đây có thể được thực hiện theo trình tự khác so với trình tự được mô tả trong các Sơ đồ.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được biến đổi thành các muối tương ứng của chúng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ đối với Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, các amin có công thức (I) có thể được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA), HCl, hoặc axit xitric trong dung môi như diethyl ete (Et_2O), diclometan (DCM), tetrahydrofuran (THF), hoặc metanol (MeOH) để tạo ra các dạng muối tương ứng.

Các hợp chất được điều chế theo các sơ đồ được mô tả trên đây có thể thu được ở dạng các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, các chất đồng phân đối quang, hoặc các chất đồng phân miền, bằng cách tổng hợp đặc hiệu đối ảnh, không đối quang hoặc đặc hiệu miền, hoặc bằng cách phân giải. Các hợp chất được điều chế theo các sơ đồ trên đây có thể thu được theo cách khác ở dạng các hỗn hợp raxemic (theo tỷ lệ 1:1) hoặc không phải là raxemic (không theo tỷ lệ 1:1) hoặc ở dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân đối quang hoặc các chất đồng phân miền. Khi các hỗn hợp raxemic và

không raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tạo thành, các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể được tách ra bằng cách sử dụng các phương pháp phân tách thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, như sắc ký không đối xứng, tái tạo tinh thể, tạo muối đồng phân không đối quang, tạo dẫn xuất thành các sản phẩm cộng đồng phân không đối quang, chuyển hóa sinh học, hoặc chuyển hoá bằng enzym. Nếu các hỗn hợp của các chất đồng phân miền hoặc các chất đồng phân không đối quang được tạo thành, các chất đồng phân riêng biệt có thể được tách ra bằng cách sử dụng các phương pháp kỹ thuật thông thường như sắc ký hoặc kết tinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để minh họa bổ sung cho sáng chế và các phương án được ưu tiên khác nhau.

Hoá học:

Để điều chế các hợp chất được mô tả trong các ví dụ sau đây, các phương pháp thử nghiệm chung sau được sử dụng, trừ khi được nêu cụ thể khác.

Nếu các dung dịch hoặc các hỗn hợp là “đậm đặc”, chúng được cô dưới áp suất giảm, sử dụng thiết bị làm bay hơi dạng quay. Trừ khi được nêu cụ thể khác, các dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong môi trường $N_2(g)$.

Sắc ký cột nhanh pha thường (flash column chromatography-FCC) thường được thực hiện bằng các cột silicagel RediSep® sử dụng dung dịch 2M NH_3 trong MeOH/DCM là chất rửa giải, trừ khi được nêu cụ thể khác.

Sắc ký lỏng cao áp điều chế pha ngược (high performance liquid chromatography-HPLC) thường được thực hiện sử dụng thiết bị Gilson® với YMC-Pack ODS-A, 5 μ m, cột 75x30mm, tốc độ dòng chảy 25mL/phút, được phát hiện ở bước sóng 220 và 254nm, với gradient 15% đến 99% axetonitril/(nước/0,05% TFA) (các điều kiện axit) hoặc gradient axetonitril/(nước/20mM NH_4OH) (các điều kiện kiềm).

HPLC pha ngược phân tích (Phương pháp B) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Hewlett Packard với Zorbax Eclipse XBD-C8, 5mm, cột 4,6x150mm, và gradien 1%-99% axetonitril/nước trong 8,0 phút.

HPLC phân tích pha ngược (phương pháp C) được thực hiện bằng cách sử dụng Hệ HPLC Hewlett-Packard HP1100 được lắp cột Zorbax Eclipse XDB-C18; 4,6x50mm, 1,8 μ M có tốc độ dòng 2mL/phút và phát hiện ở 220 và 250nm. Pha động là Dung môi A: 0,1% TFA/nước; Dung môi B: 0,1% TFA/Axetonitril. Gradien chạy là: 0 phút (A:B, 75:25); 1,0 phút (A:B, 75:25); 2,0 phút (A:B, 5:95).

Các muối của axit trifloaxetic thu được bằng cách tinh chế sản phẩm phản ứng thô bằng HPLC điều chế pha ngược.

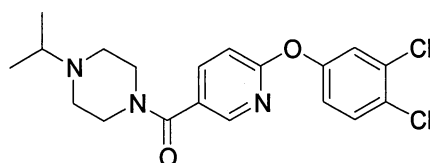
Để thu được các dữ liệu xác định tính chất được mô tả trong các ví dụ sau đây, các phương pháp phân tích sau được sử dụng, trừ khi được nêu cụ thể khác.

Phổ khối thu được trên seri Agilent 1100 MSD sử dụng quá trình ion hoá điện di (electrospray ionization-ESI) ở các chế độ dương và âm như được chỉ. Khối lượng theo tính toán tương ứng với khối lượng chính xác.

Phổ NMR thu được trên thiết bị đo quang phổ model Bruker DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), DRX600 (600 MHz). Kiểu dữ liệu ^1H NMR sau đây là: sự dịch chuyển hoá học trong vùng dưới ppm của tetrametylsilan (vô số, hằng số ghép cặp J trong Hz, tích hợp).

Tên hoá học được tạo ra sử dụng ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).

Ví dụ 1: [6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



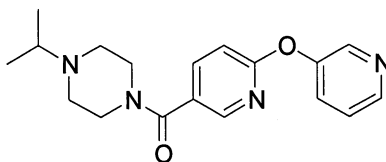
Bước A: 5-Bromo-2-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin. Bổ sung K_2CO_3 (5,22g, 37,8mmol) và 3,4-diclophenol (2,66g, 16,3mmol) vào dung dịch chứa 2,5-dibromopyridin (2,412g, 10,18mmol) trong DMF (50mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 18h, sau đó

để làm mát đến nhiệt độ trong phòng (rt). Bổ sung nước vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Tinh chế bằng FCC tạo ra sản phẩm mong muốn (3,23g, 100%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8,21 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H).

Bước B: Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 0,30ml, 2,0mmol), xyclopropyl piperazin (0,30ml, 2,4mmol), trans-di-m-axetatobis[2-(di-o-tolylphosphino)benzyl]di-paladi (II) (chất xúc tác Hermann; 36,7mg, 0,039mmol), t-BuPHBF $_4^+$ (17,4mg, 0,060mmol), và $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (301mg, 1,14mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin (0,303g, 0,949mmol) trong THF (4mL). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng trong 6 phút ở 125°C , làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cô đặc. Tinh chế bằng FCC tạo ra sản phẩm mong muốn (284mg, 76%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 393.10; m/z tìm thấy, 394,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8,24 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,90-3,40 (br m, 4H), 2,74 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,64-2,43 (br m, 4H), 1,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H).

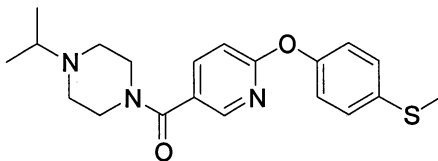
Các hợp chất trong các Ví dụ 2-42 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được nêu trong Ví dụ 1.

Ví dụ 2: (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



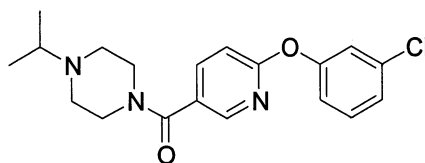
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 326,17; m/z tìm thấy, 327,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8,53 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,90-3,36 (m, 4H), 2,75 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,66-2,39 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Ví dụ 3: (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



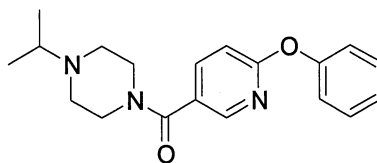
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{25}N_3O_2S$, 371,17; m/z tìm thấy, 372,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,87-3,41 (m, 4H), 2,75 (h, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,63-2,42 (m, 7H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ví dụ 4: [6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



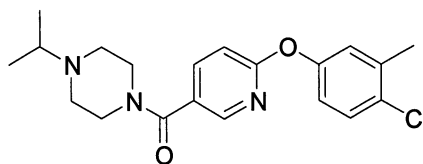
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$, 359,14; m/z tìm thấy, 360,1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,87-3,38 (m, 4H), 2,74 (h, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,65-2,41 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 5: (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon.



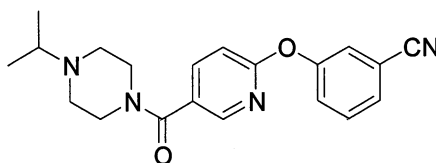
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{23}N_3O_2$, 325,18; m/z tìm thấy, 326,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,27 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,86-3,40 (m, 4H), 2,75 (h, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,66-2,41 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ví dụ 6: [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



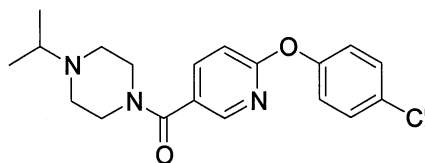
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$, 373,16; m/z tìm thấy, 374,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 3,87-3,41 (m, 4H), 2,75 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,65-2,43 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 7: 3-[5-(4-Isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril.



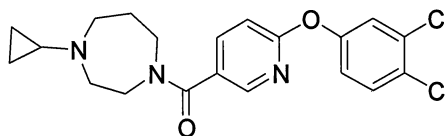
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 350,17; m/z tìm thấy, 351,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2, 0,5$ Hz, 1H), 3,87-3,41 (m, 4H), 2,76 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,68-2,44 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 8: [6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



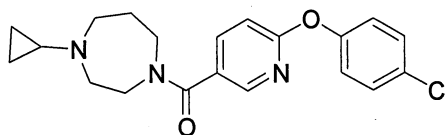
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$, 359,14; m/z tìm thấy, 360,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (dd, $J = 2,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 8,8, 0,5$ Hz, 1H), 3,85-3,41 (m, 4H), 2,75 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,65-2,43 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 9: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



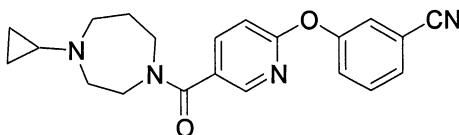
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405,10; m/z tìm thấy, 406,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,22 (br s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,98 (br d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 3H), 1,98-1,71 (m, 3H), 0,52-0,33 (m, 4H).

Ví dụ 10: [6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



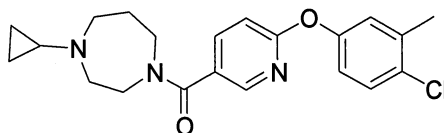
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371,14; m/z tìm thấy, 372,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 3H), 1,97-1,75 (m, 3H), 0,52-0,34 (m, 4H).

Ví dụ 11: 3-[5-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril.



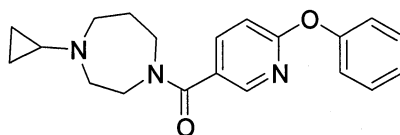
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_4O_2$, 362,17; m/z tìm thấy, 363,7 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (br s, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,00-1,79 (m, 3H), 0,54-0,36 (m, 4H).

Ví dụ 12: [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



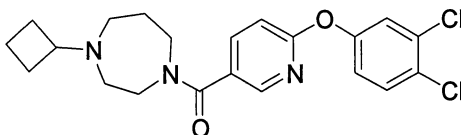
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 3H), 1,99-1,76 (m, 3H), 0,53-0,35 (m, 4H).

Ví dụ 13: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon.



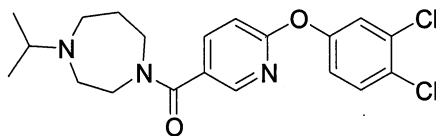
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{23}N_3O_2$, 337,18; m/z tìm thấy, 338,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 3H), 1,99-1,76 (m, 3H), 0,53-0,35 (m, 4H).

Ví dụ 14: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



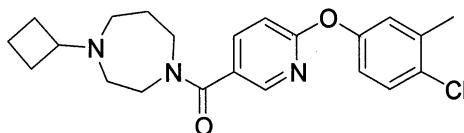
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419,12; m/z tìm thấy, 420,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (br s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,53-2,41 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,89-1,65 (m, 5H).

Ví dụ 15: [6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



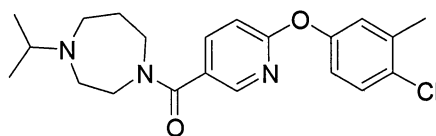
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407,12; m/z tìm thấy, 408,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (br s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,06-0,94 (m, 6H).

Ví dụ 16: [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399,17; m/z tìm thấy, 400,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (br s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,88-1,54 (m, 5H).

