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

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

(11) **1-0028949**

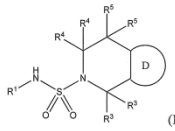
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2017-03790
(22) 02/03/2016
(86) PCT/US2016/020403 02/03/2016
(87) WO 2016/141035 09/09/2016
(30) 62/127,206 02/03/2015 US
(45) 25/07/2021 400
(43) 25/05/2018 362A
(73) Amgen Inc. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America
(72) WEISS, Matthew (US); MILGRAM, Benjamin C. (US); DINEEN, Thomas (US); STELLWAGEN, John (US); GUZMAN-PEREZ, Angel (US); BOEZIO, Alessandro (US); MARX, Isaac E. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

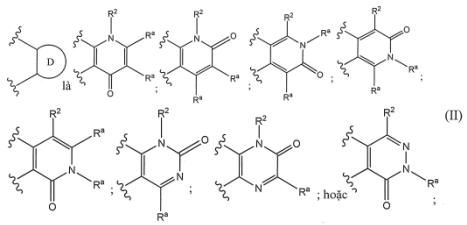
(54) HỢP CHẤT KETON SULFONAMIT HAI VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ CHỨNG ĐAU, HO HOẶC NGỨA

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I);

trong đó nhóm:



là ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; hoặc ;

(II)

trong đó các biến là như được xác định trong phần mô tả, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của chúng, hoặc một hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, mà là các chất ức chế của các kênh natri hoạt động theo điện áp, đặc biệt là Nav 1.7. Các hợp chất này là hữu ích cho việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng quá trình ức chế các kênh natri như các rối loạn đau, ho, hoặc ngứa. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế này đề xuất các hợp chất là các chất ức chế các kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp (Nav), đặc biệt là Nav 1.7, và hữu ích cho việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng quá trình ức chế các kênh natri như các rối loạn đau. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Một báo cáo năm 2011 của viện y học ước tính rằng 100 triệu người trưởng thành ở Mỹ, khoảng 30% dân số, bị đau mạn tính (*C & E News*, Bethany Halford, "Changing the Channel", được xuất bản 3-24). Đau mạn tính theo định nghĩa liên quan đến hiện tượng tăng vọt điện năng bất thường của tế bào thần kinh trong các con đường đau: các tế bào thần kinh cảm giác ngoại vi, các tế bào thần kinh tủy sống, các tế bào thần kinh trong vùng tập trung cảm giác đau của não bộ (ví dụ như vùng vỏ não cảm giác xúc giác, vỏ não thùy đảo, vùng vỏ não trước hình vòng cung) và/hoặc các tế bào thần kinh trong cuống não. Mặc dù hiện tượng phóng điện của các tế bào thần kinh này được điều biến và chi phối bởi nhiều thụ thể, enzym và yếu tố tăng trưởng khác nhau, trong hầu hết các tế bào thần kinh, điện áp biến đổi tăng lên nhanh chóng được tạo ra bởi việc các ion natri đi vào thông qua các kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp (Hille B, Ion Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, xuất bản lần thứ ba, 2001). Có chín dạng đồng đẳng khác nhau của kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp (Nav 1.1-Nav 1.9), và chúng có mẫu hình biểu hiện riêng biệt trong mô bao gồm cả các tế bào thần kinh và cơ tim và cơ xương (Goldin, A. L, "Resurgence of sodium channel research", *Ann Rev Physiol* 63: 871-894, 2001; Wood, J.N. và, Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" *Curr. Top Med. Chem.* 5: 529-537, 2005).

Nav1.1 và Nav1.2 được biểu hiện ở mức cao trong não (Raymond, C.K., et al., J. Biol.Chem. (2004) 279 (44): 46234-41) và là sống còn đối với chức năng não bình thường. Một số dạng mất chức năng do đột biến Nav 1.1 ở người, đã dẫn đến bệnh động kinh, có thể là vì những kênh này được biểu hiện trong các tế bào thần kinh ức chế (Yu, F.H., et al.,

Nat. Neuroscience (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1.1 cũng được biểu hiện trong hệ thần kinh ngoại vi và sự ức chế Nav1.1 ở ngoại vi có thể giúp giảm đau. Do đó, trong khi việc ức chế Nav1.1 có thể đem lại cách sử dụng để điều trị đau, thì việc ức chế này cũng có thể là không mong muốn vì nó dẫn đến chứng lo lắng và phấn khích quá mức. Nav1.3 được biểu hiện chủ yếu trong hệ thống thần kinh trung ương của thai nhi, và đã phát hiện thấy mức biểu hiện được điều hòa tăng sau khi bị tổn thương thần kinh ở chuột (Hains, BD, et al., J. Neuroscience (2030) 23 (26): 8881-8892). Nav1.4 chủ yếu được biểu hiện trong cơ xương. Các đột biến về gen và sản phẩm của nó có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng cơ, bao gồm bệnh bại liệt (Tamaoka A., Internal Medicine (2003), (9):769-770). Nav1.5 được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào cơ tim, bao gồm tâm nhĩ, tâm thất, nút xoang, nút tâm nhĩ-thất và các sợi Purkinje ở tim. Sự tăng nhanh của điện thế hoạt động ở tim và sự điều chỉnh xung nhanh qua mô tim là do việc mở kênh Nav1.5. Các đột biến của kênh Nav1.5 đã dẫn đến các hội chứng loạn nhịp, bao gồm kéo dài QTc, hội chứng Brugada (Brugada syndrome-BS), hội chứng đột tử bất ngờ ban đêm (sudden unexpected nocturnal death sybdrome-SUNDS) và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (sudden infant death syndrome-SIDS) (Liu, H., et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-179). Nav1.6 là kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp được phân bố rộng rãi được biểu hiện ở khắp hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Nav1.8 được biểu hiện chủ yếu ở hạch cảm giác của hệ thần kinh ngoại vi, ví dụ như các hạch rễ lưng. Không có đột biến Nav1.8 được nhận diện nào mà gây ra phản ứng đau khác nhau ở người. Nav1.8 khác với hầu hết các kiểu tương đương Nav tế bào thần kinh ở chỗ nó không nhạy cảm với sự ức chế bởi tetrodotoxin. Nav1.9, tương tự như Nav1.8, cũng là một kênh natri không nhạy cảm với tetrodotoxin được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào thần kinh hạch rễ lưng (Dib-Hajj, SD, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95 (15): 8963-8968).

Bằng chứng gần đây từ một số nghiên cứu di truyền độc lập đã chỉ ra rằng kênh ion natri có cổng hoạt động theo điện áp nhạy cảm với tetrodotoxin Nav 1.7 (SCN9A) là cần thiết để cảm nhận đau. Các dạng di truyền hiếm gặp của đau mạn tính trầm trọng, chứng đau sưng đỏ đầu chi nguyên phát và rối loạn đau kịch phát, là kết quả của các đột biến làm tăng hoạt tính của Nav 1.7 (Fertleman C. R., Baker M. D., Parker K. A., Moffatt S., et al., "SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes", *Neuron* 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, et al., "Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with

primary erythermalgia", J. Med. Genet. 41:171-174, 2004; Drenth J. P. H., te Morsche R. H. M., Guillet G., Taieb A., et al., "SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels", *J Invest Dermatol* 124:1333-1338). Ngược lại, hai nghiên cứu lâm sàng tách biệt đã xác định rằng nguyên nhân gốc rễ của rối loạn di truyền Vô cảm Bẩm sinh đối với Đau đớn (Congenital Indifference to Pain-CIP) là mất chức năng của Nav 1.7 thông qua các đột biến cắt cụt protein và phá hủy chức năng (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A. K., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain", *Nature* 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations", *Clin Genet* 71:311-319, 2007). Rối loạn này được di truyền theo phương thức lặn theo thuyết của Mendel với độ xâm nhập 100%. Kiểu hình gắn liền với CIP là cực đoan: các cá thể bị ảnh hưởng được báo cáo là bị bỏng, sinh con, bị viêm ruột thừa và gãy xương nhưng không đau, cũng như không nhạy cảm với các số đo lâm sàng của đau như căng gân hoặc kim châm. Tuy nhiên, chức năng cảm giác, vận động, tự chủ, và các chức năng đo được khác là bình thường, mà chỉ có sự bất thường được báo cáo là chứng mất khứu giác (không có khả năng ngửi mùi). Các nghiên cứu này chỉ ra rằng trong số nhiều mục tiêu có thể có trong con đường đau này, Nav 1.7 chi phối một hoặc nhiều điểm kiểm soát quan trọng đối với thụ cảm đau.

Các thuốc ức chế kênh natri không chọn lọc như lidocain, mexiletin, và carbamazepin cho thấy độ hiệu nghiệm lâm sàng đối với đau mạn tính, bao gồm đau thần kinh, nhưng chúng bị giới hạn về liều lượng và cách sử dụng, chắc chắn là do các tác động đối với các kênh natri bên ngoài con đường đau. Lidocain là một chất mà bác sĩ gây tê tại chỗ sử dụng cho tiểu phẫu. Novocain chính yếu dùng cho phòng răng cũng vậy. Nhưng, các hợp chất này không phân biệt giữa các kiểu phụ kênh natri khác nhau, khiến chúng không thích hợp để sử dụng làm các thuốc giảm đau toàn thân. Glenn F. King, giáo sư tại Đại học Queensland của Úc, người nghiên cứu các nọc độc có tác dụng phong bế các kênh ion, nói: "Nếu bạn cho một loại thuốc phong bế Nav1.7 nhưng cũng phong bế Nav1.5, bệnh nhân sẽ chết vì suy tim". "Đó sẽ là một cái chết hoàn toàn không đau đớn, tuy nhiên bệnh nhân sẽ chết". Do đó, điều mong muốn là có sự chọn lọc đối với Nav1.7, đặc biệt là so với Nav1.5. Các nhà nghiên cứu đã nỗ lực để tìm ra một phân tử ức chế hoặc phong bế hoạt tính của chỉ riêng Nav1.7 mà thôi. Để giải quyết vấn đề này, sự nhận diện, từng vị trí, từng

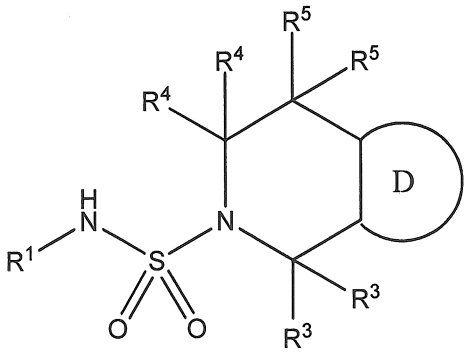
chức năng và/hoặc các cấu trúc bậc ba của từng kiểu phụ của các protein kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp chưa được biết hoặc chưa được hiểu hoàn toàn.

Do đó, một số nhà nghiên cứu đang cố gắng nhận diện các chất ức chế phân tử nhỏ đối với Nav1.7. Ví dụ, Chafeev et al bộc lộ hợp chất spiro-oxindol để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh qua trung gian kênh natri, chẳng hạn như đau, trong Patent Mỹ số. 8.101.647. Các Công bố đơn Quốc tế số WO 2013/134518 và WO 2014/201206 bộc lộ các dẫn xuất sulfonamit khác với các dẫn xuất sulfonamit theo sáng chế này. Do đó, có nhu cầu nhận diện các chất ức chế Nav1.7 chọn lọc so với ít nhất Nav1.5 để điều trị đau. Sáng chế này đề xuất các hợp chất là các chất ức chế chọn lọc đối với Nav 1.7. so với ít nhất Nav1.5.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

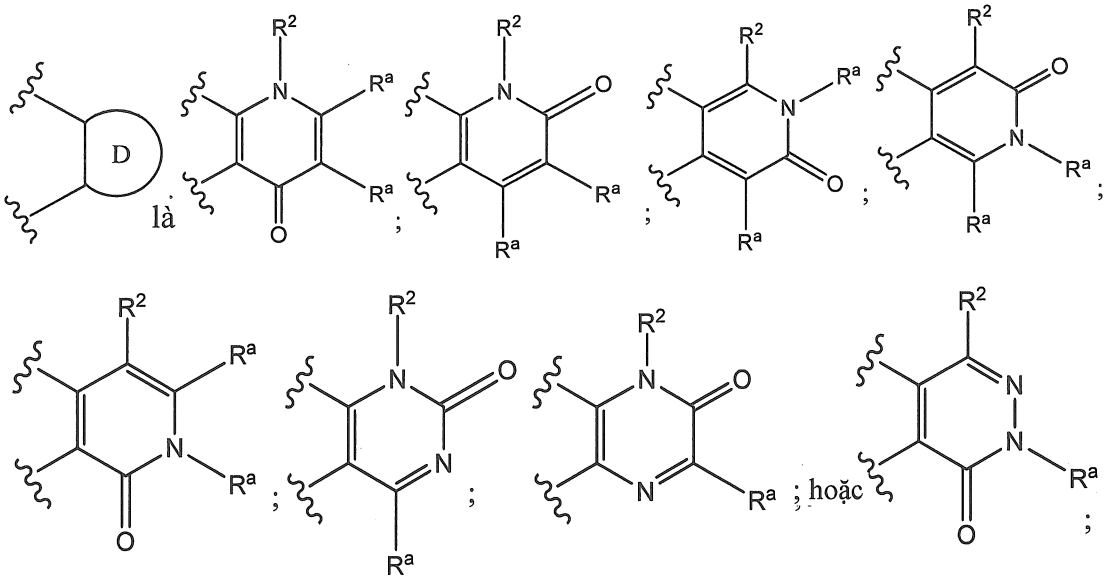
Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất là các chất ức chế các kênh natri có cổng hoạt động theo điện áp (Nav), đặc biệt là Nav 1.7, và hữu ích cho việc điều trị các bệnh có thể điều trị được bằng quá trình ức chế các kênh natri như các rối loạn đau. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế này.

Theo phương án 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng,




I;

trong đó nhóm:



$R^1$ là aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -C(=O)O$R^a$, hoặc -$(CR^bR^b)_nNR^aR^a$;

$R^2$ là $C_{1-6}$alkyl, hoặc aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bởi từ 1 đến 5 phần tử thế $R^6$ độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_mA$, -$C_{2-6}$alkenyl-A, -$C_{2-6}$alkynyl-A, hoặc -$O(CR^bR^b)_m$-A;

$R^3$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

$R^4$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

$R^5$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

A là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 9 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc

4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ halo, $-NR^aR^a$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-(CR^bR^b)_mOH$, hydroxy$C_{1-6}$alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, -CN, $-C(=O)NR^aR^a$, $-O-(CR^bR^b)_mB$ hoặc $-(CR^bR^b)_mB$;

B là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^8$ độc lập được chọn từ halo, $-NR^aR^a$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, hydroxy$C_{1-6}$alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, -CN hoặc $-C(=O)NR^aR^a$;

mỗi nhóm $R^a$ độc lập là H, halo, -CN, $-NR^cR^c$, -OH, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$haloalkyl, $-OC_{1-6}$haloalkyl, hoặc $-OC_{1-6}$alkyl;

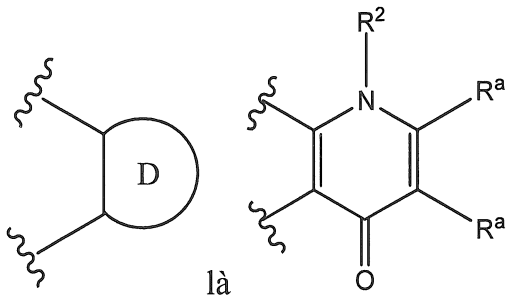
mỗi nhóm $R^b$ độc lập là H, halo, -CN, $-NR^cR^c$, -OH, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$haloalkyl, $-OC_{1-6}$haloalkyl, hoặc $-OC_{1-6}$alkyl;

mỗi nhóm $R^c$ độc lập là H hoặc $-C_{1-6}$alkyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

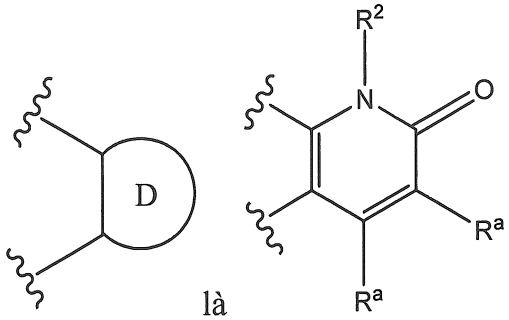
mỗi m độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo phương án 1a, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-a, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



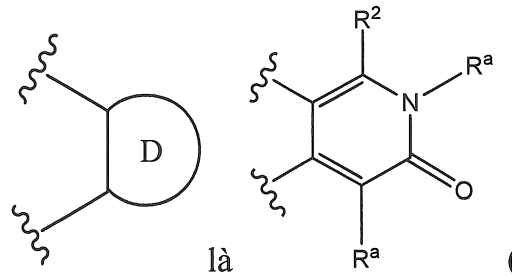

là (I-a).

Theo phương án 1b, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-b, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



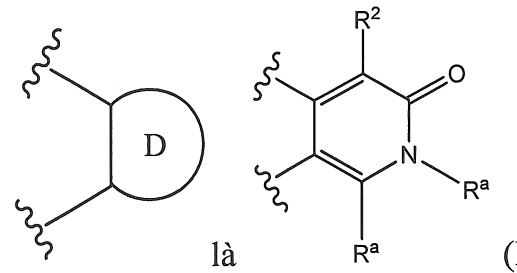

là (I-b).

Theo phương án 1c, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-c, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



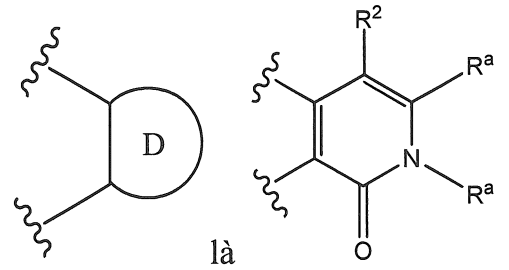

là (I-c).

Theo phương án 1d, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-d, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



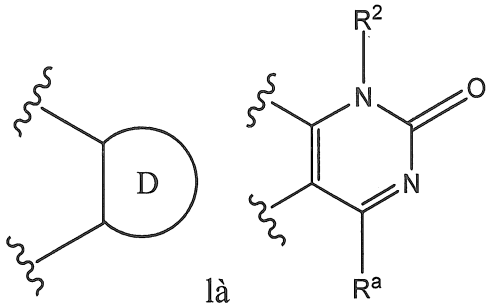

là (I-d).

Theo phương án 1e, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-e, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



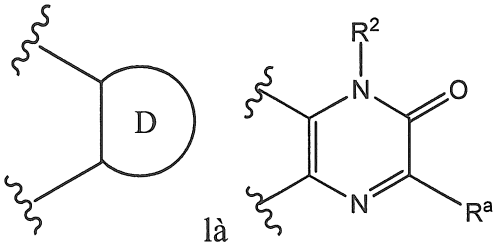

là (I-e).

Theo phương án 1f, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-f, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



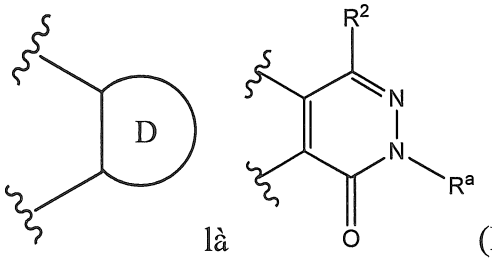
là (I-f).

Theo phương án 1g, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-g, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



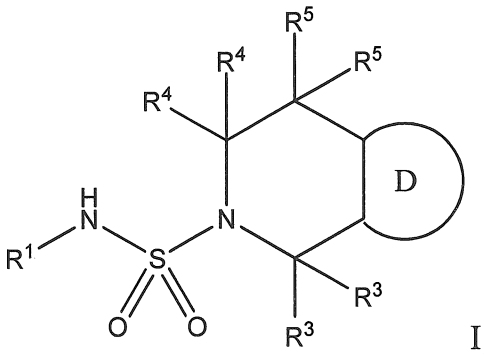
là (I-g).

Theo phương án 1h, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)-h, đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:



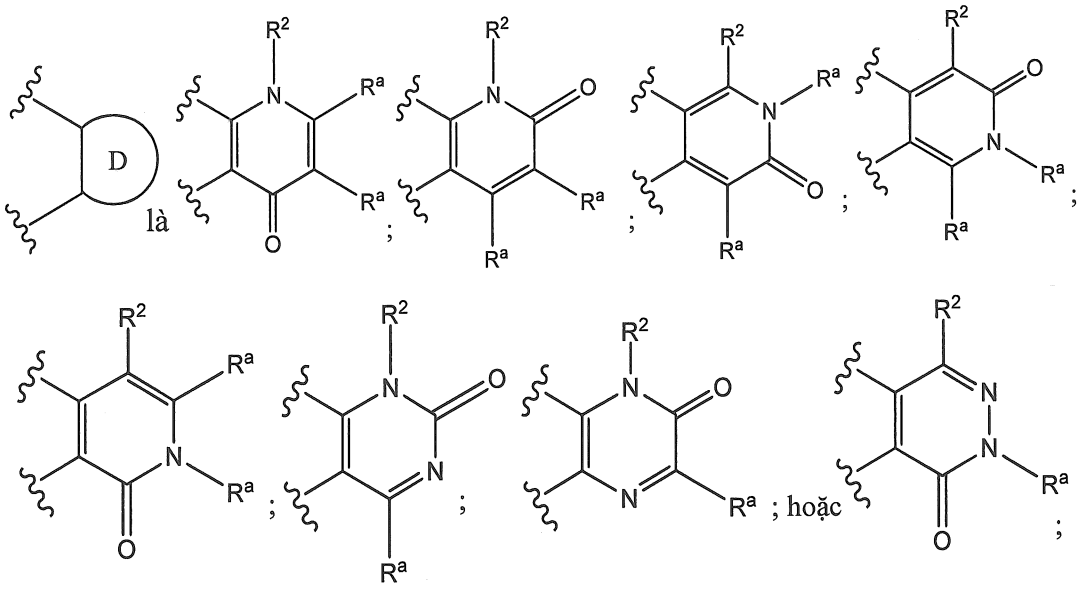
là (I-h).

Theo phương án 1i, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:



I;

trong đó nhóm:



$R^1$ là aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -C(=O)$OR^a$, hoặc -$(CR^bR^b)_nNR^aR^a$;

$R^2$ là $C_{1-6}$alkyl, hoặc aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 5 phần tử thế $R^6$ độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_mA$, -$C_{2-6}$alkenyl-A, -$C_{2-6}$alkynyl-A, hoặc -$O(CR^bR^b)_m$-A;

Mỗi nhóm $R^3$, $R^4$, và $R^5$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

A là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 9 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ halo, -$NR^aR^a$, -$C_{1-6}$alkyl, -O-$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_m$OH,

hydroxy$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -CN, -C(=O)$NR^aR^a$, -O-$(CR^bR^b)_mB$ hoặc -$(CR^bR^b)_mB$;

B là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^8$ độc lập được chọn từ halo, -$NR^aR^a$, -$C_{1-6}$alkyl, -O$C_{1-6}$alkyl, hydroxy$C_{1-6}$alkyl, -$CF_3$, -$CHF_2$, -$CH_2F$, -$OCF_3$, -$OCHF_2$, -$OCH_2F$, -CN hoặc -C(=O)$NR^aR^a$;

mỗi nhóm $R^a$ và $R^b$ độc lập là H, halo, -CN, -$NR^cR^c$, -OH, -$C_{1-6}$alkyl, -$C_{1-6}$haloalkyl, -O$C_{1-6}$haloalkyl, hoặc -O$C_{1-6}$alkyl;

mỗi nhóm $R^c$ độc lập là H hoặc -$C_{1-6}$alkyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

mỗi m độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo phương án 2, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm $R^2$ là nhóm aryl có 6 cạnh hoặc nhóm heteroaryl có 6 cạnh.

Theo phương án 2a, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm $R^2$ là phenyl.

Theo phương án 2b, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm $R^2$ là pyridinyl.

Theo phương án 3, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm $R^2$ được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế $R^6$ độc lập được chọn từ -O$C_{1-6}$alkyl, halo, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_m$-A, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.

Theo phương án 3a, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 3, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó trong nhóm $R^6$ -$(CR^bR^b)_m$-A nêu trên, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó vòng này được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ cloro, flo, metyl, metoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, hoặc -CN; mỗi nhóm $R^b$ độc lập là H hoặc $-C_{1-6}$alkyl; và m là 0 hoặc 1.

Theo phương án 3b, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 3, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó trong nhóm $R^6$ $-C_{2-6}$alkynyl-A nêu trên, A là vòng $C_{3-8}$xycloalkyl, như vòng xyclopentyl hoặc xyclohexyl, được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ được chọn từ cloro, flo, metyl, metoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, hoặc -CN.

Theo phương án 3c, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 3, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó trong nhóm $R^6$ -$(CR^bR^b)_m$-A nêu trên, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó vòng này được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ cloro, flo, metyl, metoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, hoặc -CN; mỗi nhóm $R^b$ độc lập là H hoặc $-C_{1-6}$alkyl; và m là 0 hoặc 1.

Theo phương án 4, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^2$ là vòng phenyl hoặc pyridinyl được thế bởi 3 phần tử thế $R^6$ bao gồm:

(a) *ortho* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ metyl, metoxy hoặc etoxy;

(b) *meta* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ metyl, F, hoặc Cl; và

(c) *para* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ vòng phenyl hoặc pyridyl được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ được chọn từ F, Cl, metyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, hoặc -CN.

Theo phương án 4a, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 4, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc

hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^6$ *ortho* nêu trên trên vòng D là metoxy.

Theo phương án 4b, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 4, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^6$ *meta* nêu trên trên vòng D là F hoặc Cl.

Theo phương án 4c, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 4, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^6$ *para* nêu trên trên vòng D là phenyl được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế $R^7$ được chọn từ F, Cl, metyl, xyclopropyl, metoxy, hoặc $-CF_3$.

Theo phương án 4d, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^2$ là vòng phenyl hoặc pyridinyl được thế bởi 3 phần tử thế $R^6$ bao gồm:

(a) *ortho* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ metyl, metoxy hoặc etoxy;

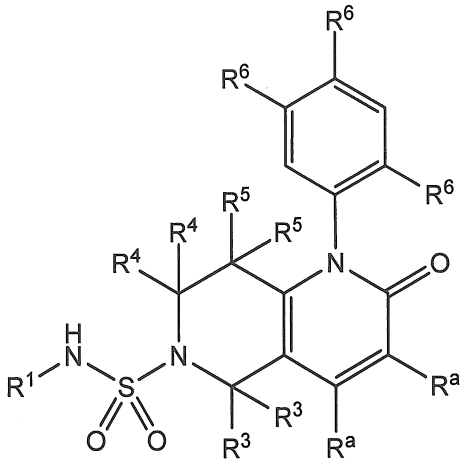
(b) *meta* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ không có mặt, metyl, F, hoặc Cl; và

(c) *para* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ halo, vòng phenyl, hoặc vòng pyridyl;

trong đó mỗi vòng trong số các vòng phenyl hoặc pyridyl này được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ được chọn từ F, Cl, metyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, hoặc -CN.

Theo phương án 5, sáng chế đề xuất các hợp chất theo các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^2$ là vòng phenyl.

Theo phương án 5a, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 5, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất công thức (I) có công thức:



(I-5b).

Theo phương án 5b, sáng chế đề xuất các hợp chất theo các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^2$ là vòng pyridinyl.

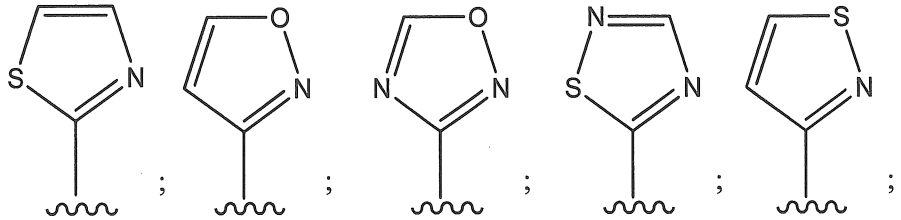
Theo phương án 6, sáng chế đề xuất các hợp chất theo các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, 5, 5a-5b, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm $R^3$, $R^4$, và $R^5$ độc lập được chọn từ H hoặc metyl.

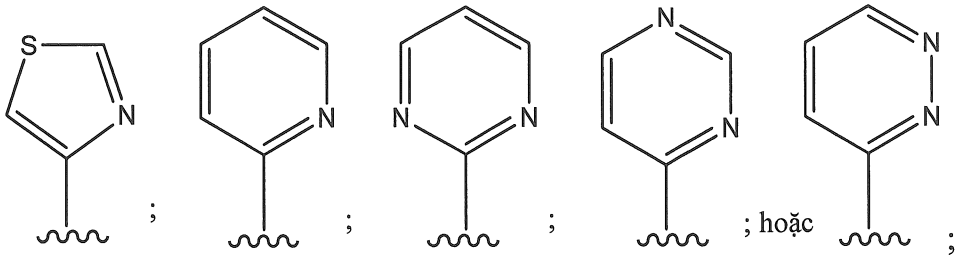
Theo phương án 7, sáng chế đề xuất các hợp chất theo các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 3a-3c, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh.

Theo phương án 7a, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ nêu trên là vòng isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7b, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc

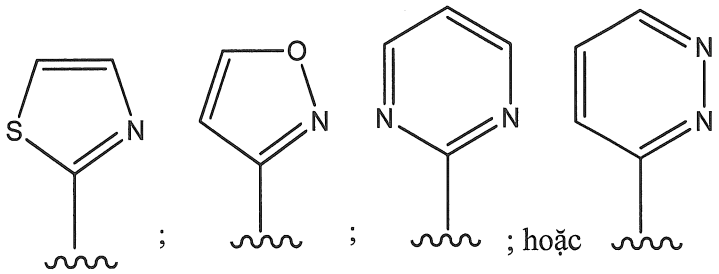
hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ nêu trên là:

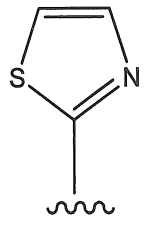

; ; ; ; ;


; ; ; ; hoặc ;

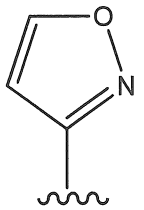
trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bởi 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

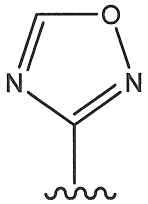
Theo phương án 7c, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ nêu trên là:

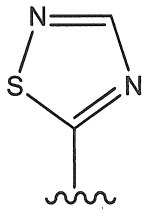

; ; ; hoặc không được thế.

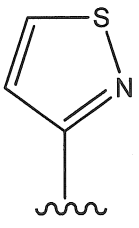
Theo phương án 7d, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7e, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc

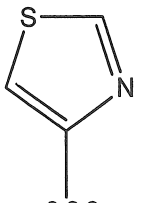
hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

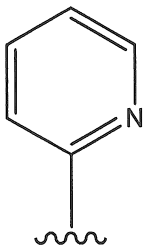
Theo phương án 7f, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

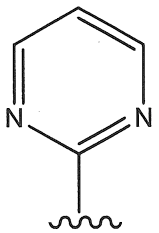
Theo phương án 7g, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

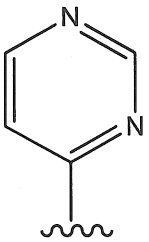
Theo phương án 7h, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7i, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn

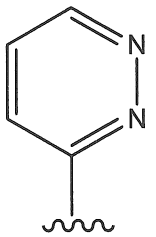
hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7j, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7k, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7l, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 7m, sáng chế đề xuất các hợp chất theo phương án 7, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc

hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó $R^1$ là  không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

Theo phương án 8, sáng chế đề xuất hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được chọn từ:

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-4-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-4-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-4-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-(5R)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-(5R)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-(5R)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-(5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-(5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-(5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-(7S)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-(7S)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-(7S)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-(7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-(7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-(7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-3'-xyano-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-3'-xyano-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-3'-xyano-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2,3'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2,3'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2,3'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-2,2'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,2'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2,2'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4-(5-clo-6-metoxy-3-pyridinyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4-(5-clo-6-metoxy-3-pyridinyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4-(5-clo-6-metoxy-3-pyridinyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-clo-3',4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-clo-3',4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-clo-3',4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

M-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(5'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(5'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-4',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-(diflometyl)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-(diflometyl)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-(diflometyl)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-2',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-2',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-2',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(5-flo-2-metoxy-4-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-4',5-dimetoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-4',5-dimetoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-4',5-dimetoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-(diflometyl)-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-(diflometyl)-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-(diflometyl)-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-(diflometyl)-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-(diflometyl)-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-(diflometyl)-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-(diflometyl)-2,4',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-(diflometyl)-2,4',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-(diflometyl)-2,4',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4'-(diflometyl)-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4'-(diflometyl)-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(4'-(diflometyl)-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-flo-3',5,5'-trimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-3',5,5'-trimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-flo-3',5,5'-trimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

M-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

*(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit;

P-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit; và

M-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit.

Theo phương án 9, sáng chế đề xuất hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được chọn từ:

P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

*Rac*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

P-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit; và

P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit.

Theo phương án 9a, sáng chế đề xuất hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được chọn từ:

1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;
1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit; và
1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit.

Theo phương án 10, sáng chế đề xuất hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được trình bày trong các phương án 8 và 9-9a.

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất chất đồng phân cản quay P của từng hợp chất riêng lẻ, độc lập, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được trình bày trong các phương án 8 và 9-9a.

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất chất đồng phân cản quay M của từng hợp chất riêng lẻ, độc lập, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, được trình bày trong các phương án 8 và 9-9a.

Theo phương án 13, sáng chế đề xuất các dược phẩm bao gồm một hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, 7, 7a-7m, 8, 9-9a, 10, 11, 12, và tá dược dược dụng.

Theo phương án 14, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị chứng đau, ho, hoặc ngứa, các phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu trong điều trị một hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng, theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 1a-1i, 2, 2a-2b, 3, 4a-4d, 5, 5a-5b, 6, 7, 7a-7m, 8, 9-9a, 10, 11, 12, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 15, sáng chế mô tả các phương pháp theo phương án 14 trong đó chứng đau này được chọn từ đau mạn tính, đau cấp tính, đau thần kinh, đau liên quan đến viêm khớp dạng thấp, đau liên quan đến viêm xương khớp, đau liên quan đến ung thư, ung thư, hoặc đau liên quan đến bệnh tiểu đường.

Theo phương án 16, sáng chế mô tả các phương pháp theo phương án 30 trong đó chứng ho được chọn từ ho sau nhiễm virut, ho do nhiễm virut, hoặc ho do nhiễm virut cấp tính. Xem Dib-Hajj. et. al., "The $Na_V1.7$ sodium channel: from molecule to man", *Nature Reviews Neuroscience* (2013), 14, 49-62.

Theo phương án 17, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây. Theo một phương án thay thế, phương pháp nêu trên được mô tả trong bước bất kỳ của sơ đồ A bên dưới.

Theo phương án 18, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây. Theo mọc mô tả trên đây, hợp chất trung gian nêu trên được mô tả theo sơ đồ A dưới đây.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), xác định trên đây, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng. Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng. Sáng chế mô tả các hợp chất của sáng chế để sử dụng

trong các phương pháp điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh, như chứng đau, sử dụng các hợp chất có công thức (I), hợp chất, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ đại diện về các nhóm alkyl này bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, pentyl và hexyl. Các nhóm alkyl điển hình là các nhóm alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, mà các nhóm này thường được ký hiệu là $C_{1-8}$alkyl.

Thuật ngữ "halo$C_{1-6}$alkyl" dùng để chỉ chuỗi alkyl mạch thẳng hoặc nhánh có từ một đến sáu cacbon và được thế bởi một hoặc nhiều nhóm halo. Các ví dụ đại diện về các nhóm halo$C_{1-6}$alkyl này bao gồm metyl bromua (-$CH_2$Br), 2-floetyl, 3-cloropropyl, 2, 3-dicloropropyl (-$CH_2CH(Cl)CH_2Cl$), 3-iodoisopropyl, 4-flobutyl và các nhóm tương tự. Các nhóm alkyl điển hình là các nhóm alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, mà các nhóm này thường được ký hiệu là $C_{1-8}$alkyl.

Thuật ngữ "hydroxy$C_{1-6}$alkyl" dùng để chỉ chuỗi alkyl mạch thẳng hoặc nhánh có từ một đến sáu cacbon và được thế bởi một hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Các ví dụ đại diện về các nhóm hydroxy$C_{1-6}$alkyl này bao gồm hydroxymetyl (-$CH_2$OH), 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2, 3-dihydroxypropyl (-$CH_2CH(OH)CH_2OH$), 3-hydroxyisopropyl, 4-hydroxybutyl và các nhóm tương tự. Các nhóm alkyl điển hình là các nhóm alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, mà các nhóm này thường được ký hiệu là $C_{1-8}$alkyl.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl liên kết với một nguyên tử oxy. Các ví dụ đại diện về các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, tert-butoxy, propoxy và isobutoxy. Các nhóm alkoxy thông thường là $C_{1-8}$alkoxy.

Thuật ngữ "halogen" hoặc “halo” dùng để chỉ clo, flo, brom hoặc iốt.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ đại diện về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, allyl, butenyl và 4-metylbutenyl. Các nhóm alkenyl thông thường là $C_{2-8}$alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ đại diện về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl (propargyl) và butynyl. Các nhóm alkynyl thông thường là $C_{2-8}$ alkynyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ hydrocacbon không thơm, mạch vòng. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Các nhóm xycloalkyl thông thường là các nhóm $C_{3-8}$ xycloalkyl.

Thuật ngữ "perfloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro đã được thế bởi các nguyên tử flo. Các nhóm perfloalkyl thông thường là $C_{1-8}$perfloalkyl. Ví dụ về nhóm perfloalkyl thông thường là $-CF_3$.

Thuật ngữ "axyl" dùng để chỉ nhóm có nguồn gốc từ một axit hữu cơ bằng cách loại bỏ nhóm hydroxy (-OH). Ví dụ, nhóm axyl $CH_3C(=O)-$ được tạo ra bằng cách loại bỏ nhóm hydroxy khỏi $CH_3C(=O)OH$.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch vòng, thơm. Các ví dụ về các nhóm aryl gồm có phenyl và naphtyl. Các nhóm aryl thông thường là các vòng có sáu đến mười ba cạnh.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" được sử dụng ở đây để chỉ nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hydrocacbon mạch vòng, thơm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm aryl đã được thay thế bởi một nguyên tử khác loại. Nếu nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl gồm có pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, furyl, pyrazinyl, pyrolyl, indolyl, triazolyl, pyridazinyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, isothiazolyl và benzo[b]thienyl. Các nhóm heteroaryl thông thường là các vòng có từ năm đến mười ba cạnh mà chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các nhóm heteroaryl là các vòng có từ năm đến sáu cạnh mà chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại là đặc biệt phổ biến. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ nhóm xycloalkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bởi nguyên tử khác loại. Nếu nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl này bao gồm tetrahydrofuryl, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl và pyrolidinyl. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể cố một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không thơm. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl chứa các liên kết đôi gồm có dihydrofuran. Các nhóm heteroxycloalkyl thông thường là các vòng có từ ba đến mười cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các nhóm heteroxycloalkyl là các vòng có năm và sáu cạnh mà chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại là đặc biệt phổ biến.

Cũng cần lưu ý rằng các nhóm mạch vòng, tức là, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, có thể bao gồm nhiều hơn một vòng. Ví dụ, nhóm naphtyl là hệ hai vòng ngưng tụ. Sáng chế cũng dự định là bao gồm các nhóm vòng mà có các nguyên tử cầu nối, hoặc các nhóm vòng mà có định hướng spiro.

Các ví dụ đại diện về các nhân thơm có từ năm đến sáu cạnh, tùy ý có một hoặc hai nguyên tử khác loại, là phenyl, furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl.

Các ví dụ đại diện về các vòng có từ năm đến tám cạnh bão hòa một phần, bão hòa hoàn toàn hoặc hoàn toàn không bão hòa, tùy ý có từ một đến ba nguyên tử khác loại, là xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và phenyl. Các vòng năm cạnh được lấy làm ví dụ khác là furyl, thienyl, pyrolyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, pyrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadizaolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-trizaolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl, và 1,3-oxathiolyl.

Các vòng sáu cạnh được lấy làm ví dụ khác là 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-(3 oxathiazinyl, và 1,4,2-oxadiazinyl.

Các vòng bảy cạnh được lấy làm ví dụ khác là azepinyl, oxepinyl, thiepinyl và 1,2,4-triazepinyl.

Các vòng tám cạnh được lấy làm ví dụ khác là xyclooctyl, xycloоctenyl và xyclooctadienyl.

Các nhị vòng được lấy làm ví dụ bao gồm hai vòng có năm và/hoặc sáu cạnh bão hòa một phần, bão hòa hoàn toàn hoặc hoàn toàn không bão hòa ngưng tụ, tùy ý có từ một đến bốn nguyên tử khác loại, là indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, xyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl,

benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphtyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphtyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)pyridinyl, pyrido(3,2-b)pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl và 4H-1,4-benzoxazinyl.

Nhóm vòng có thể liên kết với nhóm khác theo nhiều hơn một cách. Nếu không có cách sắp xếp cụ thể nào được quy định, thì dự định là bao gồm tất cả các cách sắp xếp có thể. Ví dụ, thuật ngữ "pyridyl" bao gồm 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, và thuật ngữ "thienyl" bao gồm 2-, hoặc 3-thienyl.

Thuật ngữ "không được thế" dùng để chỉ nguyên tử hydro trên một phân tử hoặc nhóm. Thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ nguyên tử hydro đó trên một phân tử hoặc nhóm được thay bằng một nhóm hoặc nguyên tử. Phần tử thế tiêu biểu bao gồm: halogen, $C_{1-8}$alkyl, hydroxyl, $C_{1-8}$alkoxy, $-NR^xR^x$, nitro, xyano, halo hoặc perhalo$C_{1-8}$alkyl, $C_{2-8}$alkenyl, $C_{2-8}$alkynyl, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, trong đó mỗi nhóm $R^x$ độc lập là hydro hoặc $C_1$-$C_8$ alkyl. Cần lưu ý là khi phần tử thế là $-NR^xR^x$, nhóm $R^x$ có thể cùng với nguyên tử nitơ để tạo thành một vòng.

Thuật ngữ "oxo", khi được sử dụng làm phần tử thế, dùng để chỉ nhóm =O, mà thường được gắn vào nguyên tử cacbon.

Nhóm hoặc nguyên tử mà thay thế nguyên tử hydro cũng được gọi là phần tử thế.

Bất kỳ phân tử hoặc nhóm đặc biệt nào có thể có một hoặc nhiều phần tử thế phụ thuộc vào số nguyên tử hydro có thể được thay thế.

Ký hiệu "–" đại diện cho liên kết cộng hóa trị và cũng có thể được sử dụng trong một gốc để chỉ ra điểm gắn với một nhóm khác. Trong các cấu trúc hóa học, ký hiệu này thường được sử dụng để đại diện cho nhóm metyl trong phân tử.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất mà cải thiện, làm suy yếu hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của một trong số nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc là một phần của chế phẩm hoặc dạng chế phẩm dược dụng. Ngoài ra, các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được sử

dụng cùng một lúc, ví dụ như bằng cách tiêm bolus (tiêm truyền tĩnh mạch nhanh), nhiều lần, chẳng hạn như bằng một loạt viên nén, hoặc được cấp về cơ bản là đồng nhất trong một khoảng thời gian, ví dụ như bằng cách sử dụng phương pháp phân phối qua da. Cũng lưu ý rằng liều của hợp chất này có thể thay đổi theo thời gian.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế này, hoặc với các hợp chất có dược tính khác. Các hợp chất dược tính khác có thể được dự định để điều trị cùng một bệnh hoặc tình trạng như các hợp chất theo sáng chế hoặc bệnh hoặc tình trạng khác. Nếu bệnh nhân sẽ tiếp nhận hoặc đang tiếp nhận nhiều hợp chất dược tính, thì các hợp chất này có thể được dùng một cách đồng thời hoặc liên tiếp. Ví dụ, trong trường hợp các viên nén, các hợp chất hoạt tính này có thể được tìm thấy trong một viên nén hoặc các viên nén tách biệt, mà có thể được dùng cùng lúc hoặc liên tiếp theo thứ tự bất kỳ. Ngoài ra, cần phải thấy rằng các chế phẩm này có thể ở các dạng khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có thể được phân phối bằng viên nén, trong khi hợp chất khác được cho dùng bằng cách tiêm hoặc bằng cách uống như xi-rô. Tất cả các dạng kết hợp, phương pháp phân phối và trình tự cho dùng được dự liệu bởi sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng do Nav 1.7 làm trung gian, ví dụ như đau, ho hoặc ngứa mạn tính. Đau thường được chia thành các loại chính: đau mạn tính và đau cấp tính dựa trên khoảng thời gian đau. Thông thường, đau mạn tính kéo dài hơn 3 tháng. Các ví dụ về chứng đau mạn tính bao gồm đau gắn liền với viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh rễ tủy thắt lưng xương cùng (lumbosacral radiculopathy) hoặc ung thư. Đau mạn tính cũng bao gồm đau tự phát, là đau mà không nhận diện được nguyên nhân. Một ví dụ về chứng đau tự phát là đau do xơ cơ.

Một loại đau khác là đau thụ cảm. Đau thụ cảm là do sự kích thích các sợi thần kinh ngoại vi để đáp ứng với các sự biến có hại cao như kích thích nhiệt, cơ học hoặc kích thích hóa học.

Một loại đau khác nữa là đau thần kinh. Đau thần kinh là đau gây ra bởi tổn thương hoặc bệnh ảnh hưởng đến một phần của hệ thần kinh. Đau ảo chi là một loại đau thần kinh. Trong đau ảo chi, cơ thể phát hiện ra đau từ một bộ phận cơ thể không còn tồn tại. Ví dụ, một người đã bị cắt cụt chân có thể cảm thấy đau chân ngay cả khi không còn chân nữa.

Theo một ví dụ, các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối dược dụng của nó có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh, trong đó bệnh này là đau mạn tính. Theo một khía cạnh khác, đau mạn tính gắn liền với, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau dây thần kinh sau khi bị bệnh ecpet (bệnh zona), viêm khớp dạng thấp, viêm khớp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, hội chứng đau theo vùng phức tạp (complex regional pain syndrome-CRPS), ung thư hoặc đau do hóa trị liệu, đau lưng mạn tính, đau ảo chi, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do HIV, rối loạn nhức đầu từng đợt, đau nửa đầu, đau sưng đỏ đầu chi nguyên phát, và rối loạn đau kịch phát. Các chỉ định khác đối với các chất ức chế Nav 1.7 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trầm cảm (Morinville et al., *J Comp Neurol.*, 504: 680-689 (2007)), rối loạn lưỡng cực và các rối loạn CNS khác (Ettinger and Argoff, *Neurotherapeutics*, 4:75-83 (2007)), bệnh động kinh: cùng tài liệu, và Gonzalez, Termin, Wilson, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 29:168-192 (2006), đa xơ cứng (Waxman, *Nature Neurosci.* 7: 932-941 (2006)), bệnh Parkinson (Do and Bean, *Neuron* 39: 109-120 (2003); Puopolo et al., *J. Neurosci.* 27: 645-656 (2007), hội chứng chân không yên, mất điều hòa, run, yếu cơ, rối loạn trương lực, bệnh uốn ván (Hamann M., Et. Al, *Exp. Neurol.* 184 (2): 830-838, 2003), lo lắng, trầm cảm: McKinney B. C, et. al., *Genes Brain Behav.* 7 (6): 629-638, 2008), học tập và ghi nhớ, nhận thức (Woodruff-Pak D.S., et. al., *Behav. Neurosci.* 120 (2): 229-240, 2006), rối loạn nhịp và rung tim, co tim, suy tim sung huyết, hội chứng nút xoang bệnh lý (Haufe V., et. al., *J. Mol. Cell Cardiol.* 42 (3): 469-477, 2007), tâm thần phân liệt, bảo vệ dây thần kinh sau đột quỵ, lạm dụng thuốc gây nghiện và rượu (Johannessen L.C., *CNS Drugs* 22 (1) 27-47, 2008), bệnh Alzheimer (Kim D.Y., et. al., *Nat. Cell. Biol.* 9 (7): 755-764, 2007) và ung thư (Gillet L., et. al., *J Biol Chem* 2009, Jan 28 (epub)).

Sáng chế còn mô tả các hợp chất của sáng chế có thể được dùng để điều trị đau thần kinh và viêm cấp và/hoặc mạn tính, đau răng, nhức đầu nói chung, đau nửa đầu, nhức đầu từng đợt, hội chứng không mạch máu và mạch hỗn hợp, đau đầu căng thẳng, viêm nói chung, viêm khớp, bệnh thấp khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, các rối loạn viêm ruột, các rối loạn viêm mắt, các rối loạn bàng quang không ổn định hoặc viêm, bệnh vẩy nến, bệnh về da với các bộ phận bị viêm, các tình trạng viêm mạn tính, đau do viêm và tăng cảm đau và dị cảm đau đi kèm, đau thần kinh và tăng cảm đau và dị cảm đau đi kèm, đau thần kinh do đái tháo đường, chứng hỏa thống, đau duy trì do sự phân bố dây thần kinh ly tâm giao cảm, hội hứng khử hướng tâm, suyễn, suy hoặc rối loạn biểu mô,

bệnh mụn rộp do virut herpes simplex gây ra, rối loạn nhu động của tạng ở đường hô hấp, bộ phận sinh dục, dạ dày-ruột hoặc mạch máu, vết thương, bỏng, phản ứng dị ứng da, ngứa, bệnh bạch biến, các rối loạn đường dạ dày-ruột nói chung, loét dạ dày, loét tá tràng, tiêu chảy, các tổn thương ở dạ dày do các tác nhân hoại tử gây ra, tăng trưởng của lông, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi dị ứng, rối loạn phế quản hoặc rối loạn bàng quang, bao gồm bước cho dùng hợp chất theo sáng chế này. Một dạng đau được ưu tiên điều trị là đau thần kinh mạn tính. Một loại đau khác được ưu tiên điều trị là đau do viêm mạn tính.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác được sử dụng để điều trị đau. Các ví dụ về các hợp chất như vậy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở aspirin, celecoxib, hydrocodon, oxycodon, codein, fentanyl, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, acetaminophen, gabapentin và pregabalin. Các ví dụ về các loại thuốc có chứa các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất chống viêm không steroid (NSAIDS), các hợp chất steroid, các chất ức chế xyclooxygenaza và thuốc giảm đau opiod.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh đái tháo đường, béo phì và/hoặc để tạo thuận lợi cho quá trình giảm cân.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có dược tính khác. Cần lưu ý rằng thuật ngữ "các hợp chất có dược tính" có thể bao gồm các thuốc sinh học, như các protein, kháng thể và thể peptit (peptibody).

Bởi vì một khía cạnh của sáng chế này dự liệu việc điều trị bệnh/tình trạng bằng dạng kết hợp của các hợp chất có dược tính mà có thể được cho dùng một cách tách biệt, nên sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm tách biệt dưới dạng bộ kit. Bộ kit này bao gồm hai thành phần dược phẩm tách biệt: hợp chất theo sáng chế, và hợp chất dược chất thứ hai. Bộ kit bao gồm một vật chứa để chứa các chế phẩm tách biệt như chai được chia ngăn hoặc gói bằng lá kim loại được chia ngăn. Các ví dụ bổ sung về vật chứa bao gồm bơm tiêm, hộp và túi. Thông thường, bộ kit bao gồm hướng dẫn sử dụng các hợp phần tách biệt. Dạng bộ kit đặc biệt có lợi khi tốt hơn, nếu các hợp phần tách biệt được cấp dưới các dạng liều lượng khác nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được cấp ở các khoảng thời gian gián cách khác nhau, hoặc khi bác sĩ kê đơn hoặc bác sỹ thú y mong muốn chuẩn hóa các hợp phần riêng biệt của dạng kết hợp này.

Một ví dụ về bộ kit như vậy là cái được gọi là gói dạng vỉ. Gói dạng vỉ đã được biết rõ trong công nghiệp đóng gói và đã được sử dụng rộng rãi trong việc đóng gói dạng liều

đơn vị của thuốc (viên nén, viên nang, và các dạng tương tự). Gói dạng vỉ thường gồm tấm mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được phủ bởi một tấm lá, tốt hơn là làm từ nguyên liệu nhựa trong suốt. Trong quá trình đóng gói, tạo ra các hốc trong tấm lá nhựa. Các hốc này có kích cỡ và hình dạng của viên nén hoặc viên nang sẽ được đóng gói. Sau đó, viên nén hoặc viên nang được đặt trong các hốc này và tấm mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được gắn kín với tấm lá nhựa ở mặt của tấm lá phía đối bên với phía tạo ra các hốc. Kết quả là, viên nén hoặc viên nang được đóng kín trong các hốc giữa tấm lá nhựa và tấm mỏng. Tốt hơn là tấm mỏng có độ bền sao cho viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra khỏi vỉ bằng cách tác động áp lực bằng tay lên các hốc tại đó sẽ tạo ra một chỗ hở trong tấm mỏng ở chỗ hốc. Viên nén hoặc viên nang sau đó có thể lấy ra từ chỗ hở này.