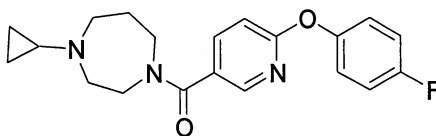
Ví dụ 17: [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$, 387,90; m/z tìm thấy, 388,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (br s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 3,78-3,71

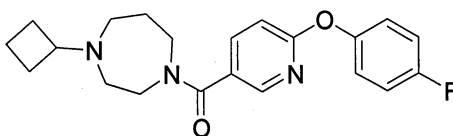
(m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,07-0,93 (m, 6H).

Ví dụ 18: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



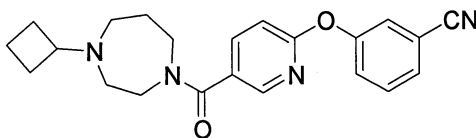
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355,17; m/z tìm thấy, 356,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 3H), 1,98-1,73 (m, 3H), 0,53-0,31 (m, 4H).

Ví dụ 19: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



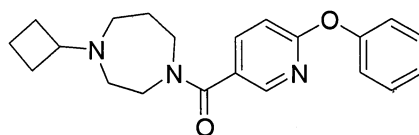
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (br s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,95 (dd, $J = 8,1, 0,5$ Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,53-2,39 (m, 3H), 0,21-1,54 (m, 8H).

Ví dụ 20: 3-[5-(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril.



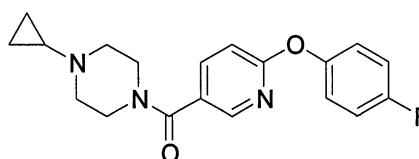
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_4O_2$, 376,19; m/z tìm thấy, 377,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,22 (br s, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,3, 0,5$ Hz, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,12-1,52 (m, 8H).

Ví dụ 21: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon.



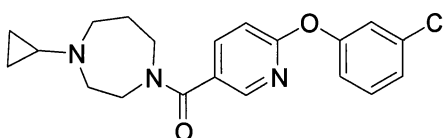
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{25}N_3O_2$, 351,19; m/z tìm thấy, 352,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,12-1,92 (m, 3H), 1,89-1,55 (m, 5H).

Ví dụ 22: (4-Xyclopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



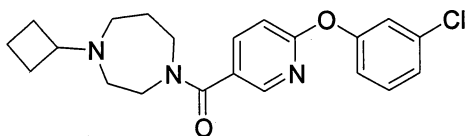
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{20}FN_3O_2$, 341,15; m/z tìm thấy, 342,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (dd, $J = 2,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,84-3,33 (m, 4H), 2,76-2,49 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 4H), 0,54-0,37 (m, 4H).

Ví dụ 23: [6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



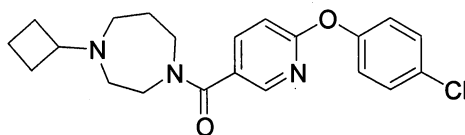
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371,14; m/z tìm thấy, 372,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 3H), 1,97-1,76 (m, 3H), 0,52-0,34 (m, 4H).

Ví dụ 24: [6-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



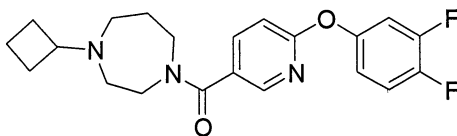
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 3H), 2,11-1,93 (m, 3H), 1,90-1,55 (m, 5H).

Ví dụ 25: [6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,53-2,39 (m, 3H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,88-1,56 (m, 5H).

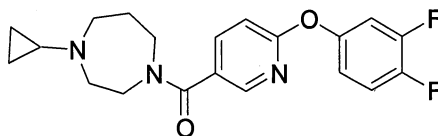
Ví dụ 26: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387,18; m/z tìm thấy, 388,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,57-3,48

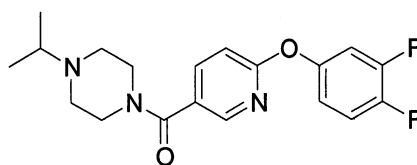
(m, 2H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 3H), 2,11-1,92 (m, 3H), 1,89-1,60 (m, 5H).

Ví dụ 27: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



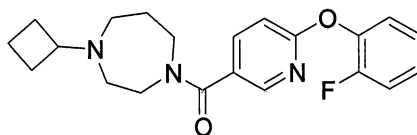
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$, 373,16; m/z tìm thấy, 374,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 3H), 1,98-1,75 (m, 3H), 0,53-0,33 (m, 4H).

Ví dụ 28: [6-(3,4-Diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{21}F_2N_3O_2$, 361,16; m/z tìm thấy, 362,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (dd, $J = 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 3,88-3,36 (m, 4H), 2,74 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,66-2,42 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

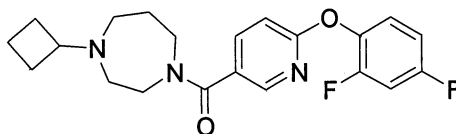
Ví dụ 29: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,20 (br s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,59-3,46 (m,

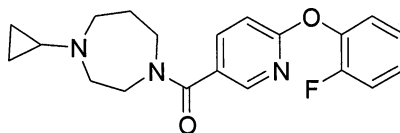
2H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,90-1,55 (m, 5H).

Ví dụ 30: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



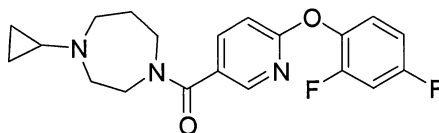
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387,18; m/z tìm thấy, 388,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,18 (br s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 3H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,92-1,56 (m, 5H).

Ví dụ 31: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355,17; m/z tìm thấy, 356,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,26-7,1 (m, 5H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 3H), 1,97-1,75 (m, 3H), 0,53-0,33 (m, 4H).

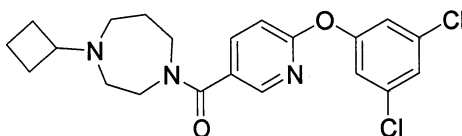
Ví dụ 32: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$, 373,16; m/z tìm thấy, 374,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H),

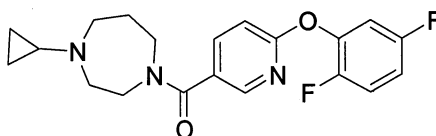
3,53-3,45 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 3H), 1,98-1,75 (m, 3H), 0,52-0,33 (m, 4H).

Ví dụ 33: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



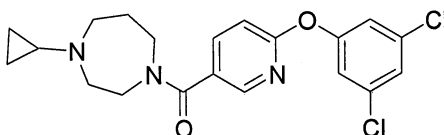
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419,12; m/z tìm thấy, 420,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,3, 0,5$ Hz, 1H), 3,82-2,60 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,90-1,57 (m, 5H).

Ví dụ 34: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$, 373,16; m/z tìm thấy, 374,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 3,78-2,71 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 3H), 1,97-1,76 (m, 3H), 0,51-0,35 (m, 4H).

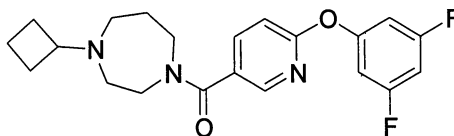
Ví dụ 35: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405,10; m/z tìm thấy, 406,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,78-3,72

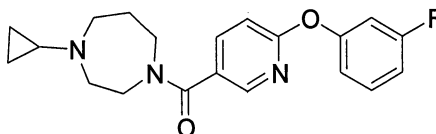
(m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 3H), 1,98-1,76 (m, 3H), 0,53-0,35 (m, 4H).

Ví dụ 36: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



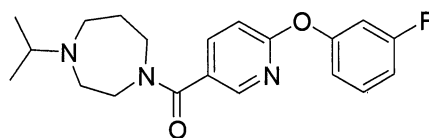
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387,18; m/z tìm thấy, 388,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



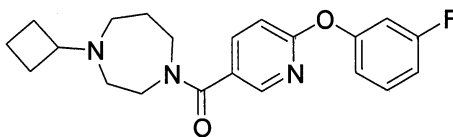
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355,17; m/z tìm thấy, 356,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,30-8,12 (m, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,03-7,83 (m, 4H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,57-3,36 (m, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,00-1,66 (m, 3H), 0,54-0,34 (m, 4H).

Ví dụ 38: [6-(3-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



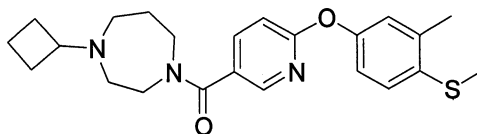
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{24}FN_3O_2$, 357,19; m/z tìm thấy, 358,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,32-8,21 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,03-6,85 (m, 4H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,08-2,77 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,15-0,89 (m, 6H).

Ví dụ 39: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



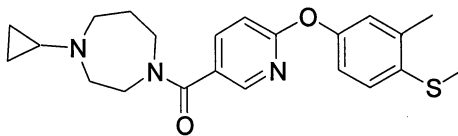
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,29-8,22 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,01-6,87 (m, 4H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 3H), 2,12-1,54 (m, 8H).

Ví dụ 40: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



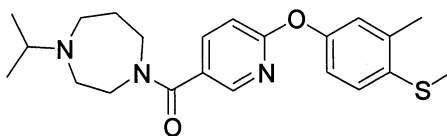
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411,12; m/z tìm thấy, 412,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,31-8,19 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,03-6,88 (m, 3H), 3,84-3,66 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,99-2,77 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 6H), 3,52 (s, 3H), 2,13-1,50 (m, 8H).

Ví dụ 41: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



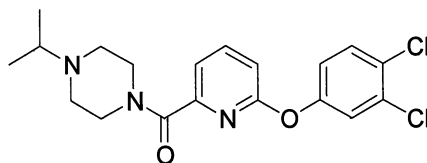
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{27}N_3O_2S$, 397,18; m/z tìm thấy, 398,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,30-8,19 (m, 1H), 7,84-7,70 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,05-6,88 (m, 3H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99-1,71 (m, 3H), 0,56-0,26 (m, 4H).

Ví dụ 42: (4-Isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{29}N_3O_2S$, 399,20; m/z tìm thấy, 400,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,29-8,20 (m, 1H), 7,81-7,65 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,06-2,74 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,12-0,90 (m, 6H).

Ví dụ 43: [6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



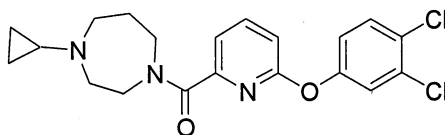
Bước A: (6-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon. Bổ sung 1-isopropylpiperazin (95,20mg, 0,74mmol) vào dung dịch chứa axit 6-bromo-pyridin-2-carboxylic (100,00mg, 0,50mmol) trong DCM (5,0mL), sau đó bổ sung 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide hydroclorua (EDC; 189,78mg, 0,99mmol), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt; 133,78mg, 0,99mmol), và iPr_2NEt (0,86ml, 4,95mmol). Sau 18h ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng DCM. Tinh chế bằng FCC tạo ra sản phẩm mong muốn (83,0mg, 54%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{13}H_{18}BrN_3O$, 311,06; m/z tìm thấy, 312,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,69-7,59 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). Thử nghiệm 1 (H_3 người): $K_i = 1400nM$.

Bước B: Bổ sung 3,4 diclophenol (40,07mg, 0,25mmol) và K_2CO_3 (101,93mg, 0,74mmol) vào dung dịch chứa (6-bromo-pyridin-2-yl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon (76,7mg, 0,25mmol) trong DMF (2,5mL). Sau 18h ở $120^\circ C$, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với nước, và chiết bằng DCM.

Tinh chế bằng FCC, sau đó bằng HPLC pha ngược (các điều kiện kiểm) tạo ra sản phẩm mong muốn (10,0mg, 3,5%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 393,10; m/z tìm thấy, 394,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,82 (dd, $J = 8,2, 7,4$ Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Các hợp chất trong các Ví dụ 44-52 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 43. trong đó các muối của axit trifloaxetic được tạo ra, quá trình tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng HPLC điều chế (các điều kiện axit).

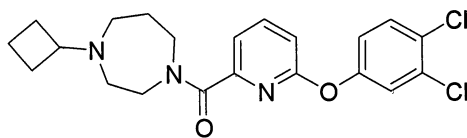
Ví dụ 44: (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon.



Bước A: (6-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{14}H_{18}BrN_3O$, 323,06; m/z tìm thấy, 326,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,67-7,63 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 3H), 1,99-1,81 (m, 3H), 0,54-0,35 (m, 4H). Thử nghiệm 1 (H_3 người): $K_i = 431nM$.

Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405,10; m/z tìm thấy, 406,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,85-7,78 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 0,51-0,28 (m, 4H).

Ví dụ 45: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon.

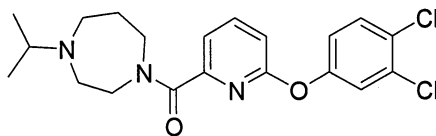


Bước A: (6-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-cyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.

Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{15}H_{20}BrN_3O$, 337,08; m/z tìm thấy, 339,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,67-7,58 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 2H), 3,01-2,86 (m, 1H), 2,69-2,44 (m, 4H), 2,14-1,53 (m, 8H). Thử nghiệm 1 (Human H_3): $K_i = 33$ nM.

Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419,12; m/z tìm thấy, 420,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,86-7,78 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,91-2,58 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,91-2,58 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,14-1,87 (m, 4H), 1,86-1,48 (m, 5H).

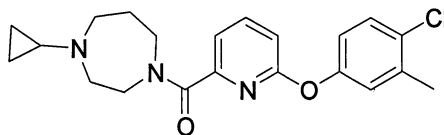
Ví dụ 46: [6-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Bước A: (6-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{14}H_{20}BrN_3O$, 325,08; m/z tìm thấy, 328,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,68-7,58 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 3H), 2,02-1,78 (m, 2H), 1,08-0,95 (m, 6H). Thử nghiệm 1 (Human H_3): $K_i = 752$ nM.

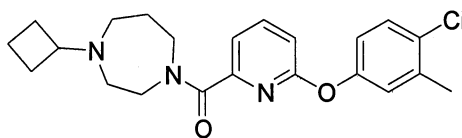
Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407,12; m/z tìm thấy, 408,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,86-7,79 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,99-2,67 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,98-1,41 (m, 2H), 1,00-0,92 (m, 6H).

Ví dụ 47: muối của axit [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



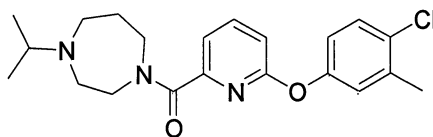
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,04-7,94 (m, 1H), 7,62-7,39 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 1H), 4,42-3,08 (m, 7H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 0,5H), 2,59-2,50 (m, 0,5H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,28-2,04 (m, 1H), 1,95-1,35 (m, 1H), 1,09-0,86 (m, 4H).

Ví dụ 48: muối của axit [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



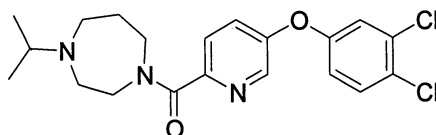
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399,17; m/z tìm thấy, 400,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,09-7,90 (m, 1H), 7,63-7,37 (m, 2H), 7,26-7,10 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 1H), 4,32-3,24 (m, 7H), 3,19-2,50 (m, 3H), 2,50-1,20 (m, 7H), 1,98-1,67 (m, 3H).

Ví dụ 49: muối của axit [6-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$, 387,17; m/z tìm thấy, 388,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,08-7,93 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 2H), 7,07-6,96 (m, 1H), 4,18-3,86 (m, 1H), 3,86-3,40 (m, 4H), 3,41-2,82 (m, 4H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,33-1,97 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 1H), 1,39-1,08 (m, 6H).

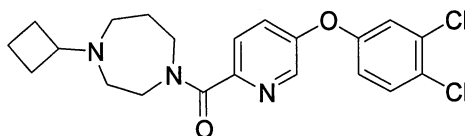
Ví dụ 50: Muối của axit [5-(3,4-Diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



Bước A: (5-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{14}H_{20}BrN_3O$, 326,08; m/z tìm thấy, 328,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,64 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 3,81-7,75 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 6H). Thử nghiệm 1 (Human H_3): $K_i = 194nM$.

Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407,12; m/z tìm thấy, 408,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,45-8,34 (m, 1H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 4,23-3,50 (m, 7H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,39-2,10 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 6H).

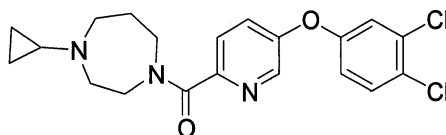
Ví dụ 51: Muối của axit (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon trifloaxetic.



Bước A: (5-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{15}H_{20}BrN_3O$, 337,08; m/z tìm thấy, 340,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,66-8,61 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 3H), 2,12-1,55 (m, 8H). Thử nghiệm 1 (Human H_3): $K_i = 11nM$.

Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419,12; m/z tìm thấy, 420,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,49-8,31 (m, 1H), 7,92-7,72 (m, 1H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,77-7,28 (m, 1H), 7,21-7,04 (m, 1H), 4,37-4,02 (m, 1H), 3,97-3,02 (m, 8H), 2,52-2,06 (m, 6H), 2,01-1,71 (m, 2H).

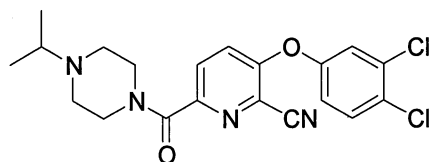
Ví dụ 52: Muối của axit (4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon trifloaxetic.



Bước A: (5-Bromo-pyridin-2-yl)-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{14}H_{18}BrN_3O$, 323,06; m/z tìm thấy, 324,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,66-8,62 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,01-1,78 (m, 3H), 0,54-0,34 (m, 4H). Thử nghiệm 1 (Human H_3): $K_i = 115nM$.

Bước B: Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405,10; m/z tìm thấy, 406,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,43-8,32 (m, 1H), 7,87-7,72 (m, 1H), 7,64-7,42 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 1H), 4,08-3,43 (m, 8H), 3,08-2,93 (m, 1H), 2,48-2,09 (m, 2H), 1,12-0,94 (m, 4H).

Ví dụ 53: Muối của axit 3-(3,4-Diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril trifloaxetic.



Bước A: metyl este của axit 5-Bromo-pyridin-2-carboxylic. Hỗn hợp gồm axit 5-bromo-2-pyridin carboxylic (26,2g, 0,124mol) và dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (12,5mL) trong MeOH (250mL) được đun nóng đến $60^\circ C$ và pha loãng với MeOH (250mL) bổ sung. Sau 18h ở $60^\circ C$, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với DCM, và rửa bằng dung dịch bao gồm 21g KOH trong 200mL nước, dung dịch K_2CO_3 bão hoà, và nước. Lốp hữu cơ được làm khô và cô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,4g, 76%) có dạng chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế bổ sung.

Bước B: metyl este của axit 5-Bromo-1-oxo-pyridin-2-carboxylic. Bổ sung trifloaxetic anhydrit (13,0ml, 93,7mmol) vào hỗn hợp chứa metyl este của axit 5-

bromo-pyridin-2-carboxylic (10,1g, 46,8mmol) và phức chất urea hydro peroxit (9,33g, 99,2mmol) trong axetonitril (150mL) ở 0°C. Sau 2h, hỗn hợp này được đổ vào dung dịch 0,5M HCl và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hoà NaHCO₃, làm khô, và cô. Cặn được tinh chế bằng FCC (etyl axetat (EtOAc)/các hexan) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,70g, 89%) có dạng dầu nhớt không màu. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với C₇H₆BrNO₃, 230,95; m/z tìm thấy, 232,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (d⁶-axeton): 8,49-8,48 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Bước C: metyl este của axit 5-Bromo-6-xyano-pyridin-2-carboxylic. Hỗn hợp gồm metyl este của axit 5-bromo-1-oxo-pyridin-2-carboxylic (9,43g, 40,6mmol), TMSCN (54mL), và dimethylcarbamyl clorua (38mL) được đun nóng ở 50°C trong 16h. Hỗn hợp này được để làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và đổ lên nước đá chứa NaOH (40g, 1mol). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (2x), và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô và cô để tạo thành sản phẩm thô có dạng chất rắn màu đỏ. Tái kết tinh lại từ MeOH nóng và kết hợp với FCC (EtOAc/các hexan) của dịch cái cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,51g, 77%). ¹H NMR (d⁶-axeton): 8,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

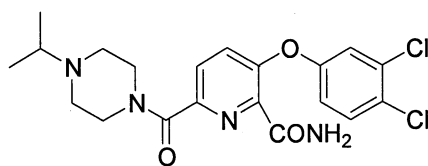
Bước D: Axit 5-bromo-6-xyano-pyridin-2-carboxylic. Bổ sung metyl este của axit 5-bromo-6-xyano-pyridin-2-carboxylic (998mg, 4,15mmol) vào dung dịch chứa kali trimethylsilanoat (0,80g, 6,22mmol) trong THF (26mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3h, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng HCl (4N trong dioxan; 1,60mL). Sau 30 phút, hỗn hợp này được cô. Cặn được hoà tan trong EtOAc nóng và lọc. Dịch lọc được cô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (993mg, >100%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế bổ sung.

Bước E: 3-Bromo-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril. Hỗn hợp gồm axit 5-bromo-6-xyano-pyridin-2-carboxylic (875mg, 3,85mmol), HOBt (882mg, 6,53mmol), và EDC (1,11g, 5,80mmol) trong DMF (32mL) được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng 1-isopropyl-piperazin (943mg, 7,35mmol). Sau 5h,

hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng dung dịch NaOH 1N và nước, làm khô, và cô. Tinh chế cặn bằng FCC tạo ra bột nhót mà chất này được kết tinh khi để yên. Tinh chế tiếp bằng HPLC pha ngược thu được hợp chất nêu ở đề mục này (476mg, 37%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{14}H_{17}BrN_4O$, 336,06; m/z tìm thấy, 337,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,73 (septet, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

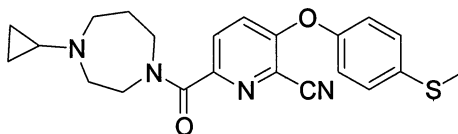
Bước F: Hỗn hợp gồm 3-bromo-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril (54,4 mg), 3,4-diclophenol (76,8 mg), và Cs_2CO_3 khan (350mg) trong DMSO (0,6mL) được đun nóng bằng phóng xạ vi sóng ở $150^\circ C$ trong 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,5mg, 31%) có dạng muối TFA. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$, 418,10; m/z tìm thấy, 419,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,23-7,21 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,87-4,80 (br s, 1H), 4,59-4,48 (br s, 1H), 3,70-3,46 (m, 4H), 3,35-3,18 (br s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 54: Muối của axit trifloaxetic axit 3-(3,4-Diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo thành từ Ví dụ 53 sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 62 (9,8mg, 16%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$, 436,11; m/z tìm thấy, 437,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 7,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 1H), 4,6 (br s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,69-3,55 (m, 3H), 3,55-3,46 (br s, 1H), 3,42-3,20 (br m, 3H), 1,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 55: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



Bước A: Axit 5-bromo-1-oxo-pyridin-2-carboxylic. Bổ sung anhydrit trifloaxetic (26ml, 0,187mol) vào hỗn hợp chứa axit 5-bromo-picolinic (18,5g, 91,6mmol) và phức chất urea hydro peroxit (18,2g, 0,194mol) trong axetonitril (275mL) ở 0°C. Sau 4,5h, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ở 0°C, được khuấy trong 10 phút, và sau đó chiết bằng DCM (300mLx5). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô để tạo thành sản phẩm thô, chất này được tạo huyền phù trong nước sôi (500mL) và lọc. Chất rắn lọc được nghiền với dung dịch MeOH sôi (500mL) hai lần, để lại chất rắn màu vàng. Các dịch chiết chứa nước và metanol được gộp lại và cô đến khô để tạo thành >100% axit có dạng chất rắn màu vàng nâu. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_3$, 216,94; m/z tìm thấy, 218,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 17,70 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H).

Bước B: (5-Bromo-1-oxo-pyridin-2-yl)-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Hỗn hợp gồm axit 5-bromo-1-oxo-pyridin-2-carboxylic (1,12g, 5,15mmol), HOBt (1,17g, 8,69mmol), và EDC (1,56g, 8,14mmol) trong DMF (32mL) được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng 1-xyclopropyl-[1,4]diazepan dihydroclorua (1,38g, 6,48mmol) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 2,3ml, 15,4mmol). Sau 22h, hỗn hợp này được pha loãng với DCM và rửa bằng dung dịch NaOH 1N và nước. Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng FCC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,13g, 65%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$, 339,06; m/z tìm thấy, 340,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

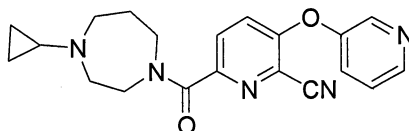
Bước C: 3-Bromo-6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril. Hợp chất nêu ở đề mục này (76%) được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 53, Bước C. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$, 348,0586; m/z tìm thấy, 349,6

$[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 1H), 0,43-0,41 (m, 1H), 0,37-0,35 (m, 1H), 0,32-0,30 (m, 1H).