Có thể là thích hợp khi bố trí phần trợ giúp ghi nhớ trên bộ kit, ví dụ, dưới dạng các số bên cạnh viên nén hoặc viên nang đó là số tương ứng với ngày trong phác đồ mà viên nén hoặc viên nang nên được sử dụng. Một ví dụ khác về phần trợ giúp ghi nhớ là một lịch được in trên thẻ, ví dụ, như sau: "Tuần đầu tiên, Thứ Hai, Thứ Ba,... Tuần thứ hai, Thứ Hai, Thứ Ba,...", v.v. Các biến thể của các phần trợ giúp ghi nhớ khác cũng khá rõ ràng. "Liều hằng ngày" có thể là một viên nén hoặc viên nang hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang được uống vào ngày được chỉ ra. Đồng thời, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một viên nén hoặc viên nang, trong khi một liều hằng ngày của hợp chất thứ hai có thể bao gồm một số viên nén hoặc viên nang và ngược lại. Phần trợ giúp ghi nhớ nên phản ánh điều này và giúp cấp đúng các chất hoạt tính.

Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, dụng cụ phân phối được thiết kế để phân phối các liều hằng ngày một lần theo thứ tự sử dụng được dự định của chúng được đề xuất. Tốt hơn là, dụng cụ phân phối được trang bị phần trợ giúp ghi nhớ, để tạo điều kiện thuận lợi hơn cho việc tuân thủ phác đồ điều trị. Một ví dụ về phần trợ giúp ghi nhớ là bộ đếm cơ học chỉ ra số lượng liều hằng ngày đã được phân phối. Một ví dụ khác về phần trợ giúp ghi nhớ như vậy là bộ nhớ micro-chip chạy bằng pin gắn với màn hình tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc bằng âm thanh, ví dụ như đọc ngày dùng liều cuối cùng hằng ngày và/hoặc nhắc nhở khi nào thì dùng liều tiếp theo.

Các hợp chất theo sáng chế này và các hợp chất có dược tính khác, nếu muốn, có thể được cấp cho bệnh nhân theo đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, (ví dụ tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc dưới da), trong bể dưới màng nhện, trong âm đạo, trong màng bụng, trong bàng quang, tại chỗ (ví dụ, thuốc bột, thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ), hoặc

như xịt khoang miệng hoặc mũi. Tất cả các phương pháp được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để cấp chất có dược tính được dự liệu.

Các chế phẩm phù hợp cho phương pháp tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch nước hoặc không nước vô trùng chấp nhận được về mặt sinh lý, và các dạng phân tán, các dạng hỗn dịch, hoặc các dạng nhũ dịch, và các dạng bột vô trùng để hoàn nguyên thành dạng phân tán hoặc các dung dịch để tiêm vô trùng. Các ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi, hoặc các chất dẫn nước hoặc không nước thích hợp, bao gồm nước, etanol, các polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxcerol và các chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và este hữu cơ để tiêm như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp các hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa các chất phụ trợ như chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo nhũ dịch và các tác nhân gây phân tán. Có thể ngăn ngừa sư ô nhiễm bởi vi sinh vật bằng cách thêm các chất kháng khuẩn và chống nấm khác nhau, ví dụ như paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể là thích hợp khi lấy vào các tác nhân đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua, và các chất tương tự. Có thể đem lại hiện tượng hấp thu kéo dài các dược phẩm có thể tiêm được bằng cách sử dụng các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ như nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều rắn để sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Trong các dạng liều rắn này, hợp chất hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) thông thường trơ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) chất độn hoặc chất gia trọng, như tinh bột, lactoza, sucroza, manitol và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidon, sucroza và gôm cây keo; (c) chất làm ẩm, ví dụ như glyxerol; (d) các chất gây phân rã, ví dụ như thạch aga, canxi cacbonat, bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat phức hợp nhất định, và natri cacbonat; (e) chất làm chậm tạo dung dịch, ví dụ như parafin; (f) các chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ như, các hợp chất amoni bậc bốn; các chất làm ướt, ví dụ như rượu xetylic và glyxerol monostearat; (h) chất hấp phụ, ví dụ như cao lanh và bentonit; và (i) chất bôi trơn, ví dụ như đá talc, stearat canxi, stearat magiê, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều này cũng có thể bao gồm chất đệm.

Các chế phẩm rắn cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin cứng và mềm bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol khối lượng phân tử lớn và các chất tương tự.

Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt nhỏ có thể được bào chế với các lớp bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược. Chúng cũng có thể chứa các chất làm đục và cũng có thể có thành phần sao cho chúng giải phóng hợp chất hoặc các hợp chất có hoạt tính trong một đoạn đường ruột nhất định theo phương thức giải phóng chậm. Các ví dụ về các chế phẩm thể vùi có thể được sử dụng bao gồm các chất dạng polyme và sáp. Các hợp chất hoạt tính cũng có thể ở dạng bao gói cỡ micro, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Các dạng liều lỏng để uống bao gồm các nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, dạng xi-rô, và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, như nước hoặc các dung môi khác, các chất hòa tan và chất nhũ hoá, ví dụ như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu, cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu hạt vừng, glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, các polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Ngoài các chất pha loãng trơ như vậy, chế phẩm này cũng có thể bao gồm các chất phụ trợ như các chất làm ẩm, các chất tạo nhũ dịch và hỗn dịch, các chất làm ngọt, tạo hương vị, tạo mùi. Các hỗn dịch, ngoài hợp chất hoạt tính, có thể chứa các chất tạo hỗn dịch, ví dụ như các rượu isostearylic được etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, metahydroxit nhôm, bentonit, thạch trắng, và nhựa tragacan, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Các chế phẩm dùng để cấp theo đường trực tràng là các viên thuốc đạn được ưu tiên, có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế này với các tá dược hoặc các chất mang không gây kích ứng thích hợp như bơ ca-cao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên thuốc đạn, rắn ở nhiệt độ trong phòng bình thường, nhưng lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính.

Các dạng liều để cấp tại chỗ hợp chất theo sáng chế này bao gồm thuốc mỡ, bột, thuốc xịt và thuốc hít. Hợp chất hoạt tính hoặc các hợp chất phù hợp được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, và chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy bất kỳ có thể được yêu cầu. Các dạng chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột, và dung dịch cũng được dự liệu là nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được cấp cho bệnh nhân ở các mức liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 3.000 mg mỗi ngày. Đối với người trưởng thành bình thường có trọng lượng cơ thể khoảng 70 kg, liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể thường là đủ. Khoảng liều và liều cụ thể mà có thể được sử dụng phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, và hoạt tính dược lý của hợp chất được cấp. Việc xác định phạm vi liều và các liều tối ưu cho bệnh nhân cụ thể là thuộc trình độ thông thường trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được cấp dưới dạng muối, các dạng đồng tinh thể, các este, các amit hoặc tiền dược chất dược dụng. Thuật ngữ "muối" dùng để chỉ các muối vô cơ và hữu cơ của các hợp chất theo sáng chế này. Muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách cuối cùng và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho một hợp chất tinh khiết dưới dạng axit hoặc bazơ tự do của nó phản ứng một cách tách biệt với một bazơ hoặc axit hữu cơ thích hợp và tách muối tạo thành như vậy. Các muối tiêu biểu bao gồm muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, nitrat, axetat, oxalat, palmitiat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, sucxinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, và các laurylsulphonat, và các muối tương tự. Muối có thể bao gồm các cation trên cơ sở các kim loại kiềm và kiềm thổ, chẳng hạn như natri, lithi, kali, canxi, magiê, và các chất tương tự, cũng như amoni không độc, phân tử amoni bậc bốn, và các cation amin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, etylamin, và các muối tương tự. Ví dụ, xem S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Các ví dụ về các este dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các $C_1$-$C_8$ alkyl este. Các este được chấp nhận còn bao gồm các $C_5$-$C_7$ xycloalkyl este, cũng như là các arylalkyl este như benzyl. $C_1$-$C_4$ alkyl este thường được sử dụng. Các este của các hợp

chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ về các amit dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các amit được dẫn xuất từ amoniac, các $C_1$-$C_8$ alkyl amin bậc 1, và các $C_1$-$C_8$ dialkyl amin bậc hai. Trong trường hợp của các amin bậc hai, amin này cũng có thể ở dạng nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Các amit được dẫn xuất từ amoniac, $C_1$-$C_3$ alkyl amin bậc một và $C_1$-$C_2$ dialkyl amin bậc hai thường được sử dụng. Các amit của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã được biết rõ bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ các hợp chất mà được biến đổi in vivo để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Sự biến đổi có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau, như thông qua sự thủy phân máu. Thảo luận về việc sử dụng các tiền dược chất này được cung cấp trong tài liệu của T. Higuchi và W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Tập 14 của the A.C.S. Symposium Series, và trong Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Nhằm mục đích minh họa, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic, tiền dược chất có thể bao gồm một este được tạo ra bằng cách thay nguyên tử hydro của nhóm axit này bằng một nhóm như ($C_1$-$C_8$ alkyl, ($C_2$-$C12$)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)etyl có từ 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-($C_1$-$C_2$)alkylamino($C_2$-$C_3$)alkyl (như β-dimetylaminoetyl), carbamoyl-($C_1$-$C_2$)alkyl, N,N-di($C_1$-$C_2$)alkylcarbamoyl-($C_1$-$C_2$)alkyl và piperidino-, pyrolidino- hoặc morpholino($C_2$-$_3$)alkyl.

Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm chức rượu bằng một nhóm như ($C_1$-$C_6$)alkanoyloxymetyl, 1-(($C_1$-$C_6$)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-(($C_1$-$C_6$)alkanoyloxy)etyl, ($C_1$-$C_6$)alkoxycarbonyloxymetyl, N-($C_1$-$C_6$)alkoxycarbonylaminometyl, sucxinoyl, ($C_1$-$C_6$)alkanoyl, α-amino($C_1$-$C_4$)alkanoyl,

arylaxyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α-aminoaxyl độc lập được chọn từ các L axit amin có trong tự nhiên, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ hoặc glycosyl (gốc thu được từ việc loại bỏ nhóm hydroxyl của dạng hemiaxetal của cacbohydrat).

Ngoài ra, nếu hợp chất theo sáng chế chứa gốc sulfonamit, tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế sulfonamit N(H) bằng nhóm như $-CH_2P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ hoặc $-CH_2OC(O)(C_1-C_6)alkyl$.

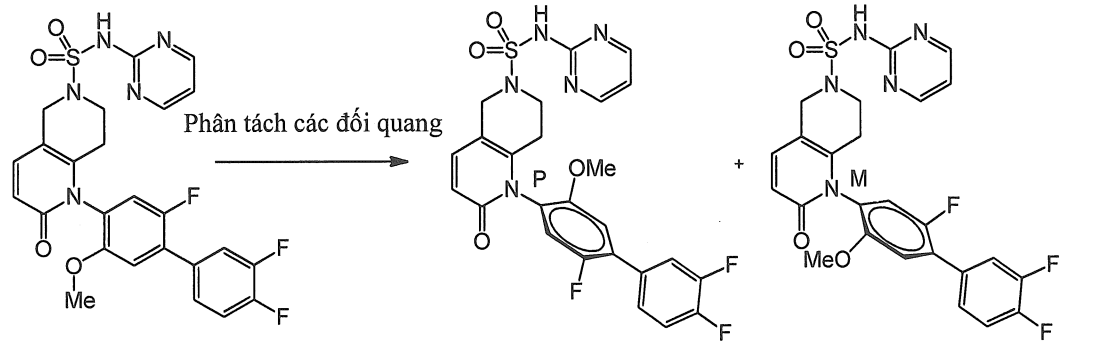
Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng chất hỗn biến của các tiền dược chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các trung tâm bất đối hoặc không đối xứng, và do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất này cũng như là các hỗn hợp của chúng, bao gồm các hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế dự định tất cả các đồng phân hình học và đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất này chứa một liên kết đôi, cả ở dạng cis và trans (tương ứng được ký hiệu là S và E), cũng như là các hỗn hợp, được dự định.

Hỗn hợp các đồng phân lập thể, như các hỗn hợp đồng phân không đối quang, có thể được phân tách thành các thành phần hóa học lập thể riêng lẻ của chúng trên cơ sở các khác biệt hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các đồng phân đối quang cũng có thể được phân tách bằng cách biến đổi hỗn hợp đồng phân đối quang thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất hoạt động quang học thích hợp (ví dụ, rượu), phân tách các đồng phân không đối quang và biến đổi (ví dụ, thủy phân) các đồng phân không đối quang riêng lẻ thành các đồng phân đối quang tinh khiết tương ứng.

Các hợp chất có công thức tổng quát (I) cũng có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân cản quay. Các chất đồng phân cản quay là các hợp chất có công thức cấu tạo giống nhau, nhưng có cấu hình không gian riêng biệt là kết quả của sự quay bị giới hạn quanh một liên kết đơn, do chướng ngại không gian chính ở hai bên của liên kết đơn này. Hiện tượng đồng phân cản quay không phụ thuộc vào sự có mặt của các phân tử tạo kết cấu lập thể, như cacbon bất đối xứng. Các thuật ngữ "chất đồng phân cản quay P" hoặc "chất đồng phân cản quay M" được sử dụng ở đây để có thể gọi tên một cách rõ ràng hai đồng phân cản quay của cùng cặp. Ví dụ, hợp chất sau của ví dụ 28 có cấu trúc dưới đây có thể được

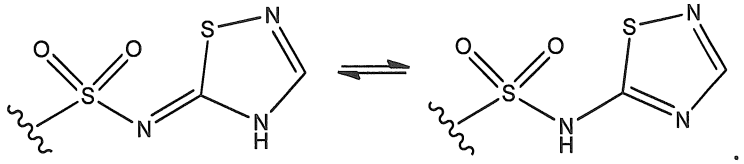
phân tách thành cặp các đồng phân cản quay Ví dụ 28-P và Ví dụ 28-M thông qua cột sắc ký bất đối:




Hợp chất raxemic của ví dụ 28 | Đồng phân cản quay P (Ví dụ 28-P) | Đồng phân cản quay M (Ví dụ 28-M)

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng được solvat hóa cũng như là không được solvat hóa với các dung môi dược dụng như nước (hydrat), etanol, và các dung môi tương tự. Sáng chế dự định và bao gồm cả các dạng được solvat hóa và không được solvat hóa.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng chất hỗn biến khác nhau. Tất cả các chất hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được dự định. Ví dụ, tất cả các dạng chất hỗn biến của gốc tetrazol được bao gồm trong sáng chế này. Cũng như, ví dụ, tất cả các dạng keto-enol hoặc imin-enamin của các hợp chất này được bao gồm trong sáng chế này. Các ví dụ khác về hiện tượng hỗn biến như sau:



Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tên và cấu trúc của hợp chất được bao gồm ở đây có thể trên cở sở chất hỗn biến cụ thể của một hợp chất. Mặc dù có thể sử dụng tên hoặc cấu trúc cho chỉ một chất hỗn biến cụ thể, thì sáng chế vẫn dự định là bao gồm tất cả các chất hỗn biến, trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng dự định là bao gồm các hợp chất được tổng hợp in vitro bằng cách sử dụng các kỹ thuật trong phòng thí nghiệm, như các kỹ thuật được biết rõ bởi các nhà hóa học tổng hợp; hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật in vivo, như thông qua các quá trình trao đổi chất, lên men, tiêu hóa, và các quá trình tương tự. Cũng dự định rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng sử dụng kết hợp các kỹ thuật in vitro và in vivo.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với các đồng vị được liệt kê trong tài liệu này, nhưng vì thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác so với khối lượng nguyên tử hoặc số khối có trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{16}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, và $^{36}Cl$. Theo một khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử đơteri (2H) thay cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro.

Các hợp chất theo sáng chế mà chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là thuộc phạm vi của sáng chế này. Các hợp chất đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ các hợp chất trong đó các đồng vị phóng xạ như $^{3}H$ và $^{14}C$ được đưa vào, là hữu ích trong dược phẩm và/hoặc các thử nghiệm phân bố chất nền trong mô. Các đồng vị triti hóa, tức là, $^{3}H$, và cacbon-14, tức là, $^{14}C$, đặc biệt được ưu tiên do chúng dễ dàng điều chế và phát hiện. Hơn nữa, sự thế bằng các đồng vị nặng như đơteri, tức là, $^{2}H$, có thể mang lại các lợi ích điều trị do độ ổn định trong trao đổi chất lớn, ví dụ chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng cách thay chất đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất không được đánh dấu đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các trạng thái rắn khác nhau bao gồm trạng thái tinh thể và trạng thái vô định hình. Các trạng thái tinh thể khác nhau, còn được gọi là trạng thái đa hình, và các trạng thái vô định hình của hợp chất theo sáng chế được dự định là một phần của sáng chế này.

Trong quá trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, có thể được mong muốn để sử dụng các nhóm rời chuyển nhất định. Thuật ngữ "các nhóm rời chuyển" ("LG") thường để chỉ các nhóm mà có thể thay thể bởi nhóm ái nhân. Các nhóm rời chuyển như vậy đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về các nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, halogenua (ví dụ, I, Br, F, Cl), các sulfonat (ví dụ, mesylat, tosylat), sulfua (ví dụ, $SCH_3$), N-hydroxysucxinimit, N-hydroxybenzotriazol, và các nhóm tương tự. Các ví dụ về các nhóm ái nhân bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, amin, thiol, rượu, chất phản ứng Grignard, các loại anion (ví dụ, alkoxit, amit, carbanion) và nhóm tương tự.

Tất cả các patent và các công bố khác được nêu ở đây được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ được trình bày dưới đây minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này chỉ có nghĩa làm đại diện và không nhằm làm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ nào.

Cần lưu ý rằng khi phần trăm (%) được sử dụng cho chất lỏng, thì phần trăm đó là phần trăm theo thể tích dung dịch. Khi sử dụng cho chất rắn, phần trăm này là tỷ lệ phần trăm đối với chế phẩm rắn. Các vật liệu mua từ các nhà cung cấp thương mại thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phản ứng chứa các chất phản ứng nhạy cảm với không khí hoặc độ ẩm thường được thực hiện trong môi trường khí nitơ hoặc agon. Độ tinh khiết có thể được đo bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) có đầu dò UV ở bước sóng 254 nm và 215 nm (hệ thống A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150 mm, 5 µm, $CH_3CN$ 5 đến 100% trong $H_2O$ có TFA 0,1% trong 15 phút với vận tốc dòng 1,5 mL/phút; hệ thống B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75 mm, $CH_3CN$ 10 đến 90% trong $H_2O$ với axit formic 0,1% trong 12 phút ở vận tốc dòng 1,0 mL/phút) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Sắc ký silica gel thường được thực hiện với hộp sắc ký (cartridge) silica gel nhồi sẵn (Biotage, Uppsala, Thụy Điển hoặc Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Quang phổ $^1H$ NMR được ghi trên quang phổ kế Bruker AV-400 (400 MHz) (hãng Bruker Corporation, Madison, WI) hoặc quang phổ kế Varian (hãng Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 MHz tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Tất cả các proton quan sát được được ghi nhận ở đơn vị phần triệu (ppm) từ tetrametylsilan (TMS) hoặc chất chuẩn nội khác trong dung môi thích hợp được chỉ rõ. Dữ liệu được báo cáo như sau: độ dịch chuyển hóa học, độ bội (s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, br = vạch rộng, m = đa vạch), các hằng số kép, và số proton. Dữ liệu khối phổ (MS) phân giải thấp được xác định trên hệ thống sắc ký lỏng ghép khối phổ LC/MS Agilent 1100 Series (hãng Agilent Technologies, Santa Clara, CA) có bộ dò UV ở bước sóng 254 nm và 215 nm và chế độ phun điện tử cộng hưởng thấp (ESI).

Các từ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

| | |
|---|---|
| AmPhos | 4-(di-tert-butylphosphino)-N,N-dimetylanilin |
| AcCl | axetyl clorua |
| CAN | axetonitril |

| | |
|---|---|
| AcOH | axit axetic |
| aq hoặc aq. | Chứa nước |
| BOC hoặc Boc | tert-butyloxycarbonyl |
| DAST | dietylaminosulfur triflorua |
| DCM | diclometan |
| DMAP | 4-dimetylaminopyridin |
| DMB | dimetoxybenzyl |
| DME | dimetoxyetan |
| DMF | N,N-dimetylformamit |
| DMSO | dimetyl sulfoxit |
| Dppf, DPPF hoặc dppf | 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen |
| ESI hoặc ES | ion hóa phun điện tử |
| Et | Etyl |
| $Et_2O$ | dietyl ete |
| TEA hoặc $Et_3N$ | trietylamin |
| EtOAc | etyl axetat |
| eq hoặc eq. | đương lượng |
| G | Gam |
| h hoặc hr | Giờ |
| HPLC | sắc ký lỏng áp suất cao |
| iPr | isopropyl |
| $iPr_2Net$ | N-etyl diisopropylamin (Bazơ Hunig) |
| KOAc | kali axetat |
| KHMDS | kali hexametyldisilazit |
| LC MS, LCMS, LC-MS hoặc LC/MS | sắc ký lỏng ghép khối phổ |
| LHMDS hoặc LiHMDS | lithi hexametyldisilazit |
| m/z | khối lượng trên điện tích |
| Me | metyl |
| MeOH | metanol |
| MeCN hoặc CAN | axetonitril |
| Mg | miligam |

| | |
|---|---|
| Min | phút |
| mL | mililit |
| MPLC | sắc ký lỏng áp suất trung bình |
| MS | khối phổ |
| NaHMDS | natri hexametyldisilazit |
| NBS | N-bromosucxinimit |
| NCS | N-clorosucxinimit |
| n-BuLi | n-butyllithi |
| NMR | cộng hưởng từ hạt nhân |
| $Pd_2(dba)_3$ | tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) |
| Ph | Phenyl |
| PMB | p-metoxybenzyl |
| Pr hoặc PR hoặc PG | nhóm bảo vệ |
| RBF hoặc bình đáy tròn | bình đáy tròn |
| RT hoặc rt | nhiệt độ trong phòng |
| SCX | trao đổi cation mạnh |
| SEM | 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl |
| SFC | sắc ký lỏng siêu tới hạn |
| TBAF | tetra-n-butylamoni florua |
| t-BuOH | tert-butanol |
| TIPS-Cl | triisopropylsilyl clorua |
| TFA | axit trifloaxetic |
| THF | tetrahydrofuran |
| UV | tia tử ngoại |
| Xantphos | 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten |
| X-Phos | 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl |

SƠ ĐỒ TỔNG HỢP TỔNG QUÁT

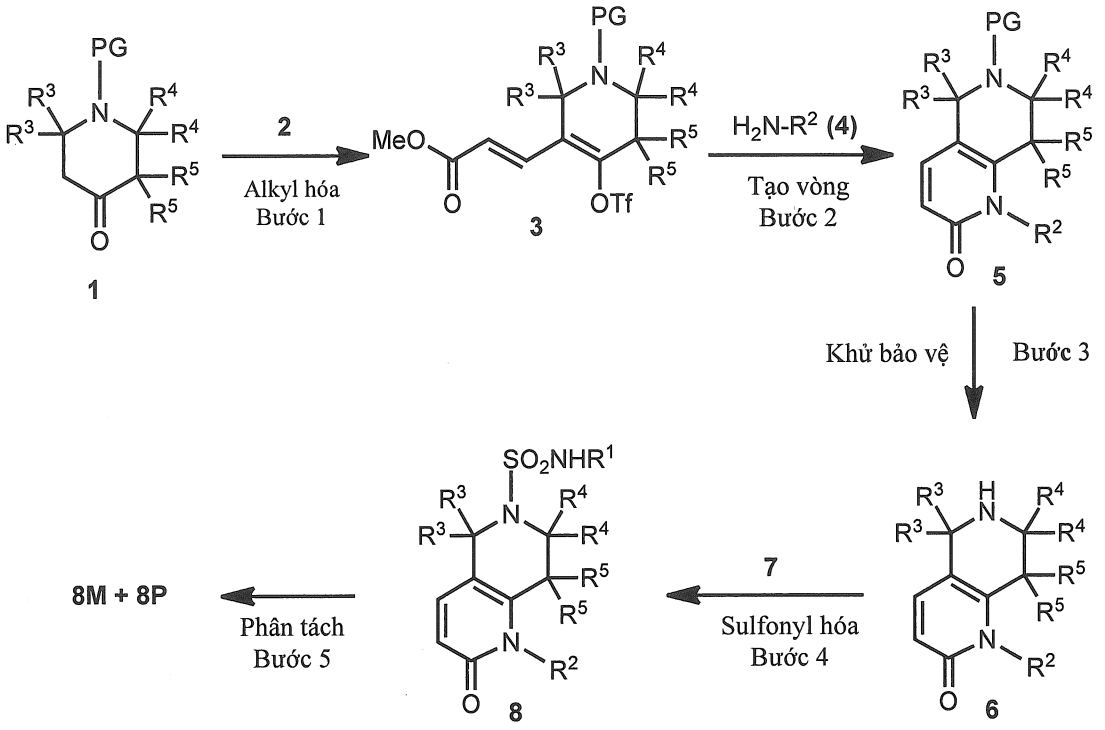
Các hợp chất theo sáng có thể được tạo ra bằng các phương pháp được minh họa trong sơ đồ phản ứng tổng quát được thể hiện dưới đây.

Trừ khi được quy định khác, các vật liệu ban đầu và các chất phản ứng được sử dụng trong điều chế các hợp chất này hoặc mua được từ các nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), hoặc Sigma (St. Louis, Mo.) hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình được nêu trong các tài liệu tham khảo như Reagents for Organic Synthesis của Fieser và Fieser, các Tập 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Chemistry of Carbon Compounds của Rodd, các Tập 1-5 và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, các Tập 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry của March, (John Wiley and Sons, xuất bản lần thứ 4) và Comprehensive Organic Transformations của Larock (VCH Publishers Inc., 1989). Các sơ đồ này chỉ đơn thuần là minh họa cho một số phương pháp theo đó các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp, và các dạng cải biến khác nhau cho các sơ đồ này có thể được thực hiện và sẽ gợi ý cho chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có tham khảo bản mô tả này. Các vật liệu ban đầu và các chất trung gian, và các sản phẩm cuối cùng của phản ứng có thể được phân tách và tinh chế nếu muốn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm nhưng không giới hạn ở quá trình lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký và các quá trình tương tự. Các vật liệu như vậy có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng các phương tiện thông thường, bao gồm cả các hằng số vật lý và dữ liệu quang phổ.

Trừ khi được quy định ngược lại, các phản ứng được mô tả ở đây xảy ra tại áp suất khí quyển trong khoảng nhiệt độ từ khoảng –78°C đến khoảng 150°C, tốt hơn là từ khoảng 0°C đến khoảng 125°C và tốt nhất là ở khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc môi trường xung quanh), ví dụ, khoảng 20°C.

Các hợp chất có công thức (I) và phân nhánh của chúng, tức là, Công thức (Ia) và (Ib), như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế có thể được điều chế như được minh họa và mô tả dưới đây.

Sơ đồ A




Bước 1: Bước alkyl hóa. Trong bước 1, keton, như vật liệu ban đầu **1**, trong đó $R^3$, $R^4$, và $R^5$ như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, như H hoặc metyl, và PG là nhóm bảo vệ amino, như nhóm tert-Butyloxycarbonyl (BOC) hoặc nhóm Benzyl (Bn), có thể được cho phản ứng với hợp chất **2**, như metyl 3-metoxyacrylat, với sự có mặt của bazơ, như *t*-BuOK, trong dung môi hữu cơ, như dung môi ete phân cực, như THF, ở -78 °C đến nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất trung gian **3**.

Bước 2: Bước tạo vòng. Hợp chất trung gian **3** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng amin **4** với sự có mặt của chất xúc tác, như tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0), với sự có mặt của bazơ, như xesi cacbonat trong các dung môi khác nhau, như toluen, 1,4-dioxan, THF, hoặc DME, ở nhiệt độ cao, như từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, để tạo ra hợp chất **5**.

Bước 3: Bước khử bảo vệ. Hợp chất **5** có thể được cho phản ứng với chất khử bảo vệ, ví dụ chất khử nhóm bảo vệ tert-butyloxycarbonyl (Boc), như axit trifloaxetic, trong dung môi như THF, metylen clorua, $CCl_4$, hoặc chất lỏng nguyên chất, ở nhiệt độ môi trường xung quanh, hoặc theo cách khác là chất khử nhóm bảo vệ benzyl (Bn), như hydro phân với palađi khi có mặt khí cacbon và hydro, trong dung môi, như etyl axetat, metanol, etanol, hoặc THF, để tạo ra hợp chất **6**.

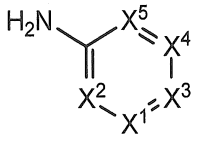
Bước 4: Bước sulfonyl hóa: Hợp chất **6** có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian sulfonamit **7**, như N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit, với sự có mặt của

bazơ, như diisopropyletylamin hoặc trietylamin, trong các dung môi khác nhau, như axetonitril hoặc benzonitril, ở nhiệt độ cao, như 130 °C, để tạo ra hợp chất raxemic **8**.

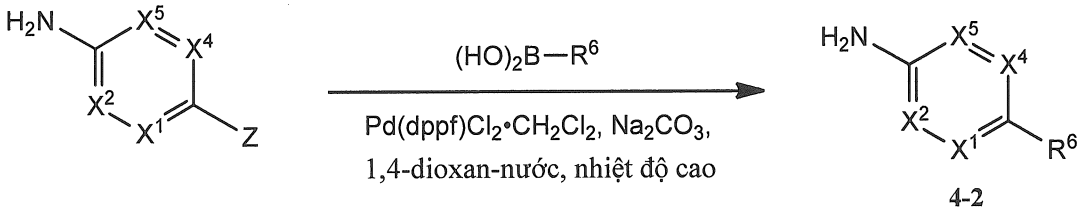
Bước 5: Bước phân tách: Hợp chất raxemic **8** có thể được phân tách thông qua cột sắc ký bất đối, như cột Whelk-O ((S,S) SFC phân tách các đối quang, trong dung môi, như metanol 35%, thành cặp các đồng phân cản quay **8P** và **8M**.

Bước ghép cặp chéo:

Trong sơ đồ A, hợp chất **8** có thể còn bao gồm thêm các bước thế. Hợp chất **8** như vậy có thể được điều chế bằng cách bổ sung bước ghép cặp chéo trong sơ đồ A

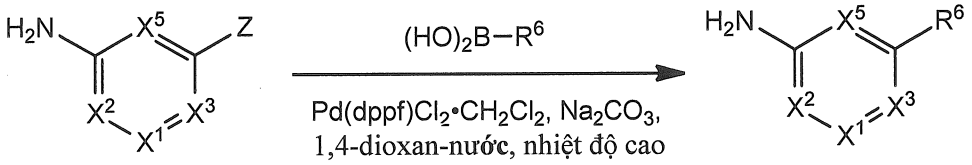
Theo một phương án, bước ghép cặp chéo như vậy có thể được thực hiện trong điều chế chất phản ứng chứa nhóm amino **4**. Hợp chất **4** có công thức  **(4-1)**; trong đó $X^1$ là CH hoặc N; $X^2$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là metyl, etoxy, hoặc metoxy); $X^3$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là halo, hoặc halo$C_{1\text{-}6}$alkyl); $X^4$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là F, Cl, Br, metyl, hoặc $-CH_2F$); và $X^5$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là F, Cl, Br, hoặc metyl); được bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức **4-1**, như được mô tả trên đây, trong đó $X^3$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là $-(CR^bR^b)_mA$, hoặc $-C_{2\text{-}6}$alkynyl-A), dưới đây hợp chất **4-2**, có thể được điều chế bằng cách thực hiện bước ghép cặp chéo như sau:

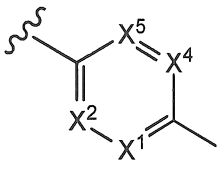
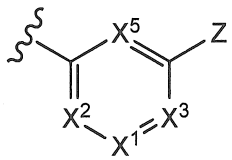



**4-2**

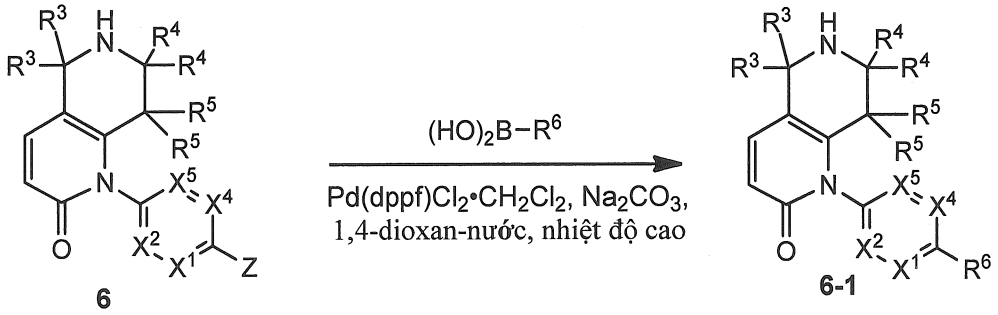
Tương tự, Hợp chất có công thức **4-1**, như được mô tả trên đây, trong đó $X^4$ là CH hoặc $CR^6$ (ví dụ, trong đó $R^6$ là $-(CR^bR^b)_mA$, hoặc $-C_{2\text{-}6}$alkynyl-A), dưới đây hợp chất **4-3**, có thể được điều chế bằng cách thực hiện bước ghép cặp chéo như sau:




**4-3**

Cụ thể, trong quá trình điều chế các hợp chất có công thức **4-2** và **4-3**, như được mô tả trên đây, vật liệu ban đầu có công thức $NH_2$-$R^2$, trong đó $R^2$ là  hoặc  , trong đó $X^1$, $X^2$, $X^3$, $X^4$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và Z có thể là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este tương ứng có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat, trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C hoặc 80°C, để tạo ra hợp chất có công thức **4-2** hoặc **4-3**.

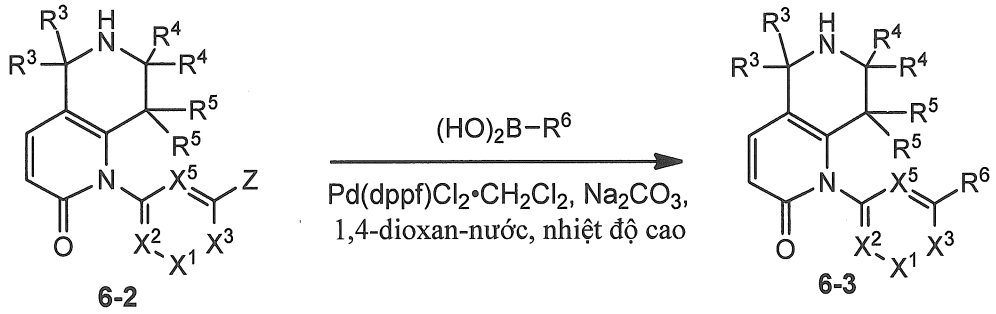
Theo một phương án khác, bước ghép cặp chéo như vậy có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước 2, 3, 4, hoặc 5 trong sơ đồ A. Ví dụ, bước ghép cặp chéo có thể được thực hiện sau Bước 3 (Bước khử bảo vệ) trước Bước 4 (Bước sulfonyl hóa) của Sơ đồ A như sau:




**6** **6-1**

Cụ thể, Hợp chất **6**, là sản phẩm của Bước 3 trong sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^4$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^3$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este tương ứng có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat,

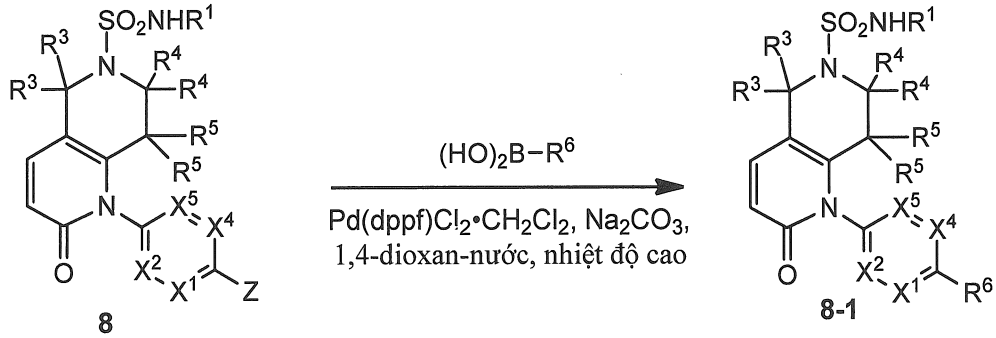
trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C hoặc 80°C, để tạo ra một hợp chất **6-1** trong đó $X^3$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.




**6-2** **6-3**

Theo cách khác, Hợp chất **6-2**, là sản phẩm của Bước 3 của sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^3$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^4$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este tương ứng có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat, trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C hoặc 80°C, để tạo ra một hợp chất **6-3** trong đó $X^4$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.

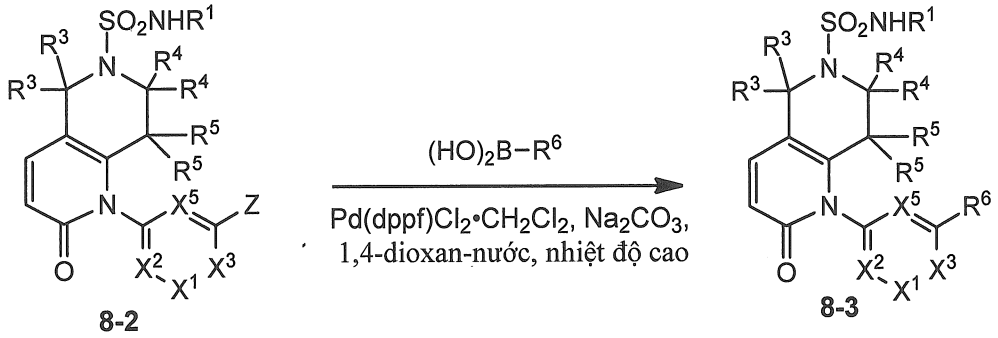
Theo cách khác, bước ghép cặp chéo như vậy có thể được thực hiện sau Bước 4 (Bước sulfonyl hóa) trước bước 5 (Bước phân tách) của sơ đồ A như sau:




**8** **8-1**

Cụ thể, Hợp chất **8**, là sản phẩm của Bước 4 của sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^4$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^3$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este lần lượt có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

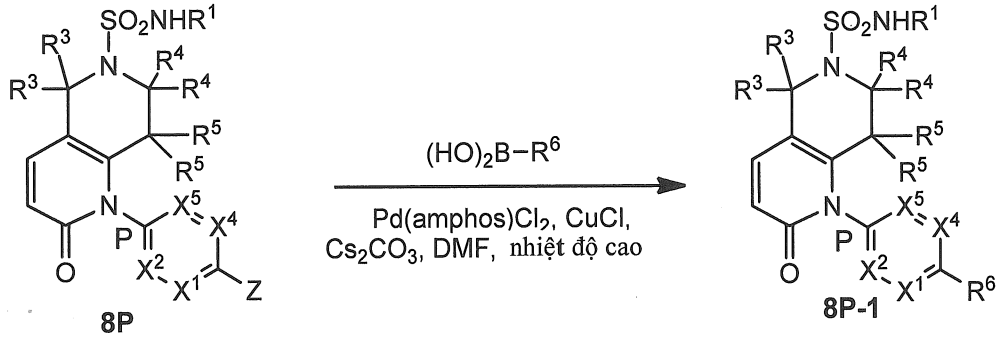
paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat, trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C hoặc 80°C, để tạo ra một hợp chất **8-1** trong đó $X^3$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.




**8-2** **8-3**

Theo cách khác, Hợp chất **8-2**, là sản phẩm của Bước 4 của sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^3$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^4$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este lần lượt có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat, trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C hoặc 80°C, để tạo ra một hợp chất **8-3** trong đó $X^4$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.

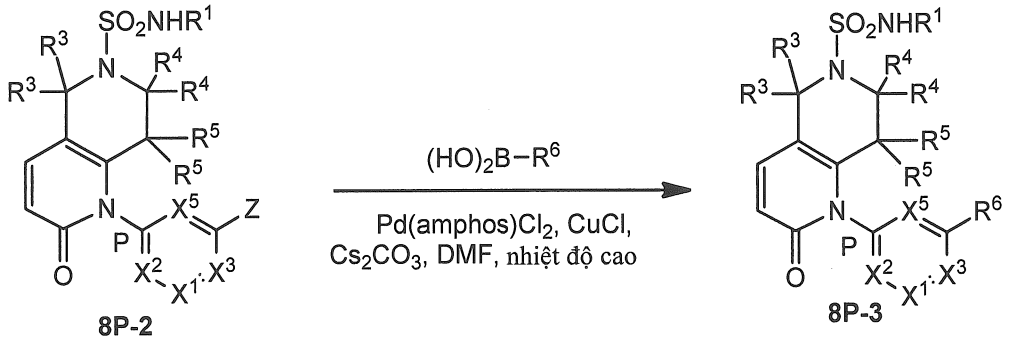
Theo cách khác nữa, bước ghép cặp chéo như vậy có thể được thực hiện sau Bước 5 (Bước phân tách) của sơ đồ A như sau:




**8P** **8P-1**

Cụ thể, Hợp chất **8P**, là sản phẩm của Bước 5 của sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^4$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^3$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este tương ứng có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế,

với sự có mặt của chất xúc tác, như 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua và CuCl, với sự có mặt của bazơ, như xesi cacbonat, trong dung môi như dioxan/nướcở nhiệt độ cao, như 50°C, để tạo ra một hợp chất **8P-1** trong đó $X^3$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.



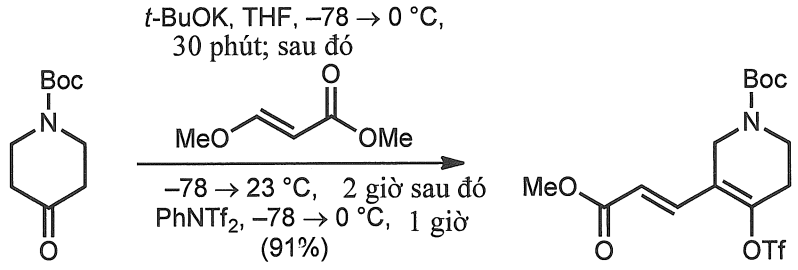

**8P-2** **8P-3**

Theo cách khác, Hợp chất **8P-2**, là sản phẩm của Bước 5 của sơ đồ A, trong đó $X^1$, $X^2$, $X^3$, và $X^5$ như được mô tả trong hợp chất có công thức **4-1**, và $X^4$ là C-Z, trong đó Z là halo, như bromo, có thể được cho phản ứng với tác nhân ghép cặp, như axit boronic hoặc chất phản ứng este tương ứng có công thức $(OH)_2$-B-$(CR^bR^b)_mA$ hoặc $(OH)_2$-B-$C_{2-6}$alkynyl-A, trong đó B là bo, và A, $R^b$, và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, với sự có mặt của chất xúc tác, như sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan, với sự có mặt của bazơ, như dung dịch nước natri cacbonat, trong dung môi như dioxan/nước, hoặc DMF, ở nhiệt độ cao, như 50°C, để tạo ra một hợp chất **8P-3** trong đó $X^4$ là $CR^6$, trong đó $R^6$ là $(CR^bR^b)_mA$, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.

Điều chế hợp chất có công thức **3**:

Theo sơ đồ tổng quát A, các hợp chất có công thức **3** được điều chế như sau:

Hợp chất điều chế 3a: (E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl) sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat




**3a**

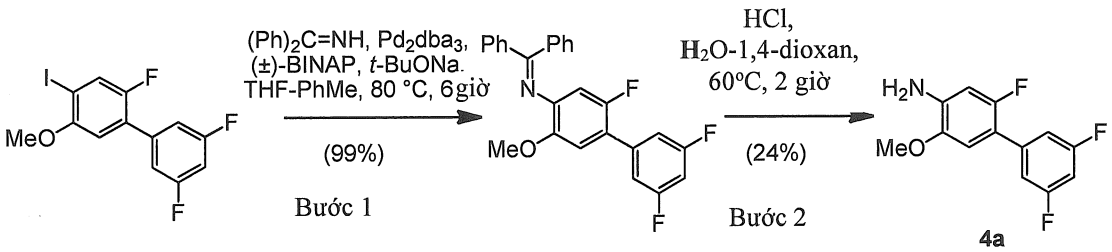
Nạp *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (hãng Sigma Aldrich, 20,0 g, 100 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 1 L và sục bằng khí nitơ. Cho THF (57 ml) vào, và làm lạnh dung dịch thu được xuống -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm dung dịch chứa kali

*tert*-butoxit (1,6 M trong THF, 80 mL, 128 mmol, 1,28 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng màu đào đến -78°C. Thêm từng giọt metyl 3-metoxyacrylat (22,8 mL, 212 mmol, 2,11 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng màu đỏ thu được đến -78°C. Thêm N-phenyl bis-triflometan sulfonimit (56,7 g, 159 mmol, 1,58 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng lạnh, được khuấy mạnh trong một phần và sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được đến 0°C trong bể nước-đá. Sau 1 giờ, thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (200 mL) và EtOAc (200 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 150 mL), làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh theo hai phần (cột silica gel Biotage 340-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 30% trong heptan có $Et_3N$ 1% là chất phụ gia) để thu được (E)-tert-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (38,0 g, 91 mmol, hiệu suất 91%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,45 (d, J=16,07 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=16,07 Hz, 1 H) 4,23 (s, 2 H) 3,65 – 3,81 (m, 3 H) 3,32 (s, 2 H) 2,62 (d, J=5,91 Hz, 2 H) 1,42 (s, 9 H). m/z (ESI) 438,0 $(M+Na)^+$.

Điều chế hợp chất có công thức **4**:

Theo sơ đồ tổng quát A, các hợp chất có công thức **4** được điều chế như sau:

Hợp chất điều chế 4a: 2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin




Bước 1: N-(diphenylmetylen)-2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin

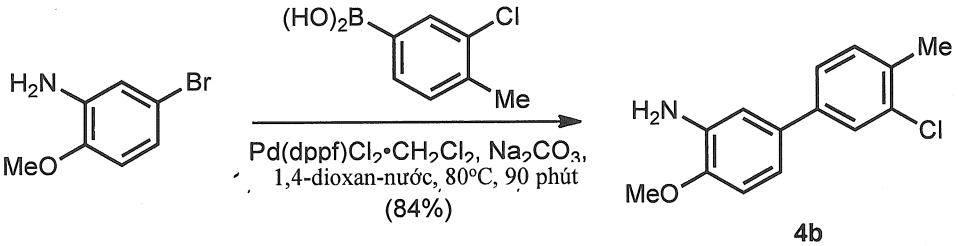
Nạp sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0)-clorofom (0,14 g, 0,14 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtalen (0,26 g, 0,41 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 200 mL và sục bằng khí nitơ. Thêm THF (54,9 ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa benzophenon imin (2,77 ml, 16,5 mmol), natri *tert*-butoxit (2,35 ml, 19,2 mmol), và 2,3',5'-triflo-4-iodo-5-metoxy-1,1'-biphenyl (5,00 g, 13,7 mmol) trong

toluen (36,0 mL) vào qua ống thông trong 5 phút. Bình phản ứng được trang bị bình ngưng hồi lưu và được đun hồi lưu trong bể dầu. Sau 6 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite®, mà sau đó được rửa bằng EtOAc (2 × 50 ml). Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 30% trong heptan) để thu được N-(diphenylmetylen)-2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin (5,7 g, 13,7 mmol, hiệu suất 99%) là dầu màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. m/z (ESI) 418,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: 2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin

Nạp N-(diphenylmetylen)-2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin (5,7 g, 13,7 mmol), 1,4-dioxan (30 mL), và dung dịch nước HCl (1,0 M, 13,7 mL, 13,7 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 100 mL và làm ấm hỗn hợp đến 60°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chuyển sang bình Erlenmeyer dung tích 500 mL. Thêm dung dịch nước chứa natri cacbonat (1,9 M, 50 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 50% trong heptan) để thu được 2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin (825 mg, 3,26 mmol, hiệu suất 23,7%) là chất rắn vô định hình màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,20 – 7,28 (m, 2 H) 7,13 (tt, *J*=9,36, 2,36 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J*=7,46 Hz, 1 H) 6,50 (d, *J*=13,06 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H). m/z (ESI) 254,2. $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 4b: 3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin

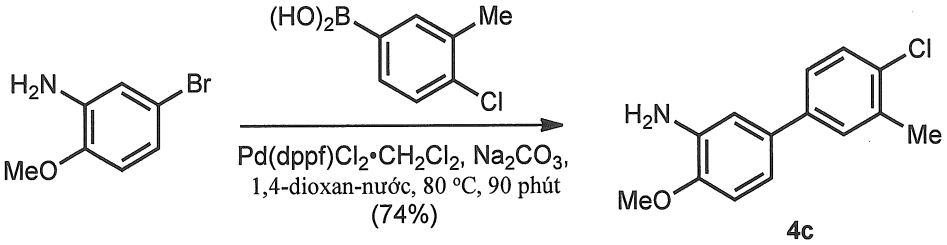



**4b**

Nạp 5-bromo-2-metoxy anilin (Alfa Aesar, 1,00 g, 4,95 mmol), axit 3-clo-4-metylphenylboronic (Acros, 1,69 g, 9,90 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (0,81 g, 0,99 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, và sục bằng khí nitơ. Cho 1,4-dioxan (37,1 ml) và dung dịch nước natri cacbonat (1,9 M, 12,4 mL) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 90 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng

bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 40% trong heptan có DCM là chất phụ gia 5%) để thu được 3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (1,03 g, 4,16 mmol, hiệu suất 84,0%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 4,93 - 4,72 (m, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 3H), 2,42 - 2,25 (m, 3H). m/z (ESI) 248,0 $(M+H)^+$.

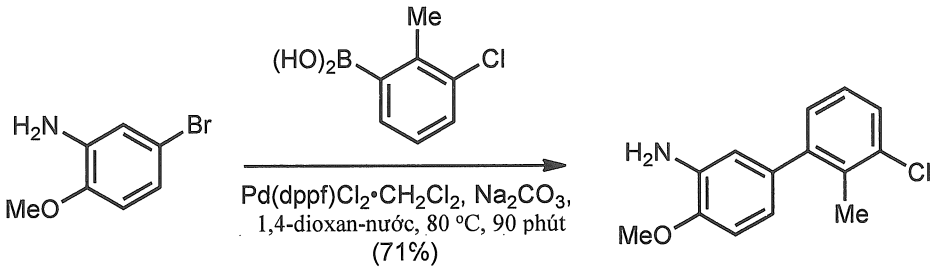
Hợp chất điều chế 4c: 4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin




4c

Nạp 5-bromo-2-metoxy anilin (Alfa Aesar, 1,00 g, 4,95 mmol), axit 3-clo-4-metylphenylboronic (Alfa Aesar, 1,69 g, 9,90 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (0,81 g, 0,99 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, và sục bằng khí nitơ. Cho 1,4-dioxan (37,1 ml) và dung dịch nước natri cacbonat (1,9 M, 12,4 mL) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 90 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 40% trong heptan có DCM là chất phụ gia 5%) để thu được 4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (0,91 g, 3,65 mmol, hiệu suất 73,8%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,51 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,98 - 4,68 (m, 2H), 3,92 - 3,64 (m, 3H), 2,38 (s, 3H). m/z (ESI) 248,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 4d: 3'-clo-4-METOXY-2'-METYL-[1,1'-BIPHENYL]-3-AMIN



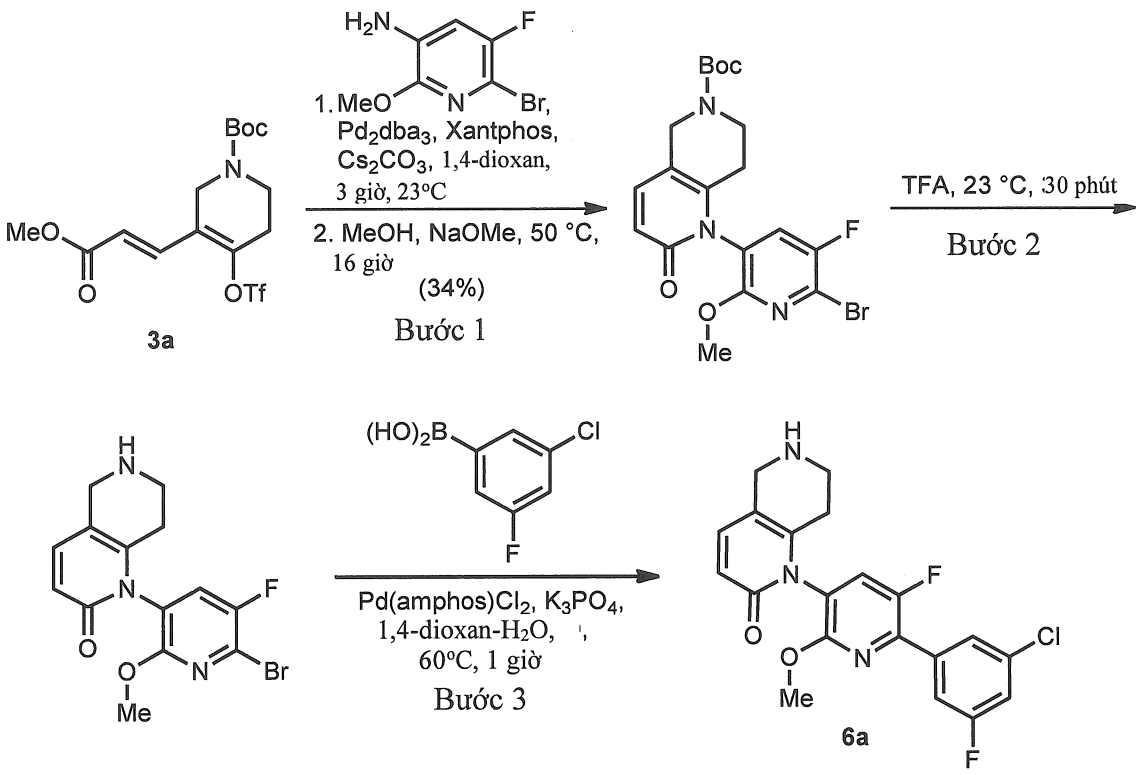

**4d**

Nạp 5-bromo-2-metoxy anilin (Alfa Aesar, 259 mg, 1,28 mmol), axit (3-clo-2-metylphenyl)boronic (Combi-Blocks Inc., 240 mg, 1,41 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (209 mg, 0,26 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, và sục bằng khí nitơ. Cho 1,4-dioxan (9,60 ml) và dung dịch nước natri cacbonat (1,9 M, 3,20 mL) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 90 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc 0 đến 40% trong heptan có DCM là chất phụ gia 5%) để thu được 3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (226 mg, 0,91 mmol, hiệu suất 71,3%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,39 (dd, *J*=1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=1,0, 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J*=2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 2H), 3,96 - 3,66 (m, 3H), 2,34 - 2,07 (m, 3H). m/z (ESI) 248,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất có công thức 6:

Theo sơ đồ tổng quát A, các hợp chất có công thức 6 được điều chế như sau:

Hợp chất điều chế 6a: *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on.