Bước D. Hợp chất nêu ở đề mục này (71%) được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 53, Bước F, được tinh chế bằng FCC. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z tìm thấy, 409,7 $[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 7,87-7,85 (dd, $J = 8,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 1H), 0,43-0,40 (m, 1H), 0,37-0,35 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 2H).

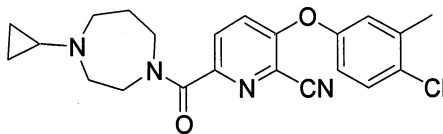
Các hợp chất trong các Ví dụ 56-61 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 55, trong đó có lưu ý các ngoại lệ.

Ví dụ 56: muối 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carbonitril hydroclorua.



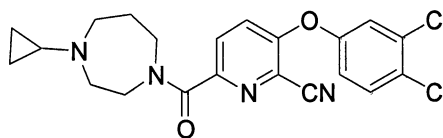
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{21}N_5O_2$, 363,18; m/z tìm thấy, 364,7 $[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 8,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,56-8,55 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,90-7,88 (dd, $J = 8,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 3H), 0,47-0,41 (m, 2H), 0,38-0,35 (m, 1H), 0,33-0,31 (m, 1H). Bazo tự do được hoà tan trong dung dịch HCl dư (1,25M trong MeOH) và cô để tạo thành muối hydroclorua.

Ví dụ 57: 3-(4-Clo-3-metyl-phenoxy)-6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril.



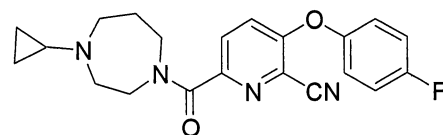
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{23}ClN_4O_2$, 410,15; m/z tìm thấy, 411,1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,5$, 2,6 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 3H), 0,52-0,36 (m, 4H).

Ví dụ 58: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



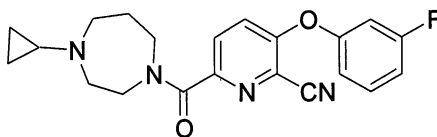
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_2$, 431,31; m/z tìm thấy, 432,9 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,92-7,89 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7$, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,00 (ddd, $J = 8,8$, 2,8, 0,9 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 3H), 0,52-0,37 (m, 4H).

Ví dụ 59: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



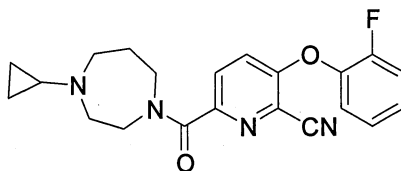
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380,42; m/z tìm thấy, 381,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8$, 0,4 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 0,50-0,34 (m, 4H).

Ví dụ 60: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



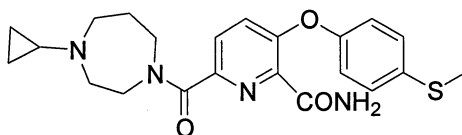
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380,42; m/z tìm thấy, 381,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 14,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 3H), 0,51-0,35 (m, 4H).

Ví dụ 61: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380,42; m/z tìm thấy, 381,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,17 (dd, $J = 8,8, 1,1$ Hz, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 3H), 0,49-0,34 (m, 4H).

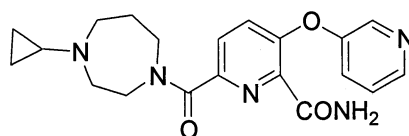
Ví dụ 62: Amit của axit 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic.



Hỗn hợp gồm 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril (171,0 mg), dung dịch nước 28% NH_3 (5mL), và dung dịch nước 30% H_2O_2 (1,0mL) trong MeOH (4,0mL) được khuấy trong 1,5h. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM và rửa bằng dung dịch bão hoà $Na_2S_2O_3$. Lớp hữu cơ

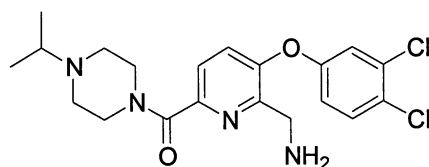
được làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược, sau đó bằng FCC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (46,4mg, 26%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z tìm thấy, 427,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 7,74-7,72 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,51-7,49 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,82 (br s, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,96-1,80 (m, 3H), 0,46-0,44 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 1H), 0,37-0,36 (m, 1H), 0,32-0,30 (m, 1H).

Ví dụ 63: Amit của axit 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục này (67%) được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 62. Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{23}N_5O_3$, 381,18; m/z tìm thấy, 382,7 $[M+H]^+$. 1H NMR (d^6 -axeton): 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,35-8,34 (dd, $J = 4,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,81-7,78 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,83 (br s, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 5H), 1,96-1,82 (m, 3H), 0,48-0,44 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 1H), 0,38-0,34 (m, 1H), 0,33-0,29 (m, 1H).

Ví dụ 64: Muối của axit [6-Aminometyl-5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon trifloaxetic.

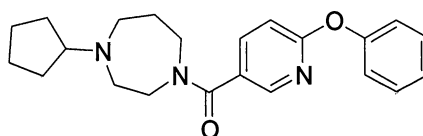


Hỗn hợp gồm 3-(3,4-diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril (20,0mg, 0,038mmol) và $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (29,7mg, 0,125mmol) trong THF/nước (theo tỷ lệ 2:1; 0,6mL) được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng $NaBH_4$ (34,3mg, 0,907mmol). Sau 6h, hỗn hợp này được pha loãng với DCM,

rửa bằng dung dịch NaOH 1N, làm khô trên Na_2CO_3 , và cô. HPLC pha ngược tạo ra sản phẩm mong muốn có dạng muối TFA (4,7mg, 19%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 422,13; m/z tìm thấy, 423,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,16-7,14 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,52-3,38 (br s, 2H), 3,36-3,10 (br s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

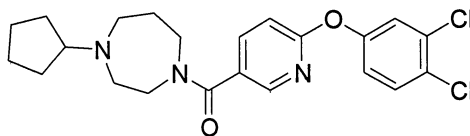
Các hợp chất trong các Ví dụ 65-83 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ trên đây, trừ trường hợp được nêu cụ thể khác.

Ví dụ 65: (4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon.



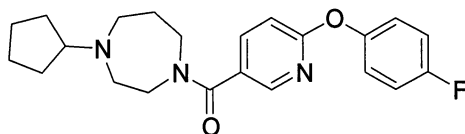
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 365,21; m/z tìm thấy 366,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8,33-7,25 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H) 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,94-3,72 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,50-3,10 (m, 5H), 2,15-1,20 (m, 10H).

Ví dụ 66: (4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



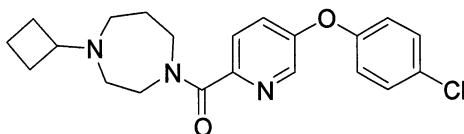
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 433,13; m/z tìm thấy, 434,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8,27-8,24 (m, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 3,84-7-3,72 (m, 2H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 3H), 2,05-1,27 (m, 10H).

Ví dụ 67: (4-Xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



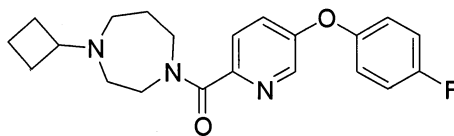
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{26}FN_3O_2$, 383,20; m/z tìm thấy, 384,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,30-8,20 (m, 1H), 8,87-7,76 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,10-2,67 (m, 5H), 2,15-1,24 (m, 10H).

Ví dụ 68: Muối của axit [5-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



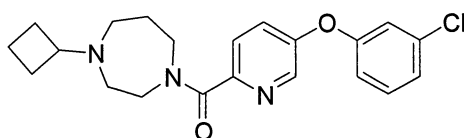
Bổ sung 4-clophenol (133mg, 1,03mmol) và Cs_2CO_3 (336mg, 1,03mmol) vào hỗn hợp gồm (5-bromo-pyridin-2-yl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon (175mg, 0,52mmol) trong DMA (2,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 90 phút và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được cô và cạn được tinh chế bằng FCC, sau đó tinh chế bằng HPLC pha ngược, để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (108mg, 42%). Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,36-8,27 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 2H), 2,13-1,96 (m 3H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,76-1,53 (m, 2H).

Ví dụ 69: Muối của axit (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon trifloaxetic.



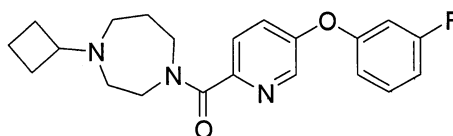
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,37-8,29 (m, 1H), 7,84-7,69 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 4H), 4,35-4,03 (m, 1H), 3,93-3,05 (m, 8H), 2,45-2,17 (m, 6H), 1,97-1,73 (m, 2H).

Ví dụ 70: Muối của axit [5-(3-Clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon trifloaxetic.



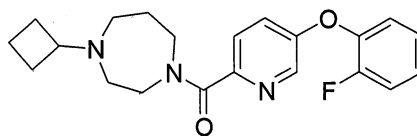
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,42-8,33 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,38-4,05 (m, 1H), 3,96-3,02 (m, 8H), 2,47-2,13 (m, 6H), 1,96-1,73 (m, 2H).

Ví dụ 71: Muối của axit (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon trifloaxetic.



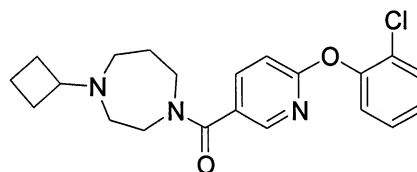
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,18; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,44-8,34 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,39-4,03 (m, 1H), 3,96-3,03 (m, 8H), 2,46-2,16 (m, 6H), 1,98-1,76 (m, 2H).

Ví dụ 72: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon.



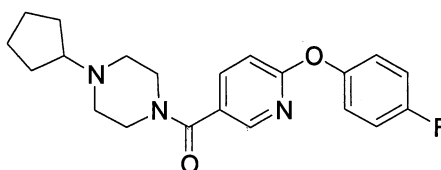
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,18; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,36-8,26 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,31-7,12 (m, 4H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,0-2,82 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 3H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,74-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 73: [6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



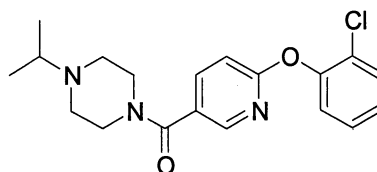
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74: (4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



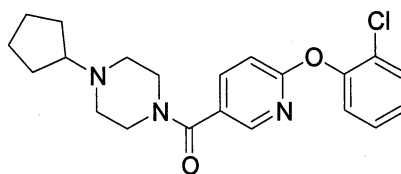
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75: [6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



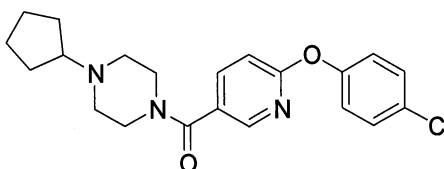
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$, 359,14; m/z tìm thấy, 360,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76: [6-(2-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon.



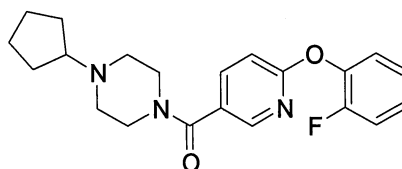
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77: [6-(4-Clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon.



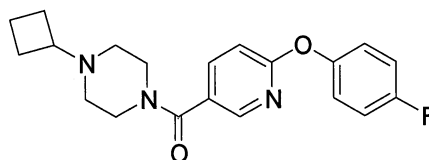
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78: (4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



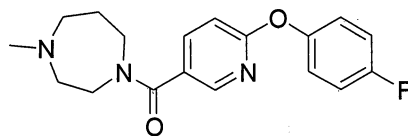
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369,19; m/z tìm thấy, 370,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79: (4-Xyclobutyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



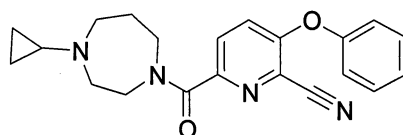
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355,17; m/z tìm thấy, 356,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80: [6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



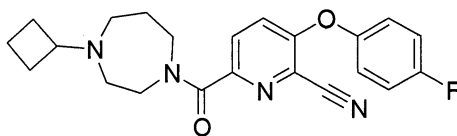
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{18}H_{20}FN_3O_2$, 329,15; m/z tìm thấy, 330,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81: 6-(4-Xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.



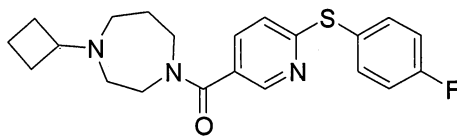
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_4O_2$, 362,17; m/z tìm thấy, 363,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 3H), 0,52-0,37 (m, 4H).

Ví dụ 82: 6-(4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{23}FN_4O_2$, 394,18; m/z tìm thấy, 395,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,93-7,81 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 4H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H).

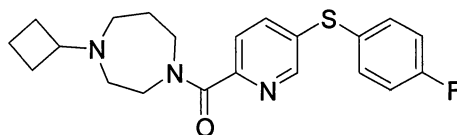
Ví dụ 83: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385,16; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,48-8,42 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 2,96-2,77 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 3H), 1,88-1,54 (m, 5H).

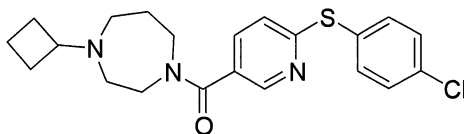
Các hợp chất trong các Ví dụ 84-93 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ 84: Muối của axit (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-2-yl]-metanon trifloaxetic.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385,50; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOD): 8,39-8,34 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,6-2,61 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,75-1,54 (m, 2H).

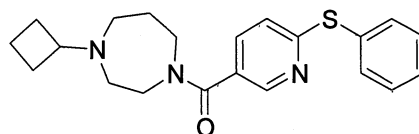
Ví dụ 85: [6-(4-Cllo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3OS$, 401,13; m/z tìm thấy, 402,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,50-8,43 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,96-2,79

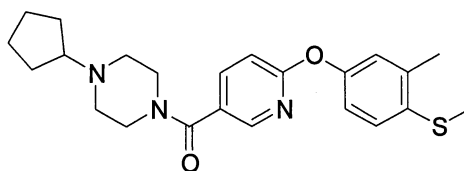
(m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,13-1,90 (m, 3H), 1,90-1,55 (m, 5H).

Ví dụ 86: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon.



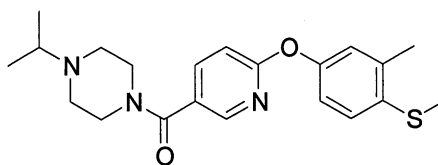
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367,17; m/z tìm thấy, 368,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,50-8,44 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,90-1,54 (m, 6H).

Ví dụ 87: (4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411,20; m/z tìm thấy, 412,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 3,99-3,33 (m, 4H), 2,62-2,39 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H).

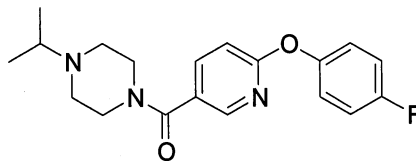
Ví dụ 88: (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 385,18; m/z tìm thấy, 386,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,81-7,77 (m,

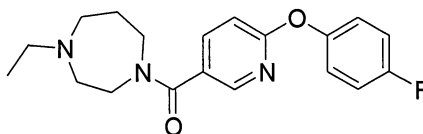
1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 3,89-3,37 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,65-2,42 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 89: [6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



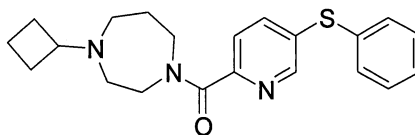
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343,17; m/z tìm thấy, 344,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25-8,22 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,12-7,11 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 3,93-3,32 (m, 4H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,66-2,39 (m, 4H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 90: (4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



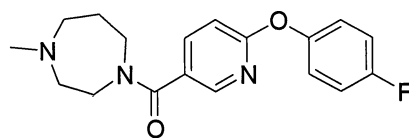
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343,17; m/z tìm thấy, 344,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (br s, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,63-3,46 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,74-2,51 (m, 5H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,16-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 91: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon.



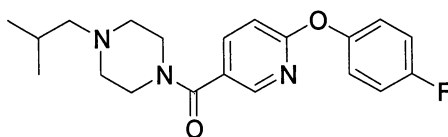
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{25}N_3O_2S$, 367,17; m/z tìm thấy, 368,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,44-8,41 (m, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 5H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 3H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,73-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 92: [6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{18}H_{20}FN_3O_2$, 329,15; m/z tìm thấy, 330,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,30-8,21 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H).

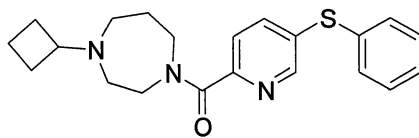
Ví dụ 93: [6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{20}H_{24}FN_3O_2$, 357,19; m/z tìm thấy, 358,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,23 (dd, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 4H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,86-3,37 (br d, 4H), 2,53-2,28 (br s, 4H), 2,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

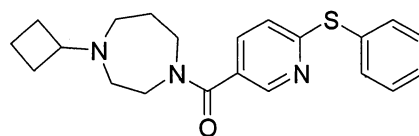
Các hợp chất trong các ví dụ 94-105 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ trên đây.

Ví dụ 94: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon.



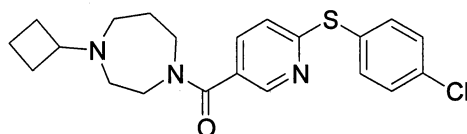
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367,2; m/z tìm thấy, 368,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,45-8,39 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 3H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,72-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 95: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon.



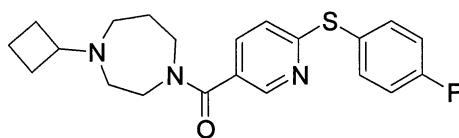
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367,2; m/z tìm thấy, 368,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,51-8,43 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 2,95-2,77 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,53-2,36 (m, 3H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,90-1,54 (m, 5H).

Ví dụ 96: [6-(4-Clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.



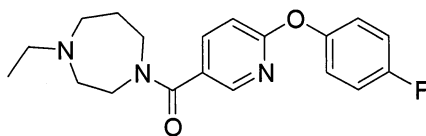
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}ClN_3OS$, 401,1; m/z tìm thấy, 402,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,49-8,43 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 3H), 2,13-1,91 (m, 3H), 1,90-1,53 (m, 5H).

Ví dụ 97: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon.



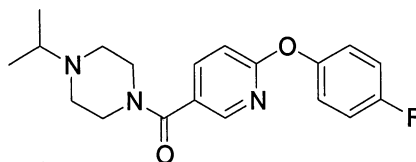
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385,2; m/z tìm thấy, 386,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,48-8,44 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,55-3,34 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,89-1,54 (m, 5H).

Ví dụ 98: (4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



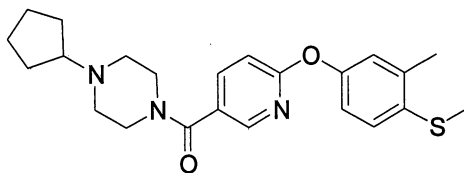
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343,2; m/z tìm thấy, 344,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,88-7,56 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,75-2,49 (m, 5H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,16-1,00 (m, 3H).

Ví dụ 99: [6-(4-Flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon.



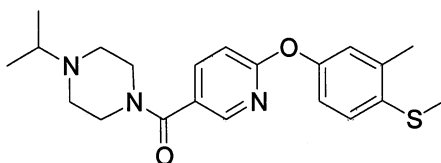
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343,2; m/z tìm thấy, 344,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24-8,21 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,12 (br s, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 3,61-3,36 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,66-2,37 (m, 4H), 1,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 100: (4-Xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



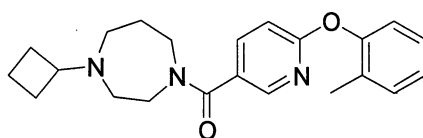
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411,2; m/z tìm thấy, 412,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 3,95-3,36 (m, 4H), 2,69-2,41 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H).

Ví dụ 101: (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



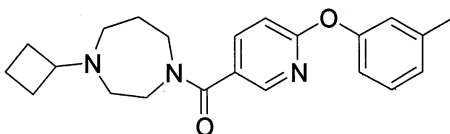
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 385,2; m/z tìm thấy, 386,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 3H), 3,88-3,35 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,66-2,41 (m, 7H), 2,35 (m, 3H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 102: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-o-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon.



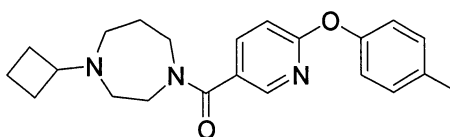
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 365,2; m/z tìm thấy, 366,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,93 (m, 3H), 1,92-1,54 (m, 5H).

Ví dụ 103: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-m-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon.



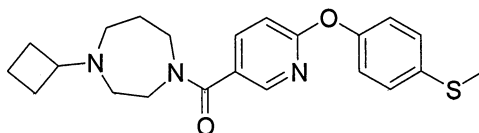
Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 365,2; m/z tìm thấy, 366,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,26 (br s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,90-1,56 (m, 5H).

Ví dụ 104: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 365,2; m/z tìm thấy, 366,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,24 (br s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 3H), 2,37(s, 3H), 2,13-1,91 (m, 3H), 1,91-1,54 (m, 5H).

Ví dụ 105: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.



Phổ khối (ESI): khối lượng theo tính toán đối với $C_{22}H_{27}N_3O_2S$, 397,2; m/z tìm thấy, 398,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8,25 (br s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 6H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,91-1,52 (m, 5H).

Ví dụ 106: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

5-Bromo-2-(4-flo-phenoxy)-pyridin (27,2mg, 0,102mmol) được hoà tan trong Et_2O (0,8mL). Hỗn hợp này được làm lạnh đến $-78^\circ C$. *n*-Butyl اللي (0,040ml, 2,5M trong các hexan) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút ở $-78^\circ C$. Khí CO_2 (từ đá khô, cho qua sàng phân tử 4Å) được sục quihỗn hợp và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến $23^\circ C$ trong 3 phút. Các dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất, sau đó bổ sung DCM (0,5mL), DMF (0,05mL) và oxalyl clorua (0,070ml, 2,0M trong DCM) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 phút, sau đó bổ sung muối xyclobutyl diazepin bis-HCl (27,6mg, 0,122mmol) và iPr_2NEt (0,1mL) vào hỗn hợp phản ứng sau khi hoà tan trong DCM (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 phút ở $23^\circ C$ và được cô. Phân tích bằng HPLC chứng tỏ rằng hiệu suất đạt 80%. Sắc ký trên SiO_2 tạo ra 21,5mg (57%) hợp chất nêu ở đề mục này mà độ tinh khiết $>90\%$ bởi NMR.

Lưu ý: Quá trình tổng hợp cũng có thể được thực hiện bằng $^{11}\text{CO}_2$ để tạo ra chất đồng đẳng được đánh dấu ^{11}C của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 107: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat.