Bước 1: *(Rac)*-tert-butyl 1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat.

Nạp (E)-tert-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (chế phẩm 3a, 2,15 g, 5,18 mmol), 6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-amin (1,26 g, 5,70 mmol), xantphos (0,38 g, 0,65 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,24 g, 0,26 mmol), và xesi cacbonat (5,05 g, 15,5 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (25,9 ml) vào. Bịt kín lọ phản ứng này và khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 3 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite có sự trợ giúp của EtOAc, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeOH (52 mL) và natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong metanol (0,58 ml, 2,59 mmol). Bnh ngưng hồi lưu được gắn vào bình phản ứng này, và gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C. Sau 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 100-g với 20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được chất rắn không tinh khiết. Tinh chế lại vật liệu này bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 100-g với 0-50% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-

1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (807 mg, 1,78 mmol, hiệu suất 34,3%) là bọt màu nâu vàng. m/z (ESI) 454,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat.

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (0,81 g, 1,77 mmol) và axit trifloaxetic (5,91 ml) vào bình đáy tròn ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 1 giờ, cô hỗn hợp trong áp suất giảm, và làm khô phần cặn trong chân không cao thu được *(Rac)*-1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (0,95 g) là chất rắn màu nâu vàng lẫn axit trifloaxetic. m/z (ESI) 354,9 $(M+H)^+$.

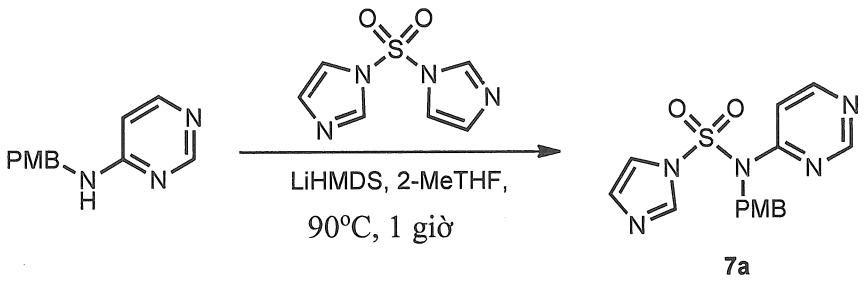
Bước 3: *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on.

Nạp *(Rac)*-1-(6-bromo-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (228 mg, 0,49 mmol), axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (102 mg, 0,59 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl] paladi(II) clorua (34,5 mg, 0,05 mmol), và kali phosphat (310 mg, 1,46 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Agon (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (1,95 mL) và nước (487 µL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (4x). Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 50-g có MeOH 0-10%/DCM) thu được *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (246 mg) là chất rắn màu vàng nhạt mà được xác định có độ tinh khiết 80-90% bằng phân tích LCMS. m/z (ESI) 404,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất có công thức 7:

Theo sơ đồ tổng quát A, các hợp chất có công thức 7 được điều chế như sau:

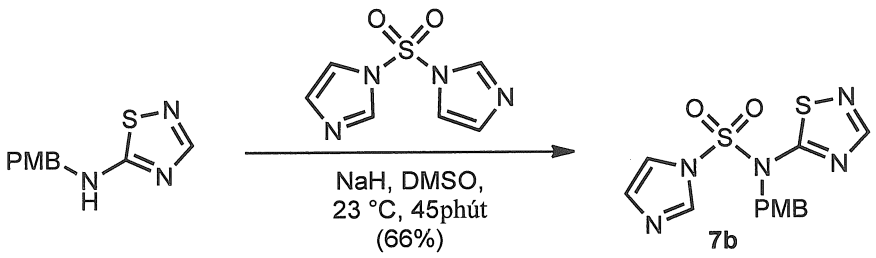
Hợp chất điều chế 7a: N-(4-metoxybenzyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit




7a

Nạp N-(4-metoxybenzyl)pyrimidin-4-amin (được điều chế tương tự với chất trung gian A, các trang 43-44 của công bố đơn quốc tế số WO2013122897, trong đó 1,2,4-thiadiazol-5-amin được thay bằng pyrimidin-4-amin và 2,4-dimetoxybenzaldehyt được thay bằng 4-metoxybenzaldehyt) (500 mg, 2,32 mmol) và 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) (1,84 g, 9,29 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm 2-metyltetrahydrofuran (10,0 mL) và dung dịch chứa lithi hexametyldisilazit trong THF (1,0 M, 6,97 mL, 6,97 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được phủ Teflon và làm ấm phản ứng đến 90°C và khuấy mạnh. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu đỏ đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 20 đến 80% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7a, 1,12 g, 3,24 mmol, hiệu suất 140%) là chất rắn màu vàng (độ tinh khiết 50% theo LCMS) trộn với 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol). m/z (ESI) 346,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 7b: N-(4-metoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit

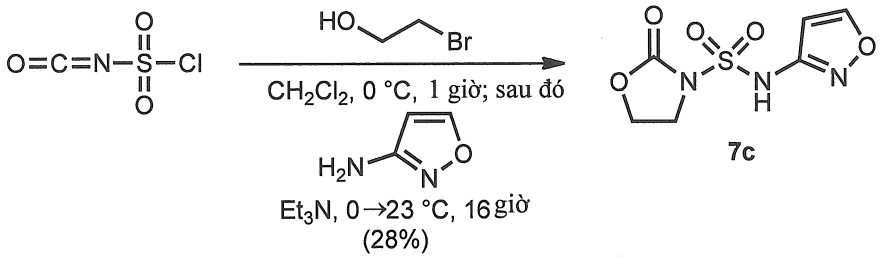



7b

Nạp N-(4-metoxybenzyl)-1,2,4-thiadiazol-5-amin (1,0 g, 4,52 mmol) và 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) (1,791 g, 9,04 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 100 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm dimetyl sulfoxit (20,0 mL) vào tiếp đó là natri hydrua (0,11 g, 4,52 mmol). Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng màu xanh thu được ở nhiệt độ môi trường

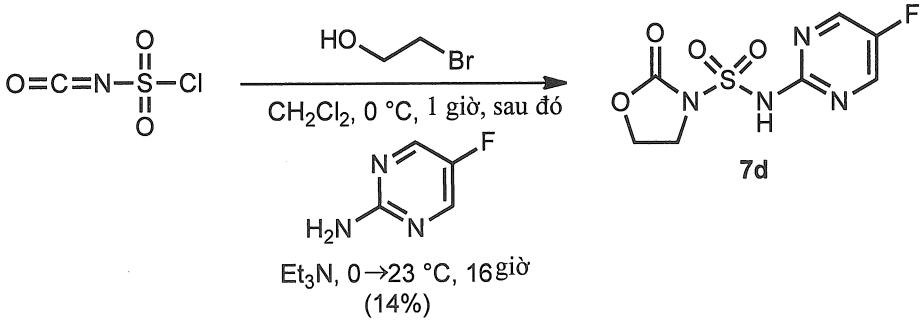
xung quanh. Sau 45 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào trong nước (300 mL) và gom kết tủa màu trắng bằng cách lọc chân không. Làm khô kết tủa trong chân không thu được N-(4-metoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (1,05 g, 2,99 mmol, hiệu suất 66,1%) là bột màu trắng. m/z (ESI) 352,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 7c: N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit



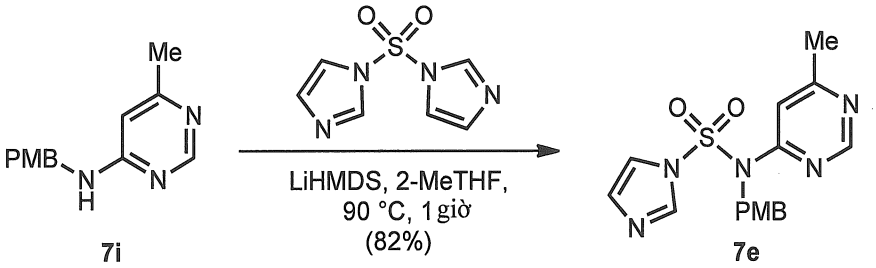

Nạp diclometan (376 ml) và clorosulfonyl isoxyanat (9,82 ml, 113 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 1 L. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá trước khi thêm từng giọt 2-bromoetanol (8,0 mL, 113 mmol) vào qua phễu bổ sung trong 20 phút. Sau 1 giờ, thêm từng giọt dung dịch chứa isoxazol-3-amin (8,40 ml, 113 mmol), trietylamin (47,1 ml, 339 mmol) trong DCM (50 mL) vào trong 20 phút qua phễu bổ sung. Sau khi bổ sung xong, lấy bể làm mát ra và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thu được chất rắn chứa dầu màu vàng. Pha loãng phần cặn bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 250 mL) và chiết bằng DCM (4 × 150 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng. Tán nhỏ chất rắn này trong DCM (25 mL) và heptan (2 mL). Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn thu được bằng heptan và DCM để thu được N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (7,24 g, 31,0 mmol, hiệu suất 27,5%) là chất rắn màu trắng chảy tự do. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,77 - 12,81 (m, 1 H) 8,84 (d, $J$=1,76 Hz, 1 H) 6,37 (d, $J$=1,87 Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 2 H) 4,13 (dd, $J$=9,12, 6,74 Hz, 2 H). m/z (ESI) 234,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 7d: N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit



Nạp diclometan (100 ml) và clorosulfonyl isoxyanat (1,82 ml, 21,0 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá trước khi thêm từng giọt 2-bromoetanol (1,49 mL, 21,0 mmol) vào qua ống tiêm trong 5 phút. Sau 1 giờ, cho 5-flopyrimidin-2-amin (2,37 g, 21,0 mmol) và trietylamin (8,33 ml, 59,9 mmol) vào. Sau khi bổ sung xong, lấy bể làm mát ra và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 48 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thu được chất rắn dầu màu vàng. Pha loãng phần cặn bằng dung dịch nước HCl (2,0 M, 150 mL) và chiết bằng DCM (4 × 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng. Tán nhỏ chất rắn này trong DCM (25 mL) và heptan (2 mL). Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn thu được bằng heptan và DCM để thu được N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (711 mg, 2,71 mmol, hiệu suất 13,6%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,77 - 12,81 (m, 1 H) 8,84 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=1,87 Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 2 H) 4,13 (dd, *J*=9,12, 6,74 Hz, 2 H) m/z (ESI) 261,2 $(M-H)^-$.

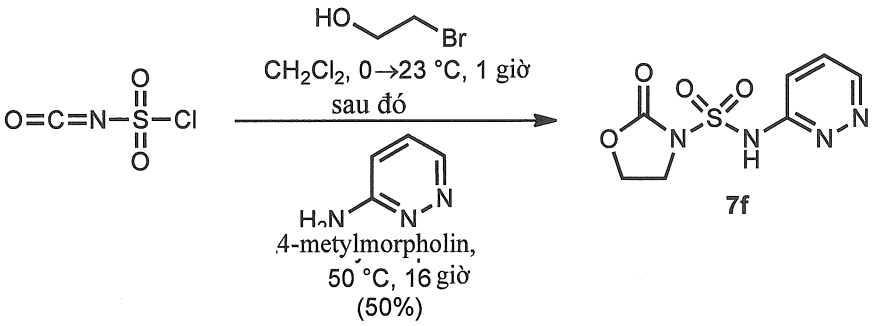
Hợp chất điều chế 7e: N-(4-metoxybenzyl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit




Nạp N-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyrimidin-4-amin (Hợp chất điều chế 7i, 500 mg, 2,181 mmol) và 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) (864 mg, 4,36 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm 2-Metyltetrahydrofuran (10,0 mL) và dung dịch chứa lithi hexametyldisilazit trong THF (1,0 M, 4,27 mL, 4,27 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được phủ Teflon và làm ấm phản ứng đến 90°C và khuấy mạnh. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu đỏ đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan,

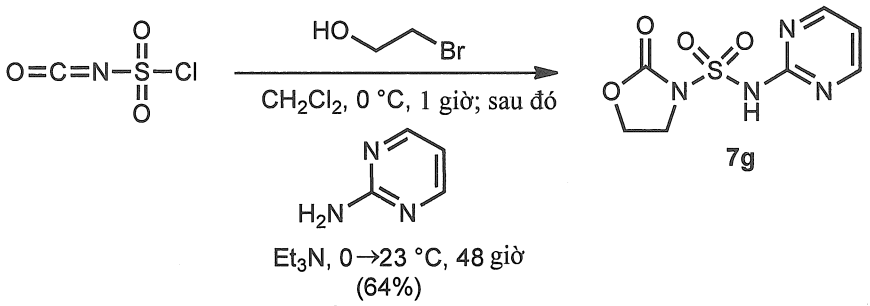
lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 20 đến 80% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (0,64 g, 1,78 mmol, hiệu suất 82%) là dầu màu hơi đỏ. m/z (ESI) 360,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 7f: 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit



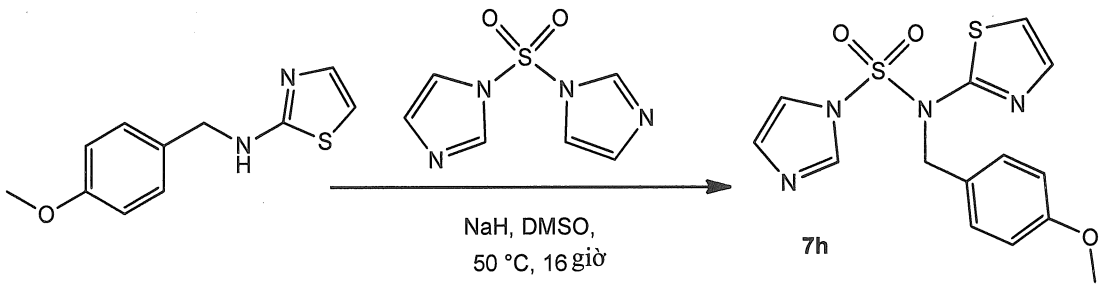

Nạp MeCN (600 ml) và clorosulfonyl isoxyanat (13,7 ml, 158 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 2 L. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá trước khi thêm từng giọt 2-bromoetanol (11,2 ml, 158 mmol) vào qua ống tiêm trong 20 phút. Sau 30 phút, làm ấm dung dịch màu vàng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 1 giờ, thêm pyridazin-3-amin (15 g, 158 mmol) và 4-metylmorpholin (69,4 ml, 631 mmol) theo các phần riêng vào hỗn hợp phản ứng được khuấy. Bình phản ứng được trang bị đầu nối hồi lưu. Sau 5 phút, làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 50°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Cho dung dịch nước HCl (0,5 M, 900 mL) và DCM (500 mL) vào và phần tách các lớp. Chiết thêm lớp nước bằng DCM (4 × 300 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc và cô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng nâu. Tán nhỏ chất rắn này trong DCM (50 mL) và heptan 5 mL). Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn thu được bằng heptan và DCM để thu được 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (19,3 g, 39,7 mmol, hiệu suất 50,2%) là chất rắn màu nâu vàng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,45 (d, J=3,11 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=9,54 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=9,59, 4,20 Hz, 1 H) 4,28 - 4,41 (m, 2 H) 3,97 (t, J=7,83 Hz, 2 H). m/z (ESI) 245,0 $(M-H)^+$.

Hợp chất điều chế 7g: 2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-3-sulfonamit




Nạp diclometan (100 ml) và clorosulfonyl isoxyanat (2,47 mL, 28,4 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá trước khi thêm từng giọt 2-bromoetanol (2,01 ml, 28,4 mmol) vào qua phễu bổ sung trong 20 phút. Sau 1 giờ, thêm 2-aminopyrimidin (2,70 g, 28,4 mmol) vào trong một phần riêng. Thêm từng giọt dung dịch chứa trietylamin (11,3 ml, 81,0 mmol) và DCM (50 mL) vào trong 20 phút qua phễu bổ sung. Sau khi bổ sung xong, lấy bể làm mát ra và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 48 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm thu được chất rắn dầu màu vàng. Tạo huyền phù phần cặn trong dung dịch nước HCl (2,0 M, 150 mL), lọc, và rửa chất rắn thu được bằng nước (3 × 50 mL) để thu được 2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (4,21 g, 17,2 mmol, hiệu suất 63,8%) là chất rắn màu trắng nhờ. m/z (ESI) 245,0 $(M+H)^+$.

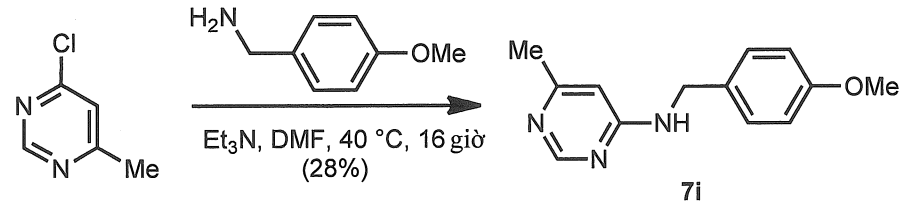
Hợp chất điều chế 7h: N-(4-metoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit




Nạp N-(4-metoxybenzyl)thiazol-2-amin (được điều chế tương tự với chất trung gian A, các trang 43-44 của công bố đơn quốc tế số WO2013122897, trong đó 1,2,4-thiadiazol-5-amin được thay bằng thiazol-2-amin và 2,4-dimetoxybenzaldehyt được thay bằng 4-metoxybenzaldehyt) (1 g, 4,54 mmol) và 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) (0,99 g, 4,99 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm dimetyl sulfoxit (20 mL) vào tiếp đó là natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,11 g, 2,72 mmol). Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được phủ Teflon và làm ấm phản ứng đến 50°C và khuấy mạnh. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng cẩn thận hỗn hợp phản ứng bằng nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các

lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 20 đến 80% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (0,96 g, 1,65 mmol, hiệu suất 60,4%) là dầu màu vàng. m/z (ESI) 351,0 $(M+H)^+$.

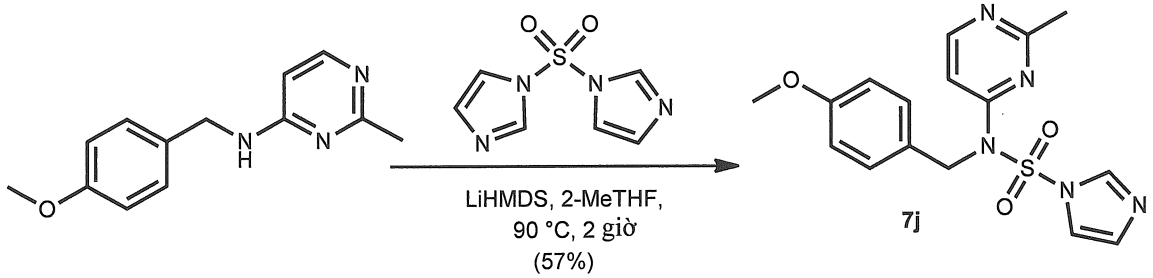
Hợp chất điều chế 7i: N-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyrimidin-4-amin




7i

Nạp dung dịch chứa 4-clo-6-metyl-pyrimidin (1 g, 7,78 mmol), trietylamin (1,63 mL, 11,7 mmol), và N,N-dimetylformamit (10 mL) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL. Thêm 4-metoxybenzylamin (1,51 mL, 11,7 mmol) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được phủ Teflon, và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 40°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 50 đến 100% trong heptan) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyrimidin-4-amin (0,50 g, 2,18 mmol, hiệu suất 28,0%) là chất rắn màu trắng nhờ. m/z (ESI) 230,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 7j: N-(4-metoxybenzyl)-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit

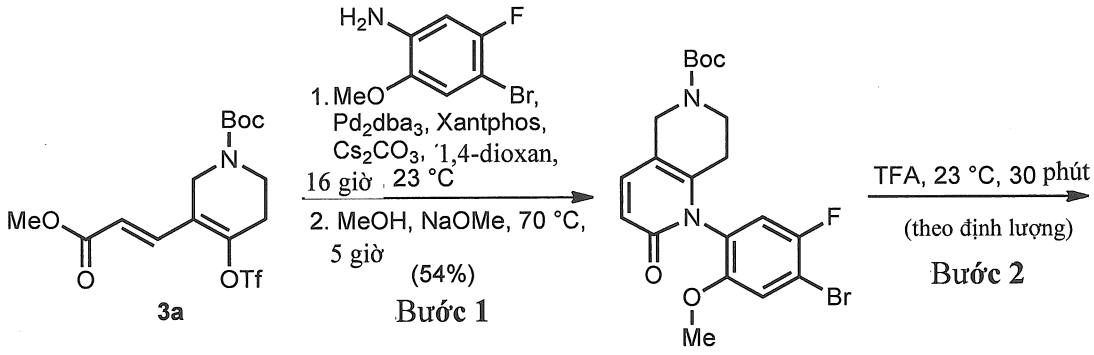


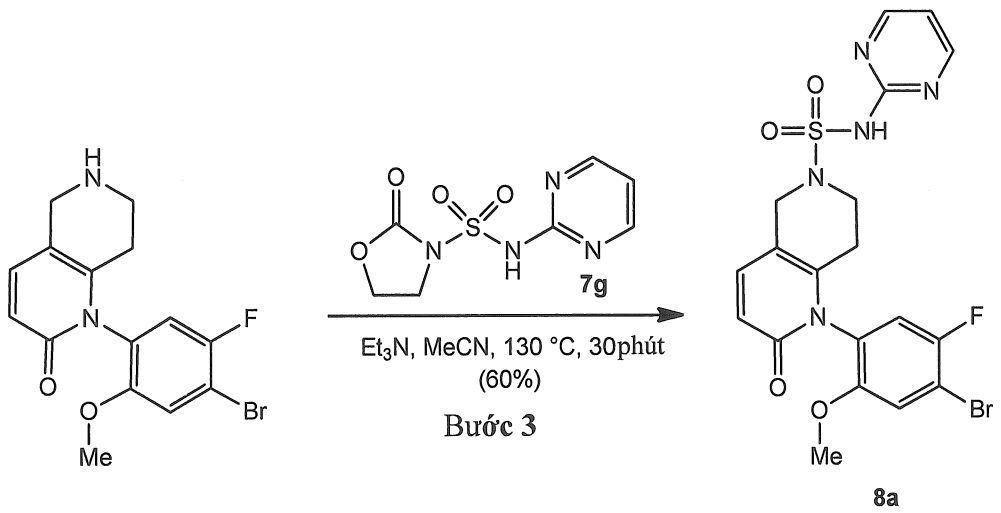

7j

Nạp N-(4-metoxybenzyl)-2-metylpyrimidin-4-amin (được điều chế tương tự với chất trung gian A, các trang 43-44 của công bố đơn quốc tế số WO2013122897, trong đó 1,2,4-thiadiazol-5-amin được thay bằng 2-metylpyrimidin-4-amin và 2,4-

dimetoxybenzaldehyt được thay bằng 4-metoxybenzaldehyt) (864 mg, 4,36 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm 2-metyltetrahydrofuran (10,0 mL) và dung dịch chứa lithi hexametyldisilazit trong THF (1,0 M, 4,27 mL, 4,27 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng được khuấy. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được phủ Teflon và làm ấm phản ứng đến 90°C và khuấy mạnh. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu đỏ đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 20 đến 80% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được N-(4-metoxybenzyl)-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (450 mg, 1,25 mmol, hiệu suất 57,4%) là chất rắn màu vàng nhạt. m/z (ESI) 360,2 $(M+H)^+$.

Điều chế hợp chất có công thức 8: Ghi chú: Theo sơ đồ tổng quát A, Các hợp chất có công thức 8 là các hợp chất cuối cùng, và được mô tả trong phần ví dụ thực hiện theo sáng chế dưới đây. Các hợp chất thuộc các quy trình điều chế hợp chất 8a-8f được mô tả dưới đây là các hợp chất điều chế, vì mặc dù chúng là các hợp chất cuối cùng, nhưng chúng còn được sử dụng làm các hợp chất trung gian trong phần ví dụ thực hiện theo sáng chế dưới đây.






Hợp chất điều chế 8a: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit.

Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (chế phẩm 3a, 10,4 g, 25,0 mmol), xantphos (1,81 g, 3,13 mmol), xesi cacbonat (24,4 g, 75,0 mmol), 4-bromo-5-flo-2-metoxyanilin (Alfa Aesar, 6,06 g, 27,5 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0) (1,15 g, 1,25 mmol) và 1,4-dioxan (125 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL sau đó phun bằng nitơ trong 15 phút. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng trong chân không thông qua nút silica gel 1,0 cm và rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 150 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được bọt màu nâu được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Pha loãng bọt màu nâu bằng MeOH (250 mL) và chuyển sang bình áp lực dung tích 350 mL được trang bị que khuấy. Sau đó cho natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 2,79 ml, 12,5 mmol) vào bình phản ứng và bịt kín bằng nắp Teflon được trang bị van giảm áp. Đặt bình phản ứng trong bể dầu 70°C và khuấy mạnh. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, chuyển sang bình đáy tròn dung tích 1 L có MeOH bổ sung và cô trong áp suất giảm. Hòa tan lại dầu màu nâu trong DCM (150 mL) và lọc qua đệm Celite® (3 cm) để dễ dàng nạp vật liệu này lên cột. Rửa đệm Celite® bằng DCM (3 × 50 mL). Cô dịch lọc màu nâu trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 340-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc /EtOH có tỷ lệ 3:1 5 đến 70% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-

5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (6,1 g, 13,5 mmol, hiệu suất 53,7%) là bọt màu nâu vàng.