Bước A: tert-butyl este của axit 4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic. Bình phản ứng đầy tròn, ba cổ, có dung tích 3L trong áp suất dương của nitơ được lắp thiết bị khuấy cơ học và nạp tert-butylhomopiperazin-1-carboxylat (1-BOC-homopiperazin) (73,0g, 365,0mmol) và dicloetan khan (800mL). Bổ sung xyclobutanon (25,5g, 363,8mmol) vào dung dịch được khuấy này. Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h, sau đó, natri triaxetoxyborohydrua (92,5g, 436,3mmol) được bổ sung từng phần vào trong 1h. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 48h. Dung dịch nước NaOH 1N (225mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong 1h. Các pha được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết bằng dicloetan (2x100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà (1x250mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc. Dung môi được loại ra bằng cách chưng cất quay dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô có dạng chất bán rắn màu vàng nhạt (92,4g, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,59-3,40 (m, 4H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,59-2,43 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,51-1,41 (s, 9H), MS m/z (ESI+): 255,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước B: 1-Xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua. Bình phản ứng đầy tròn, ba cổ, có dung tích 1l được lắp máy khuấy cơ và thiết bị hồi lưu. Bình được nạp dịch huyền phù đặc chứa tert-butyl este của axit 4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic thô (92,4g, 363,8mmol) trong hỗn hợp gồm dioxan/MeOH (100mL/50mL). HCl (4M trong dioxan, 250mL) được bổ sung vào kèm theo khuấy mạnh, sau đó hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến khoảng 55°C trong bồn dầu. Dung dịch màu vàng cam nhạt tạo thành. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng 55°C trong 16h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng là dịch huyền phù đặc, được chuyển vào bình thu hồi có dung tích 2L và cô thành chất rắn sệt. Metyl tert-butyl ete (200mL) được bổ sung vào, và huyền phù đặc được khuấy ở khoảng 55°C trong bồn dầu trong

1h. Dung môi được loại ra bằng cách chưng cất quay dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm có dạng chất rắn màu trắng nhạt (81,2g, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,92 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 3,76-3,03 (m, 9H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 2H), MS m/z (ESI $^+$): 155,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước C: (6-Clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon. Bình đáy phẳng, ba cổ, có dung tích 5L được lắp máy khuấy cơ và cặp nhiệt điện và nạp 1-xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua (110,0g, 484,6mmol), dung dịch NaOH 1N (1400mL) và isopropyl axetat (600mL). Dung dịch được làm lạnh trước (0°C) chứa 6-clonicotinyl clorua (82,7g, 470,0mmol) trong isopropyl axetat (800mL) được bổ sung vào qua phễu bổ sung ở tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng được duy trì trong khoảng từ $5-10^\circ\text{C}$. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2h (độ pH củahỗn hợp phản ứng khoảng 5,6). Hỗn hợp phản ứng này được kiểm hoá bằng dung dịch nước 2N NaOH (đến độ pH khoảng 13). Các pha được tách ra và lớp dung dịch nước chiết bằng isopropyl axetat (2x300mL). Quan sát thấy một số chất kết cụm bông màu nâu đỏ nhạt trong quá trình chiết. Các lớp hữu cơ được gộp lại và lọc qua điatomit. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà (1x300mL) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Quá trình lọc và loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất quay dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô có dạng dầu màu nâu đỏ nhạt (126,0g, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,45 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,62-2,45 (m 3H), 2,10-1,56 (m, 8H). Phổ khối m/z (ESI $^+$): 294,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). HPLC (Phương pháp B): $R_t = 6,06$ phút.

Bước D: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon. Bình đáy tròn phẳng, ba cổ, dung tích 5l dưới áp suất dương của nitơ được lắp máy khuấy cơ, cặp nhiệt điện và thiết bị hồi lưu. Bình được nạp DMA khan (625mL), 4-flophenol (57,3g, 511,6mmol) và Cs_2CO_3 (278,0g, 853,3mmol). Dịch huyền phù màu vàng được khuấy trong 15 phút, sau đó dung dịch chứa (6-clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon (125,0g, 426,6mmol) thô trong DMA khan (625mL) được bổ sung vào qua phễu bổ sung trong 0,5h. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến khoảng 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 12 h. Hỗn hợp phản

ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó lọc qua đệm diatomit (đệm 3" trong 600mL phối liệu thủy tinh thô) và đệm được rửa bằng DMA (2x125mL). Dịch lọc được pha loãng với nước đá (khoảng 1l) và dung dịch nước 2N NaOH (500mL). Độ pH củ hỗn hợp phản ứng này là khoảng 13. Để phù hợp, hỗn hợp phản ứng này được chia thành hai phần gần bằng nhau. Mỗi phần được chiết bằng MTBE (3x300mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô bằng cách chưng cất quay dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng cam đặc. Phân tích bằng HPLC sản phẩm thô cho thấy pic ở khoảng 9,18 phút. Sản phẩm thô được hoà tan trong Et_2O khan (1L) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Chất rắn màu vàng nhạt bị kết tủa và chất này được thu hồi bằng cách lọc (khoảng 8,5g). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) của chất rắn này rất giống với phổ của sản phẩm. Khi khuấy chất rắn này trong dung dịch nước HCl, pic ở 9,18 phút từ từ biến mất với sự xuất hiện đồng thời của pic ở 7,30 phút (sản phẩm mong muốn). Dự đoán là, sản phẩm được tạo thành phức chất với chất làm khô (MgSO_4). Tốt hơn nếu làm khô đẳng phí hoặc sử dụng natri sulfat là chất làm khô. Chất rắn được thu hồi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (120g, 76% sau khi nghiên Et_2O). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,23 (br s, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,48, 2,39$ Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 5,84$ Hz, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,61 (t, $J = 4,71$ Hz, 1H), 2,55-2,37 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,88-1,56 (m, 5H). Phổ khối m/z (ESI+): 370,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). HPLC (Phương pháp B): $R_t = 7,30$ phút.

Bước E: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat. Bình đáy tròn, ba cổ, có dung tích 3l được lắp máy khuấy cơ, phễu bổ sung và cặp nhiệt điện. Bình được nạp dung dịch chứa (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon thô (118,0g, 319,8mmol) trong ethanol/ Et_2O (theo tỷ lệ 1:1, 800mL). Bình phản ứng được làm lạnh đến khoảng 5°C trong bể nước đá. HCl (2M trong Et_2O , 152ml, 304mmol, 0,95 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt qua phễu bổ sung trong hơn 30 phút. Dịch huyền phù tạo thành được khuấy trong 2h, và sau đó, pha loãng với Et_2O (200mL). Dịch huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Dịch huyền phù này được làm lạnh lại đến 0°C , duy trì ở nhiệt độ này trong 2h kèm theo khuấy,

sau đó lọc. Bánh lọc được đập vỡ và rửa bằng Et₂O/EtOH (theo tỷ lệ 60:40, 100mLx3) và sản phẩm được làm khô trong chân không trong phòng trong 1h, sau đó trong lò chân không ở 50°C trong 48 h. Sản phẩm (113,5g) được tạo huyền phù trong Et₂O (2l) và khuấy (máy khuấy cơ) trong 6h. Dịch huyền phù này được lọc, bánh lọc được đập vỡ và rửa bằng Et₂O (3x100mL). Sản phẩm được làm khô trong lò chân không ở 45°C trong 16h (106,8g, 82%). ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm: 8,09-8,05 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,87-3,39 (m, 6H), 3,07-2,90 (m, 2H), 2,28-1,99 (m, 6H), 1,75-1,63 (m, 2H). Phổ khối m/z (ESI+): 370,1 (M+H⁺). HPLC (Phương pháp B): R_t = 7,13 phút. Tính toán theo phân tích đối với C₂₁H₂₄FN₃O₂•HCl•H₂O (monohydroclorua-monohydrat): C, 59,50; H, 6,42; N, 9,91. Tìm thấy: C, 59,36; H, 6,66; N, 9,98.

Ví dụ 108: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat (Phương pháp thay thế).

Bước A: Etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat. Bổ sung DMF (194mL), etyl 6-clonicotinat (100,00g, 0,522mol), và 4-flophenol (65,09g, 0,575mol) vào bình phản ứng đáy tròn, ba cổ, dung tích 2l được lắp cánh khuấy, cặp nhiệt điện, và thiết bị ngưng tụ. Dung dịch màu nâu tạo thành sau khi khuấy trong 5-10 phút. Sau đó, bổ sung Cs₂CO₃ (189,19g, 0,575 mol) theo một lần vào dung dịch này. Nhiệt độ phản ứng tăng từ 20°C đến 30°C trong 10 phút mà không cần làm nóng bên ngoài và sau đó bắt đầu làm nguội xuống. Dịch huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3h và nhiệt độ phản ứng bên trong nguội xuống 23-25°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 60°C và khuấy trong 18-20h. Phân tích HPLC chứng tỏ rằng phản ứng đã kết thúc. Áo nhiệt được bỏ ra và hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 25-30°C. Bổ sung vào hỗn hợp này nước khử ion (145,5mL) trong dòng cố định trong 5 phút và quan sát thấy sự toả nhiệt nhẹ. Dịch huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15-20 phút. Hai phần nước khử ion bổ sung (mỗi lần 145,5mL) được bổ sung vào và dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15-30 phút. Độ pH của dịch huyền phù này nằm trong khoảng từ 9-10. Sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc chân không, rửa toàn bộ bằng nước khử ion theo từng phần. Bánh lọc được làm khô trong phễu lọc bằng cách đẩy qua khí trong 24h. Sản

phẩm được tách ra có dạng chất rắn màu trắng (133,6g). Nhiệt nóng chảy: 68,0°C (bởi DSC). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,81 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,12 (br s, 2H), 7,10 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). Phổ khối (ESI): $\text{M} + \text{H}^+ = 262,1$.

Bước B: [1,4]Diazepan-1-yl-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon. Bình phản ứng đáy tròn, bốn cổ, dung tích 5l, được lắp bể làm mát bên ngoài, thiết bị khuấy bên trên, thiết bị đo nhiệt, phễu bổ sung, trong môi trường khí nitơ, được nạp THF (2L), dung dịch chứa homopiperazin (234,4g, 2,34mol) trong THF (20mL), và etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat (khan; 251,34g, 0,962 mol). Hỗn hợp này được khuấy để hoà tan các chất rắn, để lại dung dịch hơi đục. Hỗn hợp này được làm lạnh đến khoảng 0°C và xử lý bằng hexylliti (440,41g, 1,43mol) qua phễu bổ sung trong quãng thời gian khoảng 0,75 đến 1h. Tốc độ bổ sung và làm lạnh bên ngoài được điều chỉnh sao cho nhiệt độ phản ứng bên trong được duy trì trong khoảng 0 và 10°C. Sau khi bổ sung xong hexylliti, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến khoảng 25°C và được kiểm soát bởi HPLC cho đến khi este được tiêu thụ hết (khoảng 2h). Hỗn hợp này được làm lạnh đến khoảng 15°C và hãm bằng nước (1L). Các pha được tách ra và lượng sản phẩm trong pha chứa nước được kiểm tra bởi HPLC trước khi được loại ra. Pha dung dịch nước được tuỳ ý chiết bằng MTBE (1/4 thể tích). Pha dung dịch nước bazơ được loại ra và các pha hữu cơ hỗn hợp được chiết bằng dung dịch HCl (2N, 600mL) (pha dung dịch nước có độ pH=2-3). Các pha được tách ra và pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch HCl (2N, 200mL). Pha hữu cơ được loại ra. Các dịch chiết chứa nước được gộp lại và để yên trong vài giờ để bất kỳ {4-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-carbonyl]-[1,4]diazepan-1-yl}-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon (sản phẩm phụ diamit) còn lại kết tủa thành chất rắn mịn. Chất rắn được loại ra bằng cách lọc qua thiết bị lọc sợi thủy tinh và dịch lọc được chiết bằng MTBE (7x180mL) để loại bỏ diamit còn lại bất kỳ. Pha dung dịch nước được xử lý bằng dung dịch NaOH (50% trọng lượng; 175,4g, 2,19 mol). Khi độ pH lớn hơn 9, pha lỏng thứ hai được tách ra. Hai pha được tách ra và pha dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (2x150mL). Các pha hữu cơ thu được từ các dịch chiết dung dịch nước tính kiềm được gộp lại và rửa bằng dung dịch nước bão hoà NaCl (100mL). Khi các pha đã tách hết, pha hữu cơ được đặt vào thiết bị

chung cất và xử lý bằng EtOAc (100mL). EtOAc dư được chưng ở áp suất khí quyển đến đẳng phí để loại nước. Việc nạp bổ sung EtOAc (600mL) được bổ sung theo vài phần và tiếp tục chưng cất (được lặp lại cho đến khi phân tích Karl-Fischer của cặn bình thể hiện nhỏ hơn 0,8% nước). Cặn được lọc nóng để loại bỏ NaCl và dịch lọc được khuấy trong vài giờ cho đến khi lượng lớn chất rắn tạo thành. Hỗn hợp này được xử lý từ từ bằng heptan (500mL) trong quãng thời gian khoảng 1 giờ và để khuấy bổ sung 1 giờ. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc và làm khô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (168,9g). điểm nóng chảy 95,4°C (bởi DSC). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (br m, 2H), 3,51 (br m, 2H), 3,60 (br m, 1H), 2,90 (br m, 3H), 1,90 (br m, 1H), 1,80 (br s, 3H).

Bước C: (4-Xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat. Bình đáy tròn, ba cổ, dung tích 3l được lắp thiết bị khuấy cơ, cặp nhiệt điện, và thiết bị ngưng tụ, được nạp EtOAc (1080mL) và (1,4-diazepan-1-yl)-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)metanon (136,2g, 0,428mol). Dịch huyền phù tạo thành được làm ấm đến 32-35°C để hoà tan hết tất cả các chất rắn. Sau đó, dung dịch này được làm lạnh đến 5-10°C, xử lý bằng xyclobutanon (36,33g, 0,513mol), và hỗn hợp này được khuấy ở 5-10°C trong 5-10 phút. Bổ sung natri triaxetoxymorohydrat (143,09g, 0,641 mol) vào dung dịch này ở 5-10°C theo vài phần trong 15-20 phút. Nhiệt độ phản ứng được giữ thấp hơn 15°C bằng cách sử dụng áo lạnh và điều chỉnh tốc độ bổ sung. Dịch huyền phù tạo thành được khuấy ở 15°C trong 10-15 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng (20-24°C) trong 2,5-3h. Khi phân tích HPLC chứng tỏ phản ứng đã kết thúc (< 1% chất ban đầu), phản ứng được hãm bằng dung dịch chứa K₂CO₃ (164,15g, 1,175 mol) trong nước khử ion (540mL). Nhiệt độ phản ứng bên trong tăng từ 22°C đến 30°C kèm theo bay hơi nhẹ. Hỗn hợp này được khuấy trong 20-30 phút (độ pH khoảng 10). Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bổ sung bằng nước khử ion (3x540mL). Lớp hữu cơ được lọc qua đệm diatomit (10g) và rửa bằng EtOAc (270mL). Lớp hữu cơ hỗn hợp được đánh giá bằng HPLC (chứa 143,88g bazơ tự do, 90% hiệu suất thô). Dung dịch này được pha loãng với EtOH nguyên chất (270mL). Bổ sung từ từ vào dung dịch này dung dịch chứa HCl đậm đặc

(0,95 đương lượng bazơ tự do dựa vào HPLC thử nghiệm; 36,73g, 0,368mol) trong ethanol nguyên chất (67mL) và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (22-24°C). Sau 20-30 phút, hỗn hợp trở nên đục và sản phẩm kết tinh từ từ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng (22-24 °C) trong 20-24h, sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc chân không. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (540mL) trong vài phần, và làm khô trong không khí trong 30 phút. Bánh lọc ướt được chuyển vào đĩa thủy tinh và làm khô tiếp trong lò chân không ở 50°C trong 20-24h. Phân tích ^1H -NMR sản phẩm rắn chứng tỏ các dung dịch dư được loại bỏ. Sau đó, sản phẩm rắn được khử nước lại trong lò kín ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của dung dịch bão hoà chứa $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (100,0g, 0,348 mol) trong nước khử ion (200mL) trong 24-48h để tạo monohydrat. Sản phẩm được tách ra dạng chất rắn màu trắng (125,0g). Phân tích Karl-Fisher: ~4,25% nước. Điểm nóng chảy: 143,4°C (bởi DSC với bể kín). ^1H NMR (d^6 -DMSO): δ 11,40 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,12 (br m, 1H), 3,64 (br m, 3H), 3,36 (br m, 3H), 2,98 (br m, 2H), 2,44 (br m, 3H), 2,13 (br m, 3H), 1,66 (br m, 2H). Phổ khối (ESI): $\text{M} + \text{H}^+ = 370,2$.

Các phương pháp sinh học:

Liên kết thụ thể H_3 (người)

Liên kết của các hợp chất với các thụ thể H_3 người đã được tách dòng, biểu hiện ổn định trong các tế bào SK-N-MC, được thực hiện như được mô tả bởi Barbier, A.J. và các đồng tác giả (Br. J. Pharmacol. 2004, 143(5), 649-661). Dữ liệu đối với các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm ngày được nêu trong Bảng 1 là giá trị trung bình của các kết quả thu được.

Bảng 1.

Ví dụ	K _i H ₃ người (nM)		Ví dụ	K _i H ₃ người (nM)		Ví dụ	K _i H ₃ người (nM)
1	29		36	1		71	2
2	56		37	5		72	2
3	66		38	6		73	4
4	56		39	1		74	7
5	71		40	1		75	9
6	32		41	4		76	19
7	57		42	12		77	22
8	68		43	299		78	24
9	11		44	327		79	10
10	10		45	34		80	253
11	7		46	202		81	3
12	5		47	357		82	1
13	6		48	67		83	1
14	2		49	115		84	2
15	8		50	18		85	1
16	2		51	2		86	1
17	5		52	4		87	98
18	2		53	49		88	59
19	4		54	104		89	28
20	1		55	21		90	19
21	2		56	5		91	3
22	180		57	3		92	250
23	3		58	10		93	58
24	1		59	3		94	3
25	1		60	29		95	1
26	1		61	6		96	1
27	4		62	36		97	1
28	13		63	32		98	19
29	1		64	165		99	28
30	1		65	2		100	98
31	4		66	1		101	59
32	4		67	2		102	1
33	1		68	2		103	1
34	5		69	2		104	2
35	3		70	2		105	11

Liên kết thụ thể H₃ (chuột)

Não chuột không có tiểu não (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) được đồng nhất trong 50mM Tris-HCl/5mM EDTA và ly tâm ở tốc độ 1,000 vòng/phút trong 5 phút. Váng được loại ra và ly tâm lại ở 15000 vòng/phút trong 30 phút. Các hạt

được đồng nhất lại trong 50mM Tris/5mM EDTA (độ pH=7,4). Các màng được ủ với các hợp chất thử nghiệm cộng/trừ 0,8nM N-[³H]- α -methylhistamin trong 60 phút ở 25°C và được thu hồi bằng cách lọc nhanh qua thiết bị lọc sợi thủy tinh GF/C (được xử lý trước bằng 0,3% polyetylenimin), sau đó rửa bốn lần bằng đệm. Liên kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của 100 μ M histamin. Giá trị nồng độ ức chế (tương ứng với sự ức chế 50% tác dụng tối ưu, IC₅₀) được xác định bằng chương trình điều chỉnh đường cong một vị trí (GraphPad, San Diego, CA) và chuyển thành các giá trị K_i dựa vào hằng số phân ly N-[³H]- α -methylhistamin (K_d) là 0,8nM. Dữ liệu đối với các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được nêu trong Bảng 2 là giá trị trung bình của các kết quả đạt được.

Bảng 2.

Ví dụ	K _i H ₃ chuột (nM)		Ví dụ	K _i H ₃ chuột (nM)
9	130		30	26
11	447		31	39
12	51		32	92
13	54		36	30
14	10		37	130
18	68		39	21
19	66		40	36
20	17		41	75
21	16		51	60
23	70		52	110
24	15		56	179
25	25		57	132
26	16		84	37
27	86		102	17
29	20		105	32

Sự tích tụ AMP vòng

Dòng phụ của các tế bào SK-N-MC được tạo ra mà biểu hiện cấu trúc gen thông báo và thụ thể H₃ chuột hoặc người. Các giá trị pA₂ thu được như được mô tả bởi Barbier và các đồng tác giả (2004). Dữ liệu đối với các hợp chất được thử nghiệm trong các thử nghiệm này được nêu trong Bảng 3, là giá trị trung bình của các kết quả thu được (NT = không được thử nghiệm).

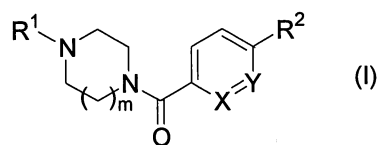
Bảng 3.

Ví dụ	pA ₂ người	pA ₂ chuột		Ví dụ	pA ₂ người	pA ₂ chuột
9	8,06	7,35		59	8,51	7,57
11	8,53	NT		61	8,44	7,49
12	8,26	NT		65	8,94	9,18
14	9,26	8,16		66	8,95	7,94
19	9,38	8,48		67	8,87	8,17
24	9,15	8,36		68	8,61	7,80
25	9,22	8,42		70	8,72	7,72
26	9,64	8,67		73	9,51	8,92
29	9,09	8,45		74	8,05	7,44
30	9,27	8,38		83	9,48	8,49
31	8,62	8,12		86	9,48	8,50
39	9,40	8,38		95	9,48	8,50
40	8,88	7,87		97	9,48	8,49
51	8,64	7,66		102	9,70	8,92
56	8,63	7,86		104	9,14	8,37

NT = không được thử nghiệm

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là $-C_{1-4}alkyl$ hoặc xycloalkyl một vòng no;

m là 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

Y là N hoặc CR^a ;

R^a là $-H$, $-Z-Ar$, $-CH_2NR^bR^c$, $-CN$, $-CO_2C_{1-4}alkyl$, $-CO_2H$, hoặc $-CONR^bR^c$;

trong đó mỗi R^b và R^c độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}alkyl$; và

R^2 là $-H$ hoặc $-Z-Ar$;

với điều kiện là một trong số X và Y là N và một trong số R^a và R^2 là $-Z-Ar$;

trong đó Z là O hoặc S; và

Ar là phenyl hoặc nhóm heteroaryl một vòng không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế R^3 ;

trong đó mỗi nhóm thế R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}alkyl$, $-OH$, $-OC_{1-4}alkyl$, $-SC_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

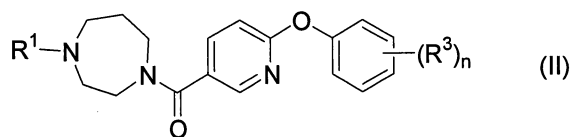
trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}alkyl$;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là metyl hoặc isopropyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m là 1.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m là 2.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là N, Y là CR^a , và R^2 là $-Z-Ar$.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là CH, Y là N, và R^2 là $-Z-Ar$.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là N, Y là CR^a , và R^2 là $-H$, trong đó R^a là $-Z-Ar$.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^a là $-CN$, $-CONH_2$, hoặc $-CH_2NH_2$.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^a là $-H$.
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là O.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là S.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là nhóm phenyl, pyrolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, hoặc pyrazinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế R^3 .
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế R^3 .
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là nhóm 4-halophenyl.
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Ar là phenyl, 3,4-diclophenyl, 4-metylsulfanylphenyl, 3-clophenyl, 3-flophenyl, 4-clo-3-metylphenyl, 3-xyanophenyl, 4-clophenyl, 4-flophenyl, 3,4-diflophenyl, 2-flophenyl, 3-clophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,5-diclophenyl, 2,5-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 3-metyl-4-metylsulfanylphenyl, hoặc 3-pyridyl.
18. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (II):



trong đó:

R^1 là $-C_{1-4}$ alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

mỗi phần tử R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

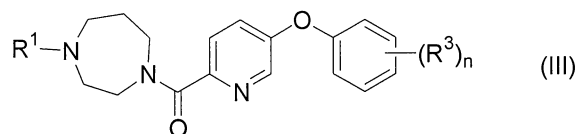
trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}$ alkyl; và

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối được dụng của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

20. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (III):



trong đó:

R^1 là $-C_{1-4}$ alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

mỗi phần tử R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-C_{1-4}$ alkyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-CONR^dR^e$, và $-NO_2$;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-H$ hoặc $-C_{1-4}$ alkyl; và

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối được dụng của chúng.

21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

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

[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-methylsulfonyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 [6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 3-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
 [6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 [6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 3-[5-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
 [6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-
 metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-
 metanon;
 [6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-
 metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 3-[5-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-methyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

3-(3,4-diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;

amit của axit 3-(3,4-diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carboxylic;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-methylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carbonitril;

3-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

amit của axit 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic;

amit của axit 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carboxylic;

[6-aminometyl-5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[5-(4-clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[5-(3-clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

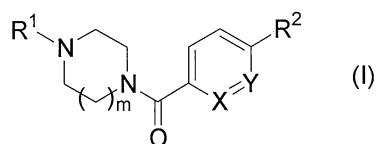
[6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 [6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [1,4]diazepan-1-yl-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-phenoxy-pyridin-2-carbonitril;
 6-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril; và
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;

và các muối được dụng của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng.

24. Dược phẩm để điều trị bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính thụ thể histamin H_3 gây ra, dược phẩm này bao gồm:

(a) lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là $-C_{1-4}$ alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

m là 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

Y là N hoặc CR^a;

R^a là -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂H, hoặc -CONR^bR^c;

trong đó mỗi R^b và R^c độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl; và

R² là -H hoặc -Z-Ar;

với điều kiện là một trong số X và Y là N và một trong số R^a và R² là -Z-Ar;

trong đó Z là O hoặc S; và

Ar là phenyl hoặc nhóm heteroaryl một vòng không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế R³;

trong đó mỗi phần tử thế R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, -C₁₋₄alkyl, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -SC₁₋₄alkyl, -CN, -CONR^dR^e, và -NO₂;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl;

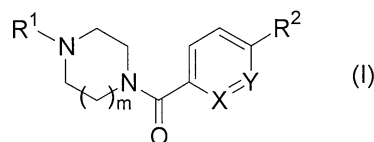
hoặc muối được dụng của chúng; và

(b) tá được dụng dụng.