Bước 2: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

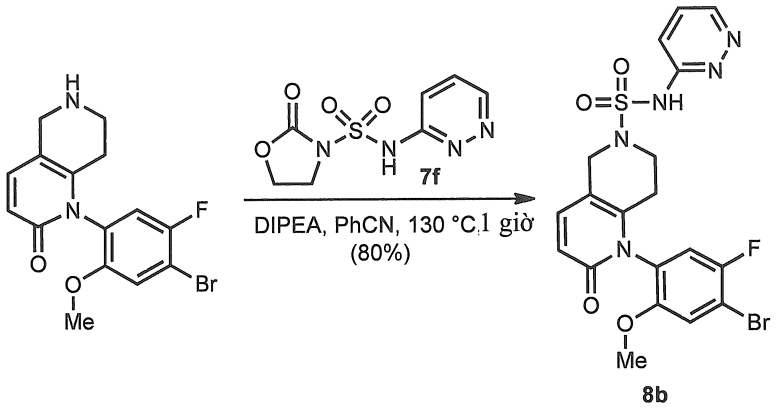
Nạp *(Rac)*-***tert***-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (1,50 g, 3,31 mmol) và axit trifloaxetic (33,1 mL) vào bình đáy tròn dung tích 100 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (50 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (1,27 g, 3,60 mmol, theo định lượng) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,55 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 2,80 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H) 1,76 - 1,96 (m, 1 H). m/z (ESI) 355,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)-1*-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-n-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (520 mg, 1,473 mmol), 2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7g, 899 mg, 3,68 mmol), và axetonitril (7,4 mL) vào lọ vi sóng thu được huyền phù. Thêm trietylamin (2,05 mL, 14,7 mmol) vào, dẫn đến tạo thành dung dịch màu vàng. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút ở 130°C. Cô hỗn hợp. Phần cặn được hấp thụ trong dung dịch nước HCl 1N và DCM. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các chất chiết hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 50-g, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 20-70% trong heptan có DCM 10%). Thu gom vết sản phẩm chính với một lượng nhỏ vết sản phẩm nhỏ thu được *(Rac)-1*-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (451 mg, 0,884 mmol, hiệu suất 60,0%) là chất rắn màu trắng nhờ có độ tinh khiết 90% bằng $^1$H NMR. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,99 - 11,59 (m, 1 H) 8,52 (d, *J*=4,90 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=6,22 Hz, 1 H) 7,29 - 7,46 (m, 2

H) 7,08 (t, *J*=4,89 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,25 - 4,39 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 2,28 - 2,37 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 1,17 (t, *J*=7,10 Hz, 1 H). m/z (ESI) 510,0 $(M+H)^+$.

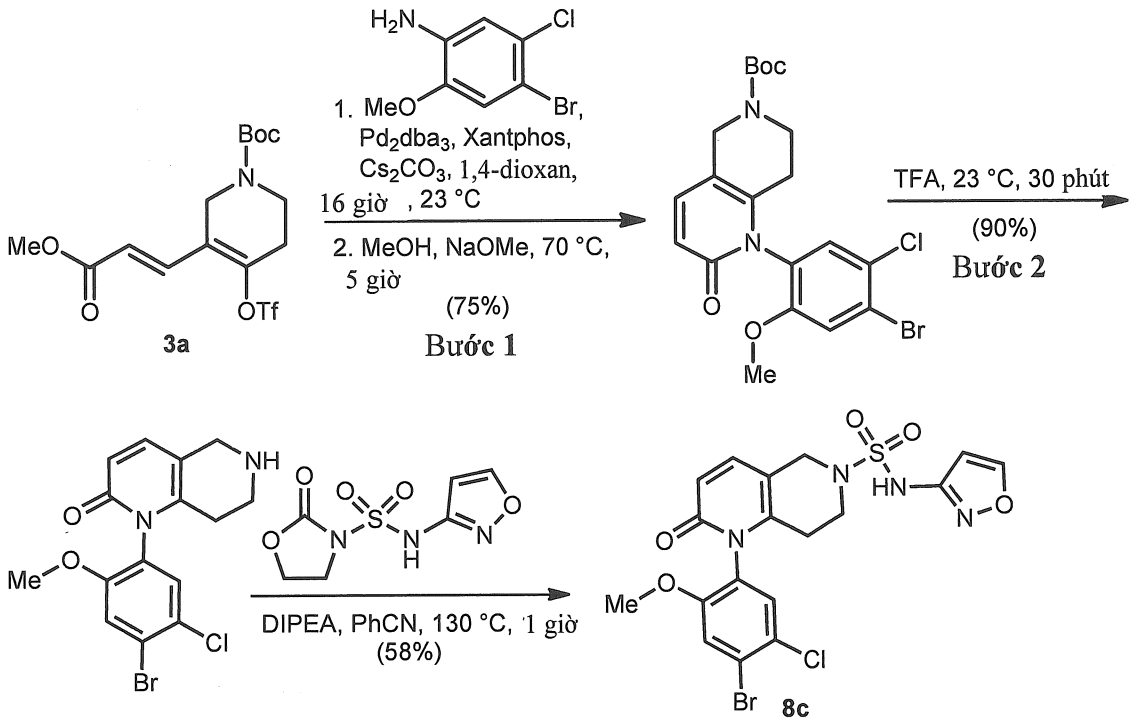
Hợp chất điều chế 8b: *(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Nạp 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 2, 5,65 g, 16,0 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 5,86 g, 24,0 mmol), N,N-diisopropyletylamin (19,5 ml, 112 mmol), và benzonitril (32,0 ml) vào ống dung tích 250 mL được đậy kín. Đậy kín bình phản ứng và làm nóng đến 130°C. Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chuyển sang bình đáy tròn dung tích 250 mL và cô trong áp suất giảm (1 mbar ở 80-90°C). Pha loãng dầu màu đen thu được bằng DCM (200 mL) và rửa bằng dung dịch chứa nước HCl (1,0 M, 100 mL). Chiết lại lớp nước bằng DCM (3 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm, và tinh chế (cột Grace silica gel 200-g, MeOH 0 đến 10% trong DCM) để thu được 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (6,53 g, 12,80 mmol, hiệu suất 80%) là dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,66 (dd, *J*=4,1, 9,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,40 (td, *J*=5,7, 17,0 Hz, 1H), 2,10 (td, *J*=5,5, 17,4 Hz, 1H). m/z (ESI) 510,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Hợp chất điều chế 8b được chạy sắc ký SFC tách đồng phân đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được (Hợp chất điều chế 8b-P, 1,78 g, 3,49 mmol, hiệu suất 21,8%) (pic 1) và (Hợp chất điều chế 8b-M, 1,99 g, 3,90 mmol, hiệu suất 24,4%) (pic 2) là các chất rắn màu nâu vàng.

Hợp chất điều chế 8c: *(Rac)*; -(P)-; và (M) 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-n-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất điều chế 3a, (10,8 g, 26,0 mmol), xantphos (1,88 g, 3,25 mmol), xesi cacbonat (25,4 g, 78,0 mmol), 4-bromo-5-clo-2-metoxyanilin (6,15 g, 26,0 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0) (1,19 g, 1,30 mmol) và 1,4-dioxan (130 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 15 phút. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng trong chân không thông qua nút silica gel 1,0 cm và rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 150 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được bọt màu nâu được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Pha loãng sản phẩm này bằng MeOH (260 mL) và chuyển sang bình áp lực dung tích 350 mL được trang bị que khuấy. Sau đó cho vào bình phản ứng natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 2,97 ml, 13,00 mmol) và bịt kín bằng nắp Teflon được trang bị van giảm áp. Đặt bình phản ứng trong bể dầu 70°C và khuấy mạnh. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, chuyển sang bình đáy tròn dung tích 1 L có MeOH bổ sung và cô trong áp suất giảm. Hòa tan lại dầu màu nâu trong DCM (150 mL) và lọc qua đệm Celite® (3 cm) để dễ dàng nạp vật liệu này lên cột. Rửa đệm Celite®

bằng DCM (3 × 50 mL). Cô dịch lọc màu nâu trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 340-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 5 đến 35% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (9,12 g, 19,4 mmol, hiệu suất 74,7%) là chất rắn màu nâu vàng.

Bước 2: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (4,5 g, 9,58 mmol) và axit trifloaxetic (47,9 mL) vào bình đáy tròn dung tích 100 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (100 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (4 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (3,2 g, 8,66 mmol, hiệu suất 90%) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,31 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 2,80 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,11 (td, *J*=5,4, 17,1 Hz, 1H), 1,88 (td, *J*=5,5, 17,1 Hz, 1H). m/z (ESI) 369,0 $(M+H)^+$.

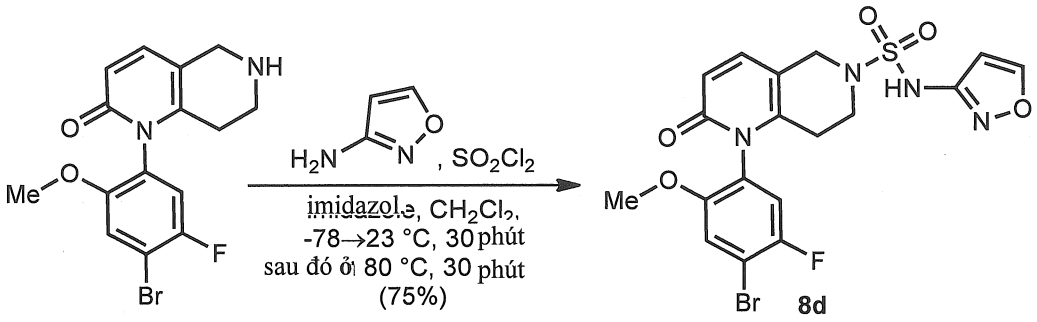
Bước 3: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (2,72 g, 7,36 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 3,6 g, 15,44 mmol), (8,96 ml, 51,5 mmol), và benzonitril (14,7 mL) vào ống dung tích 75 mL được đậy kín. Đậy kín bình phản ứng và làm nóng đến 130°C. Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chuyển sang bình đáy tròn dung tích 250 mL và cô trong áp suất giảm (1 mbar ở 80-90°C). Pha loãng dầu màu đen thu được bằng DCM (200 mL) và rửa bằng dung dịch chứa nước HCl (1,0 M, 100 mL). Chiết lại lớp nước bằng DCM (3 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm, và tinh chế (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, MeOH 0 đến 5% trong DCM) để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit là chất rắn

màu nâu vàng (4,05g, độ tinh khiết 79% theo $^1$H NMR). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,17 - 4,25 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 2,30 - 2,46 (m, 1 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H). m/z (ESI) 515,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Hợp chất điều chế 8c được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 40%) thu được (Hợp chất điều chế 8c-P, 1,05 g, 2,04 mmol, hiệu suất 27,7%) (pic 1) và (Hợp chất điều chế 8c-M, 1,13 g, 2,19 mmol, hiệu suất 29,8%) (pic 2) là các chất rắn màu nâu vàng.

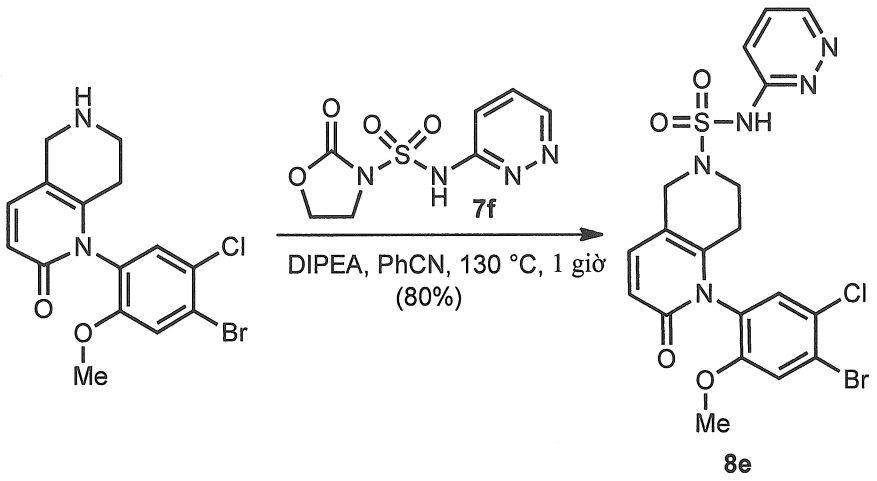
Hợp chất điều chế 8d: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Nạp imidazol (922 mg, 13,6 mmol) và 3-aminoisoxazol (320 µL, 4,34 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (10 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (352,0 µL, 4,32 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 2, 957 mg, 2,71 mmol) trong một phần riêng tiếp đó là $CH_2Cl_2$ (10,0 mL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 25 mL), nước muối (25 mL) và EtOAc (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế (Cột silica gel SNAP Ultra 100-g, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (1,01 g, 2,023 mmol, hiệu suất 74,7%) là chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,13 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=6,22 Hz, 1 H)

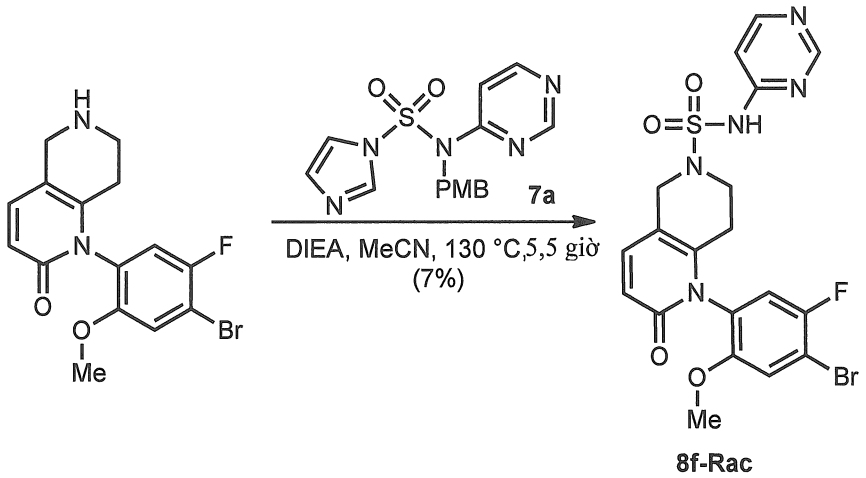
7,37 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,12 - 4,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 2,33 - 2,44 (m, 1 H) 2,03 (dt, *J*=17,62, 5,75 Hz, 1 H). m/z (ESI) 499,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 8e: *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-n-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Nạp 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem quy trình điều chế hợp chất 8c, bước 2, 6,00 g, 16,2 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (7,93 g, 32,5 mmol) (Hợp chất điều chế 7f, 5,86 g, 24,0 mmol), N,N-diisopropyletylamin (19,8 ml, 114 mmol), và benzonitril (32,5 ml) vào ống dung tích 125 mL được đậy kín. Đậy kín bình phản ứng và làm nóng đến 130°C. Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chuyển sang bình đáy tròn dung tích 250 mL và cô trong áp suất giảm (1 mbar ở 80-90°C). Pha loãng dầu màu đen thu được bằng DCM (200 mL) và rửa bằng dung dịch chứa nước HCl (1,0 M, 100 mL). Chiết lại lớp nước bằng DCM (3 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm, và tinh chế (cột Grace silica gel 200-g, MeOH 0 đến 10% trong DCM) để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (3 g, 5,69 mmol, hiệu suất 35,1%) là dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 14,22 (br. s., 1H), 7,84 (dd, *J*=4,2, 9,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,37 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,05 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (br. s., 2H), 2,47 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 1H). m/z (ESI) 526,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất điều chế 8f: *(Rac)*; (P)-; và (M)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



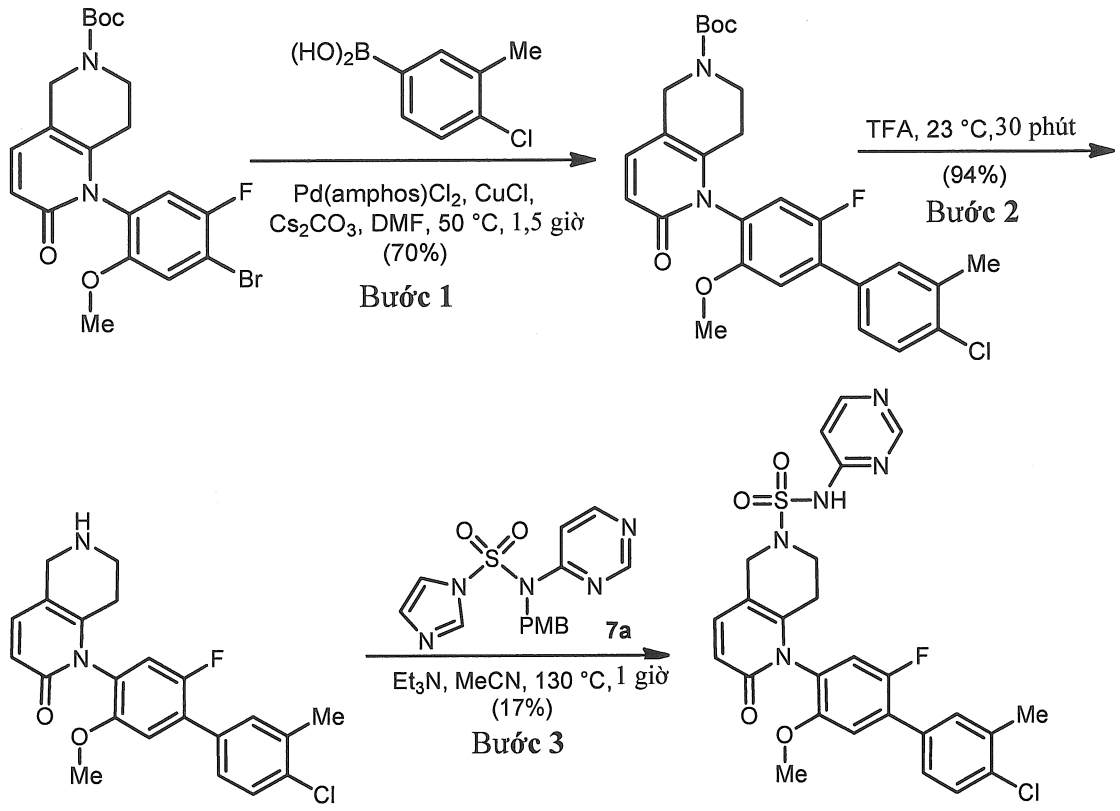

Nạp N-(4-metoxybenzyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7a, 978 mg, 2,83 mmol), 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (500 mg, 1,42 mmol), axetonitril (7,10 mL), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,73 mL, 9,91 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 5 giờ 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và rửa bằng HCl 1M (20 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 15 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm, pha loãng bằng DMSO và lọc qua bộ lọc 0,45 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: axit formic 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, Građien: trong 12 phút ở 25-90%). Làm đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được. Gộp và làm đông khô phần chứa sản phẩm mong muốn để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (50 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 6,9%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,61 (br. s., 1 H) 8,33 (br. s., 1 H) 7,56 (d, *J*=6,22 Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 2 H) 6,97 (br. s., 1 H) 6,36 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,20 (d, *J*=11,92 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,28 - 2,45 (m, 1 H) 1,98 - 2,18 (m, 1 H). m/z (ESI) 511,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Hợp chất Raxemic 8f-Rac được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 40%) thu được Hợp chất điều chế 8f-P (pic 1) và Hợp chất điều chế 8f-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ 1

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 1, 528 mg, 1,17 mmol), axit (4-clo-3-metylphenyl)boronic (Sigma Aldrich, 595 mg, 3,49 mmol), xesi cacbonat (1,52 g, 4,66 mmol), đồng clorua (346 mg, 3,49 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (165 mg, 0,23 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (5,82 mL) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (25 mL) và EtOAc (15 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 25-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50%

trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (407 mg, 0,82 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu nâu vàng. m/z (ESI) 499,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (407 mg, 0,82 mmol) và axit trifloaxetic (8,16 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (25 mL) và rót hỗn hợp cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (307 mg, 0,77 mmol, hiệu suất 94%) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. m/z (ESI) 399,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit.

Nạp N-(4-metoxybenzyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7a, 260 mg, 0,75 mmol), 1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (100 mg, 0,251 mmol), axetonitril (1,25 ml), và trietylamin (245 µL, 1,76 mmol) vào lọ dung tích 3 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được 1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (23,0 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 16,5%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8,60 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 6,38

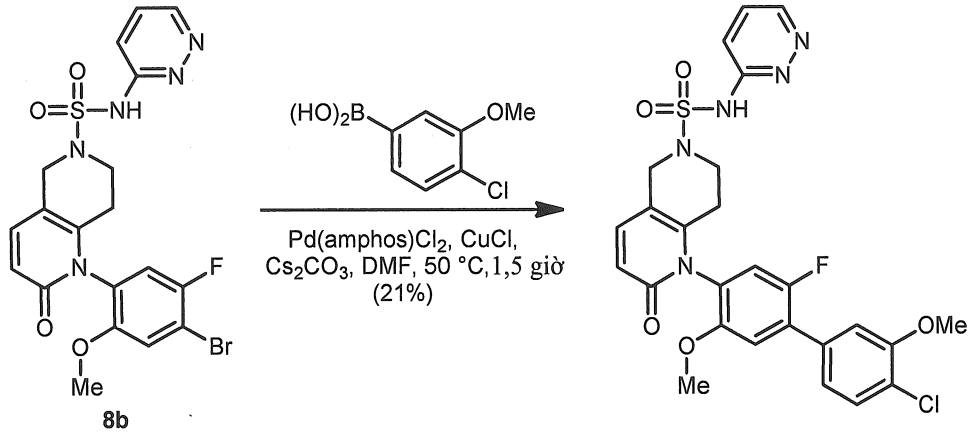
(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J*=10,9 Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 4H), 3,39 (br. s., 2H), 2,47 - 2,31 (m, 4H), 2,22 - 2,05 (m, 1H). m/z (ESI) 556,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 1 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được Ví dụ 1-P (pic 1) là chất rắn màu trắng nhờ.

(M)-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Ví dụ 1-M) không được tách ra trong ví dụ này.

Ví dụ 2

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-[1,1']-biphenyl-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-ON




8b

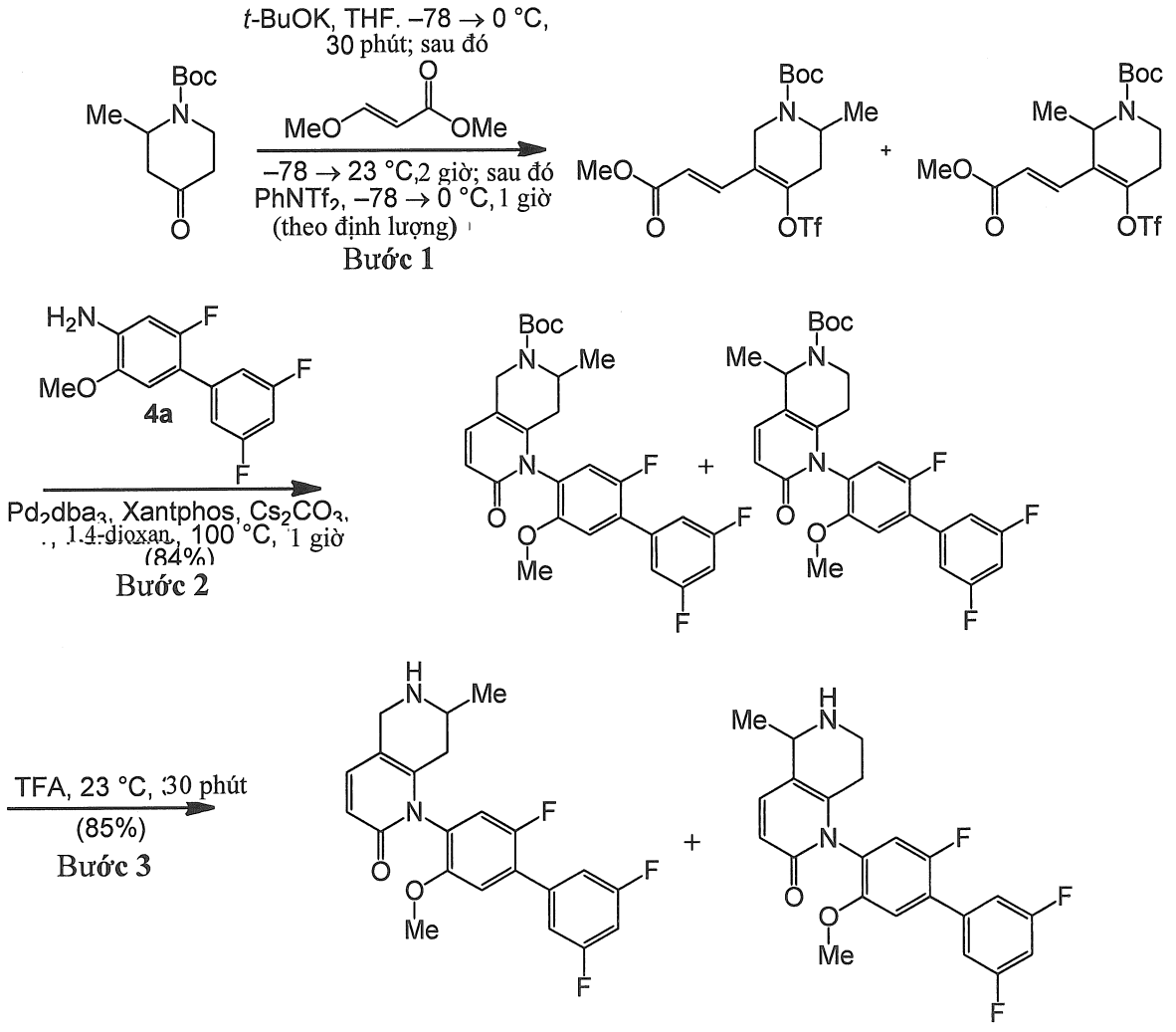
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b, 100 mg, 0,20 mmol), (Matrix Scientific, axit 4-clo-3-metoxyphenyl)boronic (110 mg, 0,59 mmol), xesi cacbonat (255 mg, 0,784 mmol), đồng clorua (58,2 mg, 0,588 mmol), và 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (27,7 mg, 0,039 mmol) vào lọ dung tích 3 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (980 µL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 5 mL) và EtOAc (5 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1000 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-[1,1'-

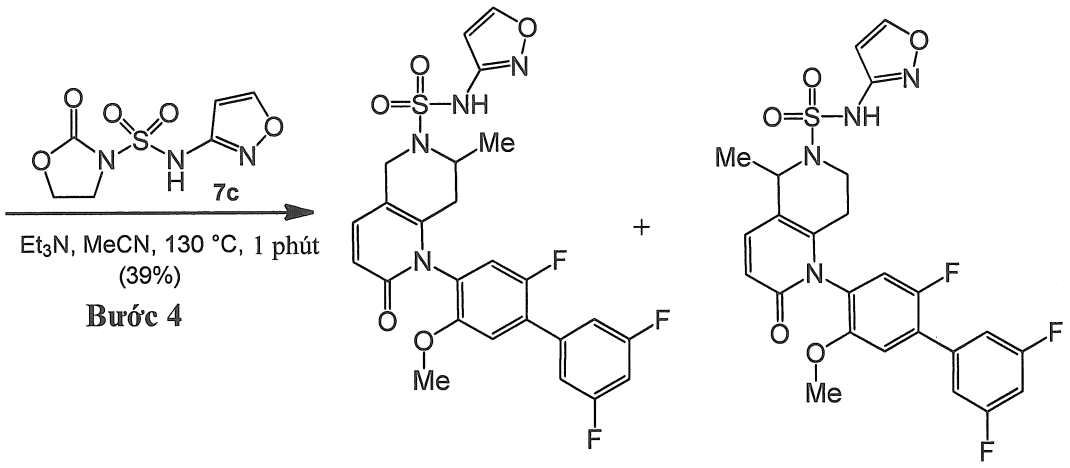
biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (24,0 mg, 0,042 mmol, hiệu suất 21,4%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,67 (dd, *J*=9,54, 4,15 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,19 Hz, 1 H) 7,29 - 7,44 (m, 4 H) 7,23 (dt, *J*=8,16, 1,83 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 2,40 - 2,46 (m, 1 H) 2,07 - 2,23 (m, 1 H). m/z (ESI) 572,1 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của ví dụ 2 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được (Ví dụ 2-P) (pic 1) và (Ví dụ 2-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 3

Hỗn hợp chứa *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit và *(Rac)*- N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit






Bước 1: *(Rac)*-(E)-tert-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-6-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và *(Rac)*-(E)-tert-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 3-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (5,00 g, 23,4 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL và sục bằng khí nitơ. Thêm THF (47,0 ml) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (1,6 M trong THF, 19,0 mL, 29,9 mmol) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C. Thêm từng giọt metyl 3-metoxyacrylat (5,29 ml, 49,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng màu đỏ thu được đến -78°C. Thêm N-phenyl bis-triflometan sulfonamit (13,2 g, 37,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng lạnh, được khuấy mạnh trong một phần và sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá. Sau 1 giờ, thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 50 mL) và làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh theo hai phần (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 30% trong heptan) để thu được hỗn hợp chứa *(Rac)*-(E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-6-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và *(Rac)*-(E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy) -5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (11,75 g, 27,4 mmol, hiệu suất 117%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: *(Rac)-tert*-butyl 7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat và *(Rac)-tert*-butyl 5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp hỗn hợp chứa *(Rac)*-(E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-6-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và *(Rac)*-(E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (716 mg, 1,668 mmol), 2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-amin (Hợp chất điều chế 4h, 352 mg, 1,39 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (101 mg, 0,174 mmol), xesi cacbonat (1,36 g, 4,17 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (63,9 mg, 0,07 mmol), và 1,4-dioxan (6,95 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng EtOAc (15 mL) và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 35% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được hỗn hợp chứa *(Rac)-tert*-butyl 7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat và *(Rac)-tert*-butyl 5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (587 mg, 1,17 mmol, 84,0%) là dầu màu nâu. m/z (ESI) 501,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-7-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on và *(Rac)*-5-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp hỗn hợp chứa *(Rac)-tert*-butyl 7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat và *(Rac)-tert*-butyl 5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (587 mg, 1,173 mmol) và axit trifloaxetic (5,86 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (15 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 15 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan,

lọc, cô trong áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa *(Rac)*-7-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on và *(Rac)*-5-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (400 mg, 1,00 mmol, 85,0%) là chất rắn vô định hình màu nâu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit và *(rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp hỗn hợp chứa *(Rac)*-7-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on và *(Rac)*-5-metyl-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (400 mg, 1,00 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 349 mg, 1,50 mmol), axetonitril (5,00 mL), và trietylamin (975 µL, 6,99 mmol) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 3 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 2000 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit và *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (212 mg, 0,39 mmol, hiệu suất 38,8%) là chất rắn màu cam, mà là hỗn hợp chứa 8 đồng phân.

Bước phân tách: Các ví dụ 3a-P, 3a-M, 3b-P, 3b-M, 3c-P, 3c-M, 3d-P, và 3d-M; được tên là:

Ví dụ 3a-P: (P)-(R)-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Ví dụ 3a-M: (M)-(R)-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Ví dụ 3b-P: (P)-(S)-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

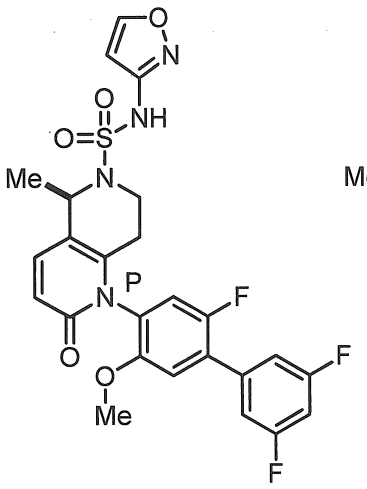
Ví dụ 3b-M: (M)-(S)-N-(isoxazol-3-yl)-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Ví dụ 3c-P: (P)-(S)-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

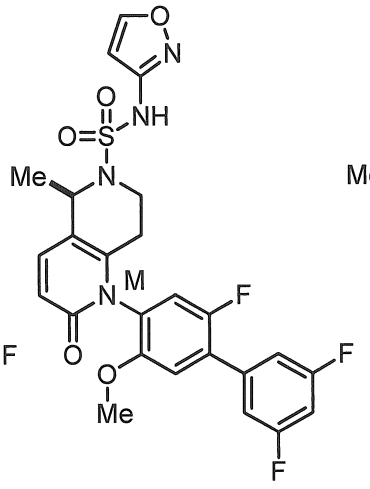
Ví dụ 3c-M: (M)-(S)-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Ví dụ 3d-P: (P)-(R)-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

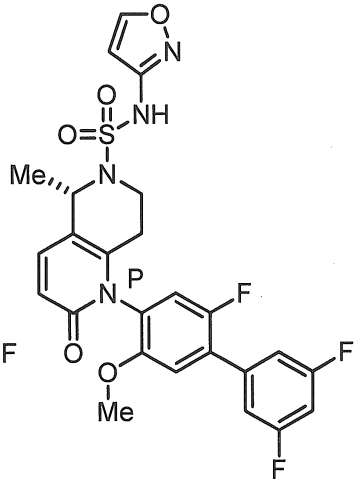
Ví dụ 3d-M: (M)-(R)-N-(isoxazol-3-yl)-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



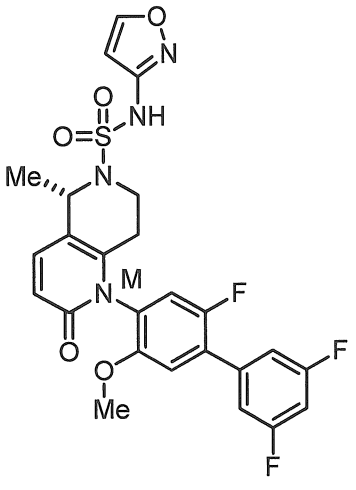
Ví dụ 3a-P



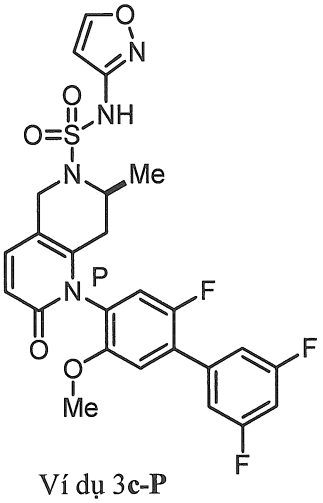
Ví dụ 3a-M



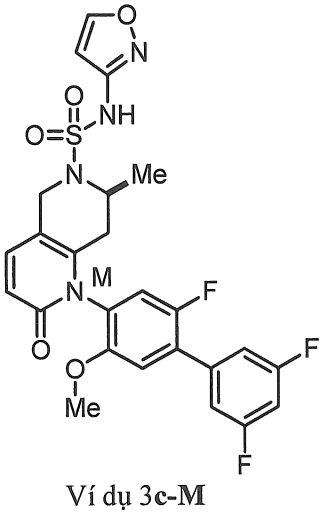
Ví dụ 3b-P



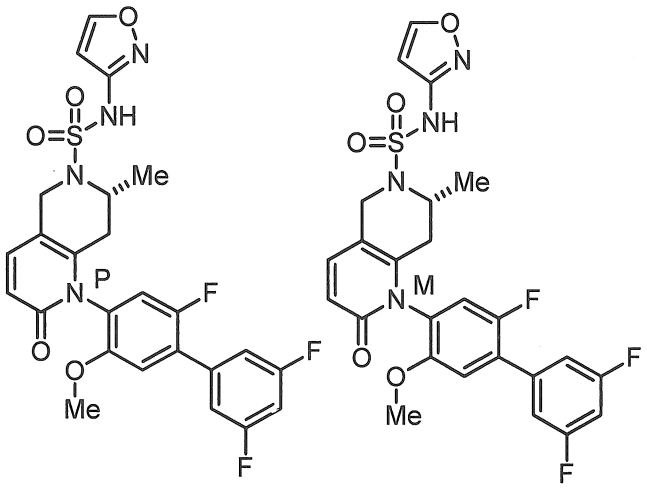
Ví dụ 3b-M



Ví dụ 3c-P



Ví dụ 3c-M



Ví dụ 3**d-P** Ví dụ 3**d-M**

Hỗn hợp chứa Sản phẩm raxemic của Ví dụ 3 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), građien metanol 5 đến 55%) thu được như sau:

Pic 1: Ví dụ 3a-P;

Pic 2: Ví dụ 3a-M;

Pic 3: hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của Ví dụ 3a-P và Ví dụ 3d-P. (Phần này được tinh chế thêm bằng sắc ký SFC phân tách các đối quang (Chiralpak IC (s,s), etanol 55%) thu được như sau là các chất rắn màu trắng nhờ: Pic 1: Ví dụ 3a-P; Pic 2: Ví dụ 3d-P)

Pic 4: Ví dụ 3b-M;

Pic 5: Ví dụ 3c-P;

Pic 6: Ví dụ 3c-M;

Pic 7: Ví dụ 3d-M.

Ví dụ 3a-P $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,10 (br. s., 1H), 8,70 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=1,2, 6,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, *J*=9,9, 15,7 Hz, 2H), 6,38 - 6,30 (m, 2H), 4,40 (d, *J*=16,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 4,11 (d, *J*=16,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (dd, *J*=6,1, 17,5 Hz, 1H), 1,74 (d, *J*=17,5 Hz, 1H), 1,07 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3a-M $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,02 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*=7,77 Hz, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,32 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,36 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,71 (dd, *J*=14,72, 6,84 Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 1,75 - 1,87 (m, 1 H) 1,37 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3b-P $^1$H NMR (600MHz, DMSO) δ = 11,17 (br. s., 1H), 8,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,33 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=9,5 Hz,

1H), 6,29 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,80 (q, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,36 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). m/z (ESI) 547,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3b-M $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,01 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 5 H) 7,14 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,36 (d, *J*=1,87 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 4,76 (q, *J*=6,81 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,71 (dd, *J*=14,93, 7,15 Hz, 1 H) 2,40 - 2,46 (m, 1 H) 1,81 (dd, *J*=17,88, 4,20 Hz, 1 H) 1,37 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3c-P $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,10 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,31 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=10,47 Hz, 1 H) 6,31 - 6,39 (m, 2 H) 4,40 (d, *J*=15,45 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J*=6,74 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=16,07 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 1,74 (d, *J*=17,10 Hz, 1 H) 1,07 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

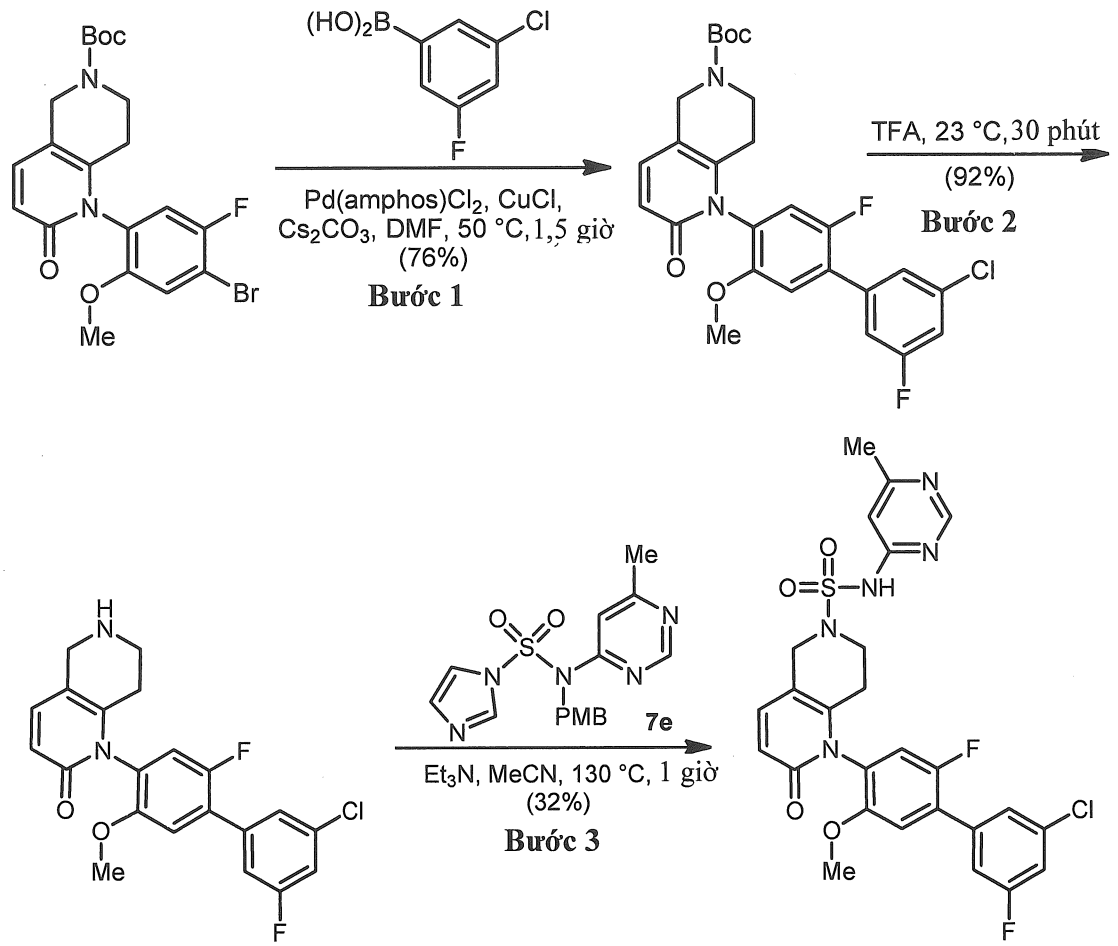
Ví dụ 3c-M $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,14 (br. s., 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,27 - 7,49 (m, 6 H) 6,40 (d, *J*=9,23 Hz, 1 H) 6,30 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 4,43 (d, *J*=16,27 Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,09 (d, *J*=16,38 Hz, 1 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 2,02 (d, *J*=17,21 Hz, 1 H) 1,08 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3d-P $^1$H NMR (600MHz, DMSO) δ = 11,20 (br. s., 1H), 8,76 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 6H), 6,40 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,31 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=15,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,09 (d, *J*=15,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,38 (dd, *J*=5,8, 17,4 Hz, 1H), 2,02 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 1,08 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). m/z (ESI) 547,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3d-M $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,13 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,22 - 7,49 (m, 6 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 4,81 (q, *J*=6,57 Hz, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 4 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 1,37 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). m/z (ESI) 547,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4

*(Rac)*-;(P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 1, 800 mg, 1,765 mmol), axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (Matrix Scientific, 923 mg, 5,29 mmol), xesi cacbonat (2,30 g, 7,06 mmol), đồng clorua (524 mg, 5,29 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (250 mg, 0,35 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (8,90 mL) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (25 mL) và EtOAc (15 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 25-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-2,5'-

diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (678 mg, 1,35 mmol, hiệu suất 76%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,57 (dd, *J*=9,02, 1,55 Hz, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 6,41 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,30 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 2,26 - 2,39 (m, 1 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H). m/z (ESI) 503,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (678 mg, 1,35 mmol) và axit trifloaxetic (10,0 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (25 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (500 mg, 1,24 mmol, hiệu suất 92%) là bọt màu nâu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,63 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,26 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,83 (t, *J*=5,44 Hz, 2 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H). m/z (ESI) 403,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

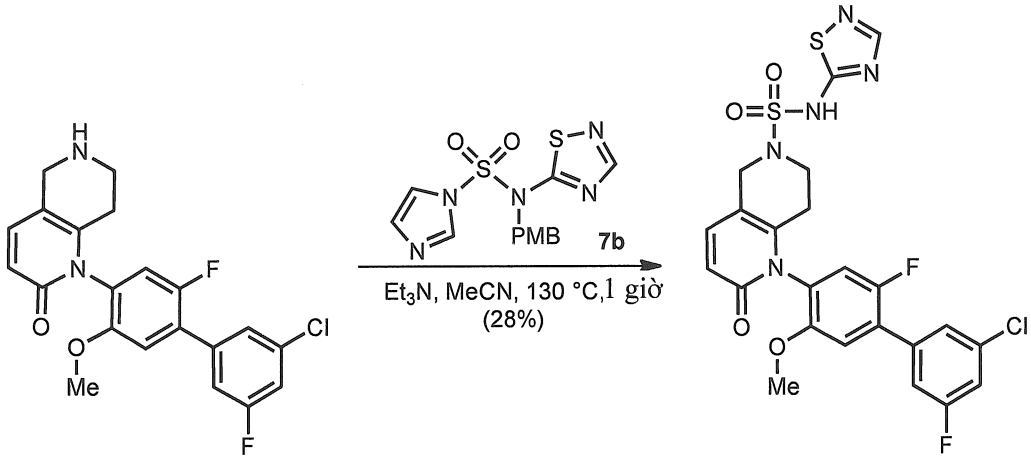
Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (100 mg, 0,25 mmol), N-(4-metoxybenzyl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7e, 134 mg, 0,37 mmol), axetonitril (2 mL), và trietylamin (242 µL, 1,74 mmol) vào lọ dung tích 3 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm:

1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(6-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (45,6 mg, 0,08 mmol, hiệu suất 32,0%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,54 (s, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,24 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,31 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,38 (br. s., 2 H) 2,41 (d, *J*=18,04 Hz, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H). m/z (ESI) 574,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 4 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 4-P (pic 1) và Ví dụ 4-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 5

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



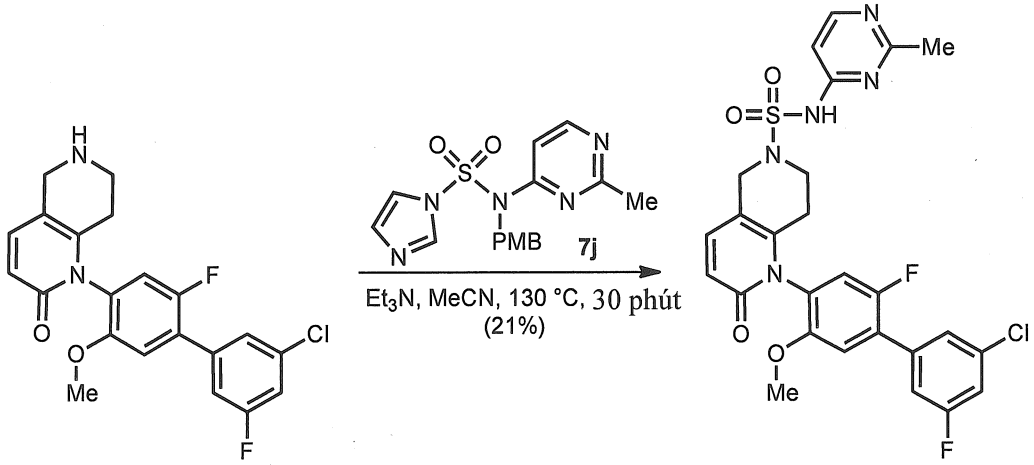

Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 4, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol), N-(4-metoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7b, 174 mg, 0,50 mmol), axetonitril (2,0 mL), và trietylamin (0,24 mL, 1,74 mmol) vào lọ dung tích 3 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và

làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (39,4 mg, 0,07 mmol, hiệu suất 28,0%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 7,41 (d, *J*=10,47 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 6,34 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,17 (d, *J*=4,25 Hz, 2 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 566,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 5 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Cột AS-H, metanol 50%) để thu được (Ví dụ 5-P) (pic 1) và (Ví dụ 5-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 6

*(Rac-;*(P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



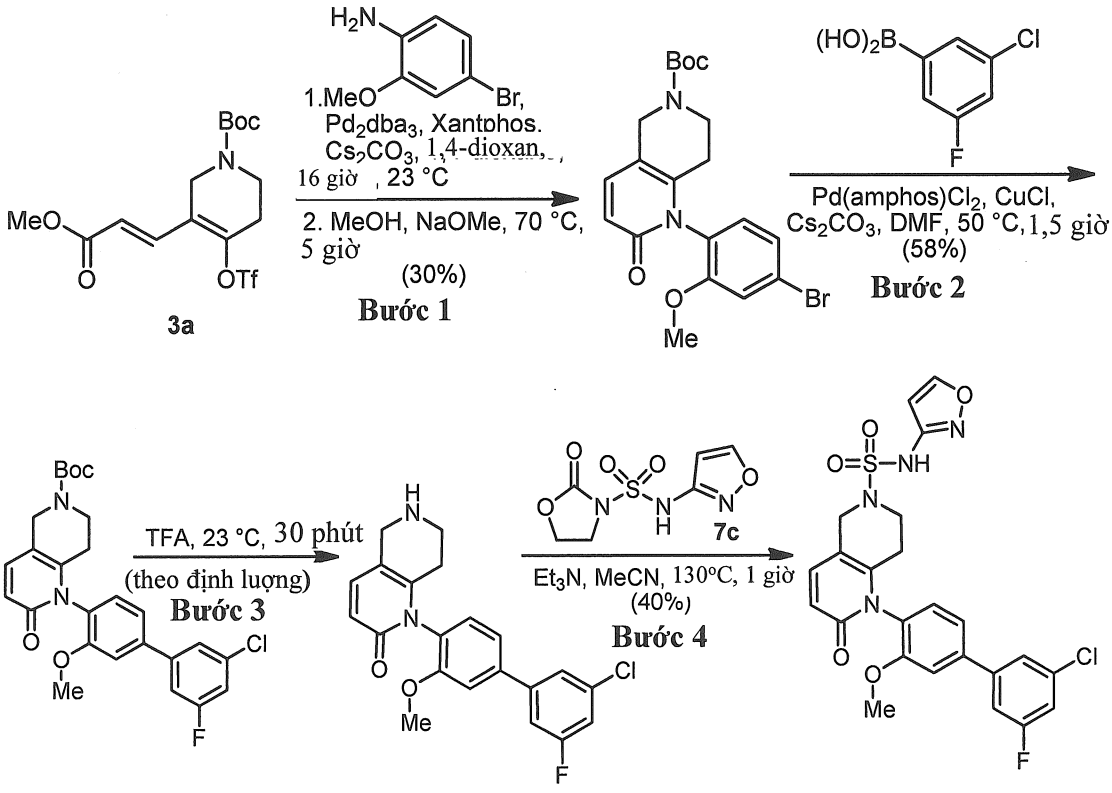

Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 4, bước 2, 100 mg, 0,248 mmol), N-(4-metoxybenzyl)-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7j, 134 mg, 0,372 mmol), axetonitril (1,24 mL), và trietylamin (242 µL, 1,74 mmol) vào lọ dung tích 3 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (Xbridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được 1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-

biphenyl]-4-yl)-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (30,3 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 21,3%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,11 (br. S., 1 H) 7,62 (d, $J$=1,35 Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J$=9,07, 1,61 Hz, 2 H) 6,83 (br. S., 1 H) 6,39 (d, $J$=9,33 Hz, 1 H) 4,06 – 4,24 (m, 2 H) 3,80 (s, 1 H) 3,27 – 3,34 (m, 2 H) 2,39 – 2,45 (m, 1 H) 2,04 – 2,18 (m, 1 H). m/z (ESI) 574,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 6 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Cột AS-H, metanol 50%) để thu được Ví dụ 6-P (pic 1) và Ví dụ 6-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 7

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (*E*)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (chế phẩm 3a, 3,00 g, 7,22 mmol), 2-amino-5-bromoanisol (Alfa Asear, 1,61 g, 7,94 mmol), xantphos (0,52 g, 0,90 mmol), xesi cacbonat (7,06 g, 21,7 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,33 g, 0,36 mmol), và 1,4-dioxan (36 mL) vào bình đáy tròn dung tích 100 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 15

phút. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng trong chân không thông qua nút silica gel 1,0 cm và rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 50 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được bọt màu nâu được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Pha loãng bọt màu nâu bằng MeOH (72 mL) và chuyển sang bình áp lực dung tích 125 mL được trang bị que khuấy. Sau đó cho natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,80 ml, 3,61 mmol) vào bình phản ứng và bịt kín bằng nắp Teflon được trang bị van giảm áp. Đặt bình phản ứng trong bể dầu 70°C và khuấy mạnh. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, chuyển sang bình đáy tròn dung tích 250 mL có MeOH bổ sung và cô trong áp suất giảm. Hòa tan lại dầu màu nâu trong DCM (50 mL) và lọc qua đệm Celite® (3 cm) để dễ dàng nạp vật liệu này lên cột. Rửa đệm Celite® bằng DCM (3 × 50 mL). Cô dịch lọc màu nâu trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 5 đến 70% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (933 mg, 2,143 mmol, hiệu suất 29,7%) là bọt màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,43 (m, 1 H) 7,36 (d, *J*=9,32 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J*=4,77 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J*=8,19 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 2,12 - 2,28 (m, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 1,35 - 1,47 (m, 9 H). m/z (ESI) 437,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (450 mg, 1,03 mmol), axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (541 mg, 3,10 mmol), xesi cacbonat (1,35 g, 4,13 mmol), đồng clorua (307 mg, 3,10 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]palađi(II) clorua (146 mg, 0,21 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (8,9 ml) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (50 mL) và EtOAc (25 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 20 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 15 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (292 mg, 0,60 mmol, hiệu suất 58,2%) là chất rắn màu nâu vàng. m/z (ESI) 485,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (292 mg, 0,60 mmol) và axit trifloaxetic (6,0 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (25 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (241 mg, 0,63 mmol, hiệu suất 104%) là chất rắn màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,77 (t, *J*=1,55 Hz, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 3 H) 7,25 (dd, *J*=13,58, 8,71 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J*=9,23 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,58 - 3,74 (m, 2 H) 2,86 (d, *J*=2,07 Hz, 2 H) 2,04 - 2,21 (m, 1 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H). m/z (ESI) 385,2 $(M+H)^+$.