25. Dược phẩm theo điểm 24, trong đó dược phẩm này còn bao gồm:

hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất đối kháng thụ thể H₁, các chất đối kháng thụ thể H₂, các chất đối kháng thụ thể H₃, các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin-norepinephrin, các chất ức chế sự tái hấp thu serotoni chọn lọc, các chất ức chế sự tái hấp thu noradrenergic, các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin không chọn lọc, các chất ức chế axetylcholinesteraza, và modafinil.

26. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là -C₁₋₄alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

m là 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

Y là N hoặc CR^a;

R^a là -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂H, hoặc -CONR^bR^c;

trong đó mỗi R^b và R^c độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl; và

R² là -H hoặc -Z-Ar;

với điều kiện là một trong số X và Y là N và một trong số R^a và R² là -Z-Ar;

trong đó Z là O hoặc S; và

Ar là phenyl hoặc nhóm heteroaryl một vòng không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế R³;

trong đó mỗi phần tử thế R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, -C₁₋₄alkyl, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -SC₁₋₄alkyl, -CN, -CONR^dR^e, và -NO₂;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl;

hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc được chẩn đoán là mắc bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính thụ thể histamin H₃.

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

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-2-yl]-metanon;

[6-(4-clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;

[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon; và

[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-metanon;

và các muối được dụng của chúng.

28. Dược phẩm theo điểm 24, trong đó dược phẩm này còn bao gồm topiramat.

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

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;

[6-(4-clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-o-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-m-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon; và

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

và các muối được dụng của chúng.

30. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối hydroclorua monohydrat của chúng.

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

[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

3-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;

[6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

3-[5-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;

[6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-
 metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 3-[5-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-yloxy]-benzonitril;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(3-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 [6-(3,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,4-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(2,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-
 metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,5-diflo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
 [6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;
 (4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

3-(3,4-diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;

amit của axit 3-(3,4-diclo-phenoxy)-6-(4-isopropyl-piperazin-1-carbonyl)-pyridin-2-carboxylic;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carbonitril;

3-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

amit của axit 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic;

amit của axit 6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-carboxylic;

[6-aminometyl-5-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(3,4-diclo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclopentyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[5-(4-clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[5-(3-clo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(3-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(2-flo-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;

[6-(2-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;

[6-(4-clo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(2-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-piperazin-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

6-(4-xyclopropyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-phenoxy-pyridin-2-carbonitril;

6-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carbonyl)-3-(4-flo-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[5-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-2-yl]-metanon;

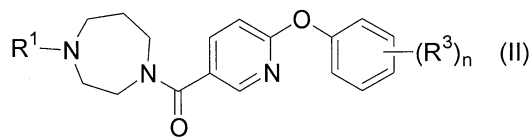
[6-(4-clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;
 [6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 [6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(5-phenylsulfanyl-pyridin-2-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)-metanon;
 [6-(4-clo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 [6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon;
 (4-xyclopentyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-metyl-4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-o-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-m-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon;
 (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-yl)-metanon; và

(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-metylsulfanyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon;

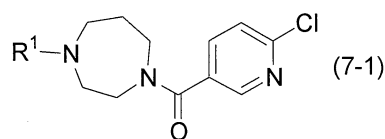
và monohydroclorua monohidrat của chúng.

32. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II):

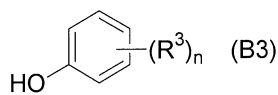


hoặc muối được dụng của chúng, phương pháp này bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức (7-1):



phản ứng với hợp chất có công thức (B3):



với sự có mặt của ít nhất một đương lượng của bazơ thứ nhất, trong dung môi thứ nhất, để tạo thành hợp chất có công thức (II);

trong đó:

R¹ là -C₁₋₄alkyl hoặc xycloalkyl một vòng no;

mỗi phần tử R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, -C₁₋₄alkyl, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -SC₁₋₄alkyl, -CN, -CONR^dR^e, và -NO₂;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là -H hoặc -C₁₋₄alkyl;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

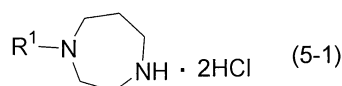
bazơ thứ nhất là NaOH, KOH, K₂CO₃ hoặc Cs₂CO₃; và

dung môi hữu cơ thứ nhất là DMF, DMA, DME, DMSO, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

33. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 100 °C.

34. Phương pháp theo điểm 32, trong đó hợp chất có công thức (7-1) là (6-clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon, hợp chất có công thức B3 là 4-flophenol, bazơ ít nhất là 1,5 đương lượng của Cs_2CO_3 , dung môi là DMA, và hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

35. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho hợp chất có công thức (5-1):



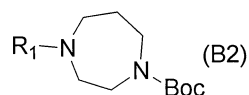
phản ứng với 6-clonicotinyllorua, với sự có mặt của bazơ thứ hai, trong dung môi hữu cơ thứ hai, để tạo thành hợp chất có công thức (7-1);

trong đó:

bazơ thứ hai là dung dịch nước NaOH, dung dịch nước KOH, Et_3N , hoặc iPr_2NEt ; và dung môi hữu cơ thứ hai là DCM, DCE, toluen, hoặc isopropyl axetat.

36. Phương pháp theo điểm 35, trong đó hợp chất có công thức (5-1) là 1-xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua, bazơ thứ hai là dung dịch nước NaOH 1N, dung môi hữu cơ thứ hai là isopropyl axetat, và hợp chất có công thức (7-1) là (6-clo-pyridin-3-yl)-(4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon.

37. Phương pháp theo điểm 35, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:
cho hợp chất có công thức B2:



phản ứng với axit, trong dung môi hữu cơ thứ ba để tạo thành muối amin có công thức (5-1);

trong đó:

axit là TFA hoặc HCl; và

dung môi hữu cơ thứ ba là DCM, dioxan, hoặc MeOH, hoặc hỗn hợp của chúng.

38. Phương pháp theo điểm 35, trong đó hợp chất có công thức B2 là tert-butyl este của axit 4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic, axit là HCl, dung môi hữu cơ thứ ba là dioxan, và hợp chất có công thức (5-1) là 1-xyclobutyl-[1,4]diazepan dihydroclorua.

39. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

cho tert-butylhomopiperazin-1-carboxylat phản ứng với hợp chất có công thức $R^1=O$ với sự có mặt của chất khử, trong dung môi hữu cơ thứ tư, để tạo thành hợp chất có công thức B2;

trong đó:

chất khử là $NaB(OAc)_3H$ hoặc $NaCNBH_3$; và

dung môi hữu cơ thứ tư là DCE, THF, EtOAc, etanol, hoặc metanol.

40. Phương pháp theo điểm 37, trong đó $R^1=O$ là xyclobutanon, chất khử ít nhất là 1,1 đương lượng $NaB(OAc)_3H$, dung môi hữu cơ thứ tư là dicloetan, và hợp chất có công thức B2 là tert-butyl este của axit 4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-carboxylic.

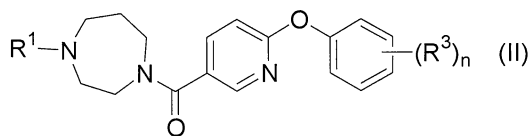
41. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với HCl trong dung môi hữu cơ thứ năm để tạo ra muối được dùng của hợp chất có công thức (II), trong đó dung môi hữu cơ thứ năm là etanol, metanol, isopropanol, EtOAc, hoặc hỗn hợp etanol/ Et_2O .

42. Phương pháp theo điểm 39, trong đó phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng khoảng 0,95 đương lượng HCl.

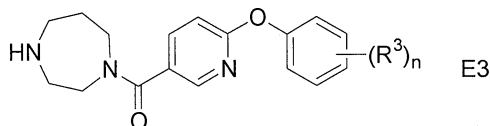
43. Phương pháp theo điểm 39, trong đó hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon, và muối được dùng có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat.

44. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng, phương pháp này bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức E3:



phản ứng với hợp chất có công thức $\text{R}^1=\text{O}$ với sự có mặt của chất khử, trong dung môi thứ sáu, ở nhiệt độ khoảng 0°C đến 40°C , để tạo thành hợp chất có công thức (II);

trong đó:

R^1 là $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc xycloalkyl một vòng no;

mỗi phân tử thế R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{SC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}^d\text{R}^e$, và $-\text{NO}_2$;

trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là $-\text{H}$ hoặc $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

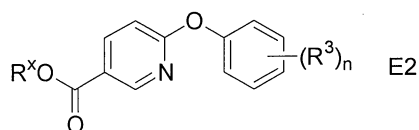
chất khử là $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ hoặc NaCNBH_3 ; và

dung môi hữu cơ thứ sáu là DCE, THF, EtOAc, etanol, hoặc metanol.

45. Phương pháp theo điểm 44, trong đó hợp chất có công thức E3 là (1,4-diazepan-1-yl)-(6-(4-flophenoxy)pyridin-3-yl)metanon, $\text{R}^1=\text{O}$ là xyclobutanon, chất khử là $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, dung môi hữu cơ thứ sáu là EtOAc, và hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

46. Phương pháp theo điểm 44, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức E2:



phản ứng với homopiperazin với sự có mặt của chất phản ứng hữu cơ kim loại, trong dung môi hữu cơ không proton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C và 30°C, để tạo thành hợp chất có công thức E3;

trong đó R^X là metyl hoặc etyl.

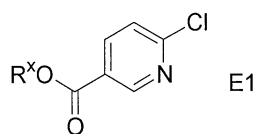
47. Phương pháp theo điểm 46, trong đó chất phản ứng hữu cơ kim loại là $R^Y\text{MgBr}$, $R^Y\text{MgCl}$, hoặc $R^Y\text{Li}$, trong đó R^Y là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, hoặc hexyl.

48. Phương pháp theo điểm 46, trong đó dung môi hữu cơ không proton là THF, Et_2O , MTBE, hoặc 2-metyl-THF.

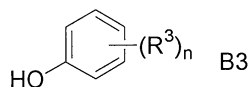
49. Phương pháp theo điểm 46, trong đó hợp chất có công thức E2 là etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat, chất phản ứng hữu cơ kim loại là hexylliti, dung môi hữu cơ không proton là THF, và hợp chất có công thức E3 là [1,4]diazepan-1-yl-[6-(4-flophenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

50. Phương pháp theo điểm 44, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

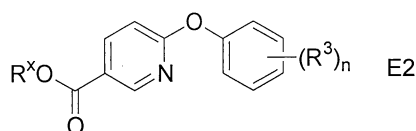
cho hợp chất có công thức E1:



phản ứng với hợp chất có công thức B3:



với sự có mặt của bazơ, trong dung môi hữu cơ phân cực, không proton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng nhiệt độ trong phòng và 80°C, để tạo thành hợp chất có công thức E2:



trong đó:

R^X là metyl hoặc etyl; và

bazơ là Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , hoặc KOH .

51. Phương pháp theo điểm 50, trong đó dung môi phân cực, không proton là DMF, DMA, DMSO, hoặc axetonitril.

52. Phương pháp theo điểm 50, trong đó hợp chất có công thức E1 là etyl 6-clonicotinat, hợp chất có công thức B3 là 4-flophenol, bazơ là Cs_2CO_3 , dung môi hữu cơ phân cực, không proton là DMF, và hợp chất có công thức E2 là etyl 6-(4-flophenoxy)nicotinat.

53. Phương pháp theo điểm 44, trong đó phương pháp này còn bao gồm các bước:

- a) pha loãng dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong EtOAc với etanol; và
- b) xử lý dung dịch tạo thành với dung dịch HCl đậm đặc để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức (II).

54. Phương pháp theo điểm 53, trong đó hydroclorua monohydrat được tạo thành.

55. Phương pháp theo điểm 53, trong đó dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong EtOAc thu được từ phản ứng của hợp chất có công thức E3 với hợp chất có công thức $\text{R}^1=\text{O}$.

56. Phương pháp theo điểm 53, trong đó hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon.

57. Phương pháp theo điểm 53, trong đó muối được dùng của hợp chất có công thức (II) là (4-xyclobutyl-[1,4]diazepan-1-yl)-[6-(4-flo-phenoxy)-pyridin-3-yl]-metanon hydroclorua monohydrat.