Bước 4: *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

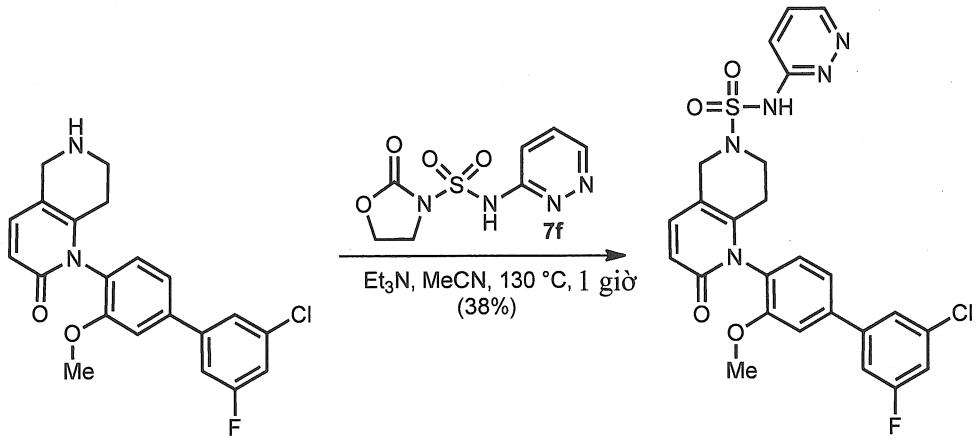
Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (120 mg, 0,312 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 109 mg, 0,468 mmol), axetonitril (1,56 mL), và trietylamin (304 µL, 2,18 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-95%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-

(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (66,6 mg, 0,13 mmol, hiệu suất 40,2%) là chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,77 (t, $J$=1,50 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,40 - 7,53 (m, 3 H) 7,33 (d, $J$=9,43 Hz, 1 H) 7,25 (d, $J$=8,09 Hz, 1 H) 6,35 (d, $J$=9,43 Hz, 1 H) 6,31 (d, $J$=1,76 Hz, 1 H) 4,02 - 4,10 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H). m/z (ESI) 531,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 7 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Cột AS-H, metanol 40%) để thu được Ví dụ 7-P (pic 1) và Ví dụ 7-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 8

*(Rac)-;* (P)-*; và* (M)-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



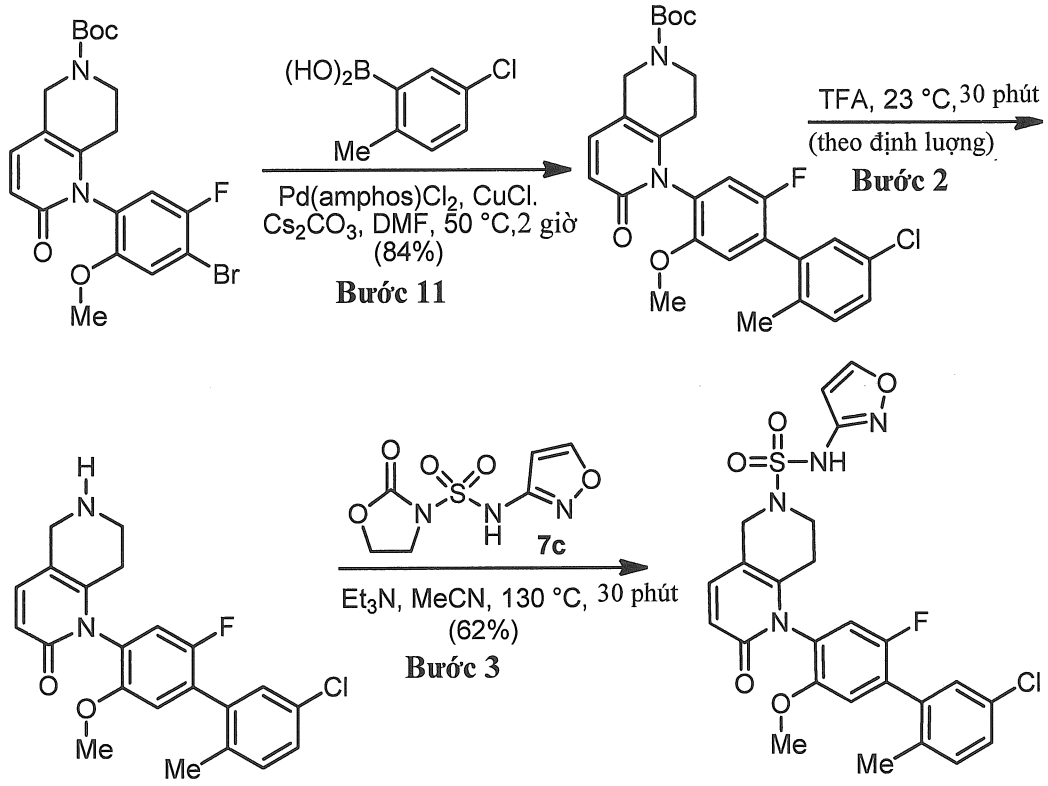

Nạp 1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 7, bước 3, 120 mg, 0,31 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 114 mg, 0,47 mmol), axetonitril (1,56 mL), và trietylamin (304 µL, 2,18 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 80 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-95%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (64,1 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 37,9%) là chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,31 (br. s., 1 H) 7,77 (t, $J$=1,50

Hz, 1 H) 7,70 (dt, *J*=9,69, 2,15 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,44 (dd, *J*=8,14, 1,92 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,22 (t, *J*=6,01 Hz, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 542,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 8 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (cột (S,S) Whelk-O1, metanol 55%) để thu được Ví dụ 8-P (pic 1) và Ví dụ 8-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 9

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-5'-fio-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 1, 300 mg, 0,66 mmol), axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic (Alfa Aesar, 338 mg, 1,99 mmol), xesi cacbonat (863 mg, 2,65 mmol), đồng clorua (197 mg, 1,99 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (94,0 mg, 0,20 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 25 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (3,3 ml) vào và làm nóng hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh đến 50°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường

xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (20 mL) và EtOAc (10 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (278 mg, 0,56 mmol, hiệu suất 84%) là chất rắn màu nâu vàng. m/z (ESI) 500,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (227 mg, 0,46 mmol) và axit trifloaxetic (2,3 mL) vào bình đáy tròn dung tích 25 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (25 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (187 mg, 0,47 mmol, hiệu suất 103%) là chất rắn vô định hình màu nâu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 7,29 (dd, *J*=9,43, 6,74 Hz, 2 H) 7,16 (d, *J*=6,63 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,63 - 3,74 (m, 2 H) 2,89 (t, *J*=5,34 Hz, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 1,94 - 2,11 (m, 1 H). m/z (ESI) 399,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

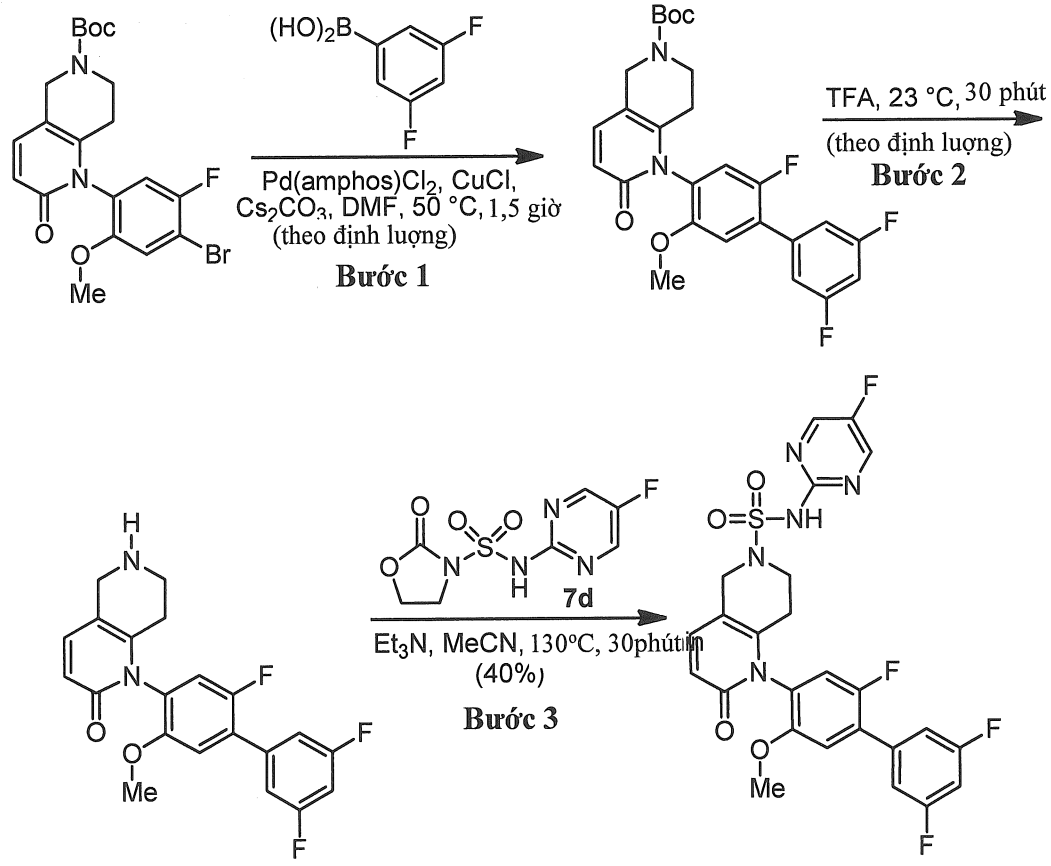
Nạp *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (95 mg, 0,24 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 83 mg, 0,36 mmol), axetonitril (1,20 mL), và trietylamin (232 µL, 1,67 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng

thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-85%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (80 mg, 0,147 mmol, hiệu suất 61,6%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,75 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J*=6,53 Hz, 1 H) 6,34 - 6,42 (m, 2 H) 4,17 - 4,33 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,42 (d, *J*=5,91 Hz, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H).m/z (ESI) 545,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 9 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 9-P (pic 1) và Ví dụ 9-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 10

*(Rac)*; (P)-; và (M)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 1, 806 mg, 1,78 mmol), axit (3,5-diflophenyl)boronic (Combi-Blocks, 844 mg, 5,35 mmol), xesi cacbonat (2,32 g, 7,13 mmol), đồng clorua (529 mg, 5,35 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (252 mg, 0,36 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (8,90 mL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (25 mL) và EtOAc (15 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 25-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (1,08 g, 2,22 mmol, hiệu suất 124%) là chất rắn màu nâu vàng. m/z (ESI) 487,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (844 mg, 1,74 mmol) và axit trifloaxetic (8,7 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (25 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (699 mg, 1,81 mmol, hiệu suất 104%) là chất rắn vô định hình màu vàng nâu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. m/z (ESI) 387,2 $(M+H)^+$.

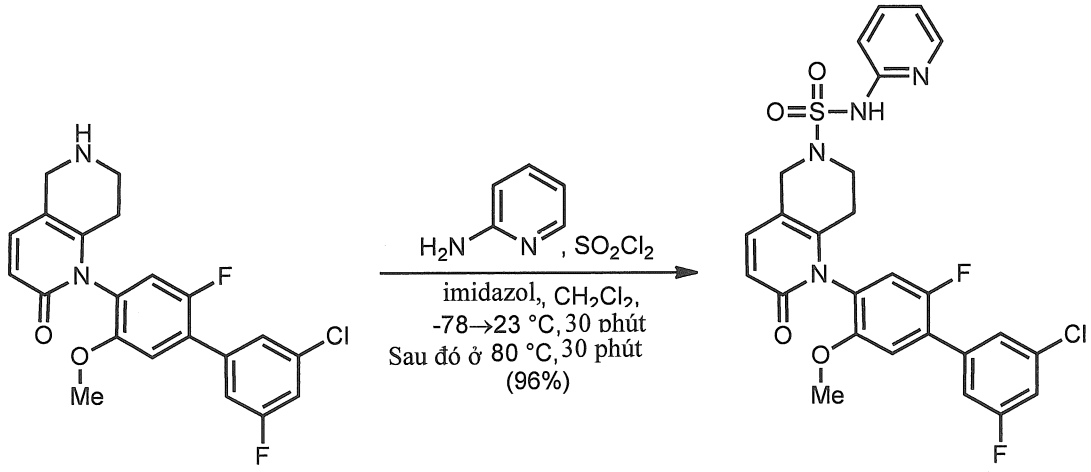
Bước 3: *(Rac)*-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (127 mg, 0,329 mmol), N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7d, 189 mg, 0,721 mmol), axetonitril (1,80 mL), và trietylamin (352 µL, 2,53 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-85%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (80 mg, 0,14 mmol, hiệu suất 39,5%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,41 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 6H), 6,39 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H). m/z (ESI) 562,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 10 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Cột AS-H, metanol 45%) để thu được Ví dụ 10-P (pic 1) và Ví dụ 10-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 11

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

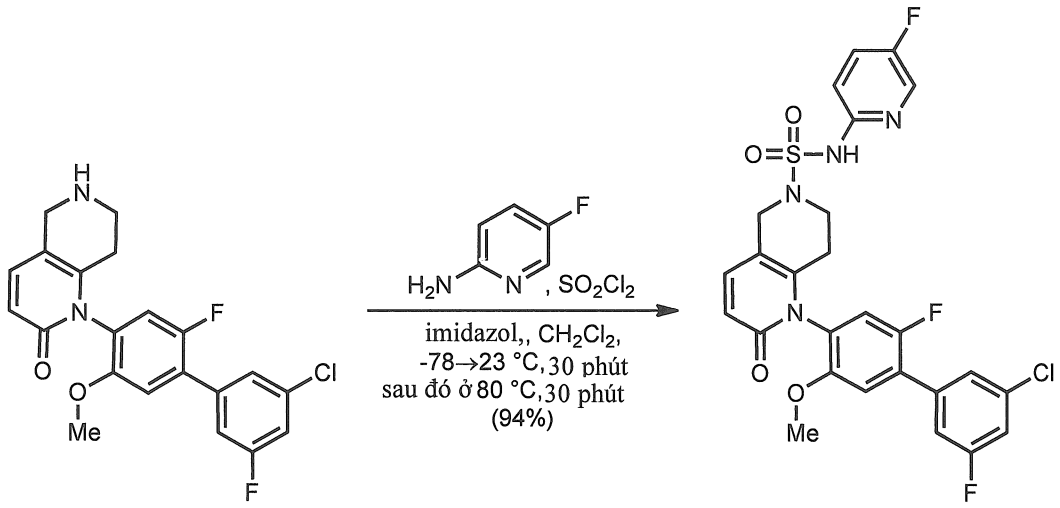


Nạp imidazol (85 mg, 1,24 mmol) và 2-aminopyridin (Sigma Aldrich, 37,4 mg, 0,40 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1,24 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (32,2 µL, 0,40 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 4, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol) vào trong một phần riêng tiếp đó là $CH_2Cl_2$ (1,0 mL). Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (15 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (133 mg, 0,24 mmol, hiệu suất 96%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,11 (br. s., 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 4 H) 7,37 - 7,48 (m, 4 H) 6,47 (d, $J$=9,38 Hz, 1 H) 4,28 (br. s., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,43 (br. s., 2 H) 2,42 - 2,52 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H). m/z (ESI) 559,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 11 được chạy sắc ký trên cột Whelk-O ((S,S) sắc ký SFC phân tách các đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 11-P (pic 1) và Ví dụ 11-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 12

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

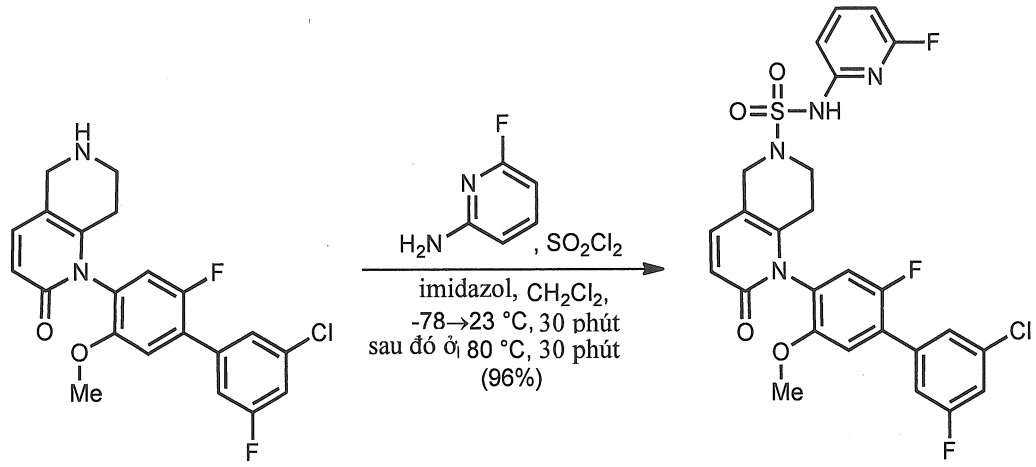



Nạp imidazol (85 mg, 1,24 mmol) và 5-flopyridin-2-amin (hãng Acros Organics, 44,5 mg, 0,40 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1,24 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt Sulfuryl clorua (32,2 µL, 0,40 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 4, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol) vào trong một phần riêng tiếp đó là $CH_2Cl_2$ (1,0 mL). Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (15 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-80%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (134 mg, 0,23 mmol, hiệu suất 94%) là chất rắn màu nâu vàng. δ ppm 10,81 (br. s., 1 H) 8,29 (d, *J*=3,01 Hz, 1 H) 7,79 (td, *J*=8,35 Hz, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 3 H) 7,38 - 7,50 (m, 3 H) 7,17 (dd, *J*=9,07, 3,73 Hz, 1 H) 6,46 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 4,22 - 4,49 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 2 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H). m/z (ESI) 575,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 12 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 45%) để thu được Ví dụ 12-P (pic 1) và Ví dụ 12-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 13

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



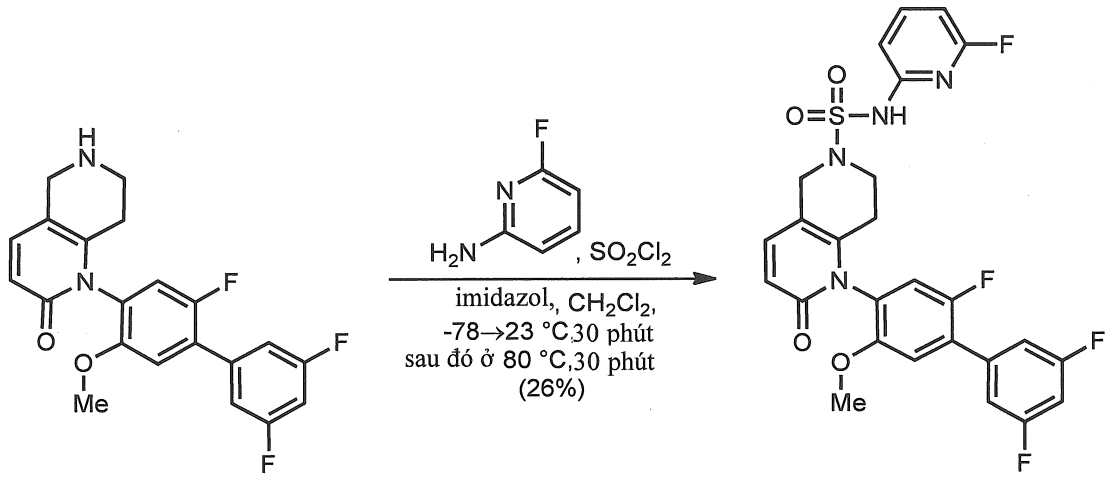

Nạp imidazol (85 mg, 1,24 mmol) và 6-flopyridin-2-amin (Matrix Scientific, 44,5 mg, 0,40 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1,24 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (32,2 µL, 0,40 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 4, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol) trong một phần riêng tiếp đó là $CH_2Cl_2$ (1,0 mL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (15 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-80%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (137 mg, 0,24 mmol, hiệu suất 96%) là chất

rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,97 (s, 1 H) 7,88 (q, $J$=8,12 Hz, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,28 (d, $J$=10,37 Hz, 1 H) 6,92 (dd, $J$=7,98, 1,87 Hz, 1 H) 6,75 (dd, $J$=7,93, 2,23 Hz, 1 H) 6,37 (d, $J$=9,43 Hz, 1 H) 4,23 - 4,39 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H). m/z (ESI) 575,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 13 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 13-P (pic 1) và Ví dụ 13-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 14

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-N-(6-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



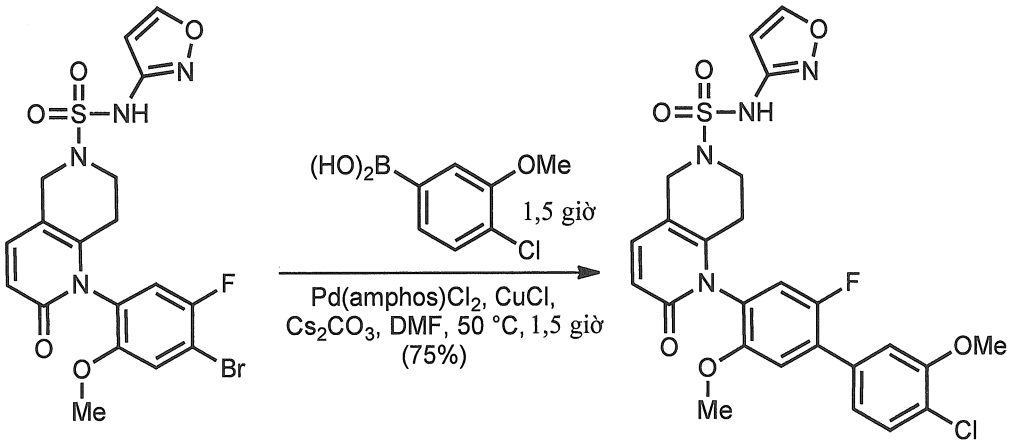

Nạp imidazol (110 mg, 1,62 mmol) và 6-flopyridin-2-amin (Matrix Scientific, 58,0 mg, 0,52 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Cho $CH_2Cl_2$ (1,62 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (42,0 µL, 0,52 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 10, bước 2, 125 mg, 0,32 mmol) vào trong một phần riêng tiếp đó là $CH_2Cl_2$ (1,0 mL). Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (15 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge

Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(6-flopyridin-2-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (47,2 mg, 0,08 mmol, hiệu suất 26,0%) là chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,96 (s, 1 H) 7,88 (q, *J*=7,98 Hz, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 6 H) 6,92 (dd, *J*=7,83, 1,92 Hz, 1 H) 6,75 (dd, *J*=7,98, 2,18 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 4,25 - 4,36 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 559,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 14 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 14-P (pic 1) và Ví dụ 14-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 15

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




**8d**

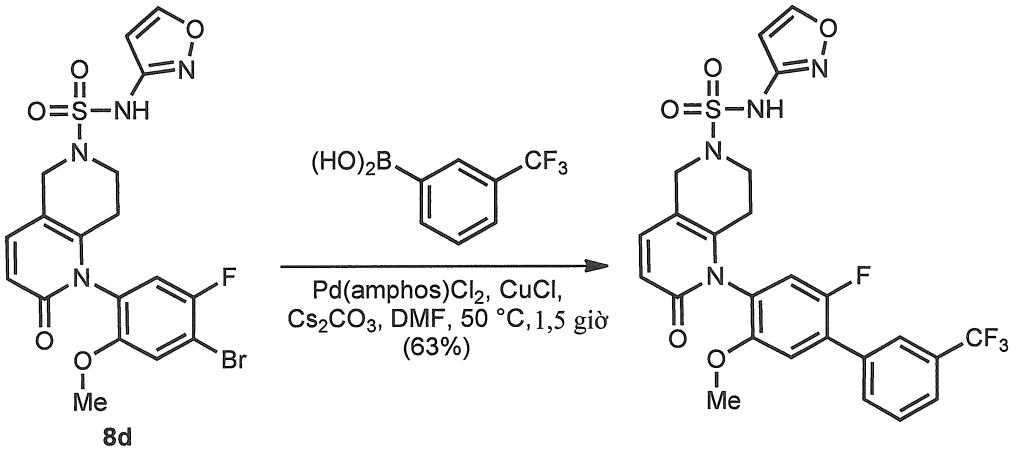
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d, 100 mg, 0,20 mmol), axit 3-metoxy-4-metylphenylboronic (Acros Organics, 100 mg, 0,60 mmol), xesi cacbonat (261 mg 0,80 mmol), đồng clorua (59,5 mg, 0,60 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (28,4 mg, 0,04 mmol) vào lọ dung tích 5 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (1,0 mL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa dung dịch nước bão hòa của axit etylendiamintetraaxetic và nước (5 mL) và

EtOAc (5 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 50% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)*-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (81,0 mg, 0,15 mmol, hiệu suất 74,8%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,35 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (br. s., 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 2,43 (br. s., 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 541,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 15 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 15-P (pic 1) và Ví dụ 15-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 16

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit:

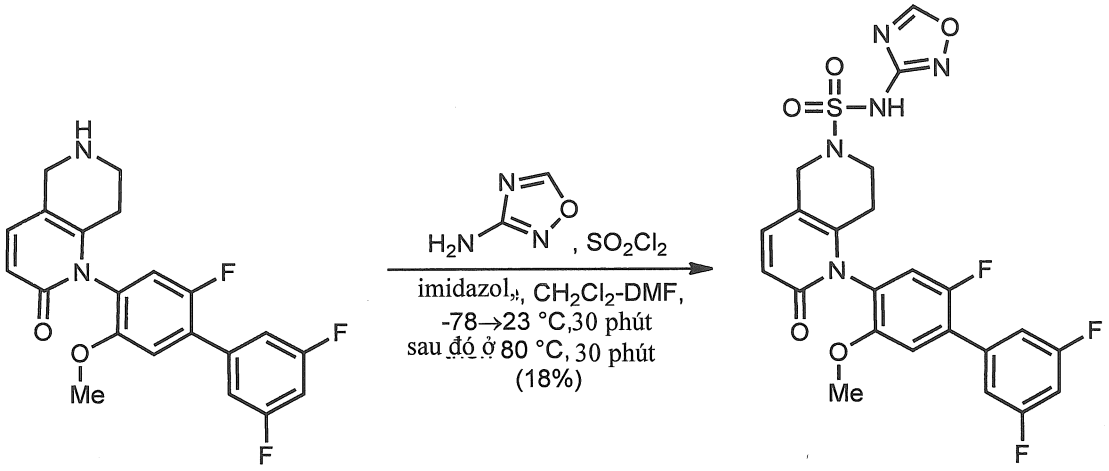



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 3-(triflometyl)benzeneboronic (được mua từ hãng Synthonix) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,17 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,97 (s, *J*=5,59 Hz, 2 H) 7,76 - 7,88 (m, 2 H) 7,26 - 7,45 (m, 3 H) 6,36 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (d, *J*=3,21 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 565,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 16 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 16-P (pic 1) và Ví dụ 16-m (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 17

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-N-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



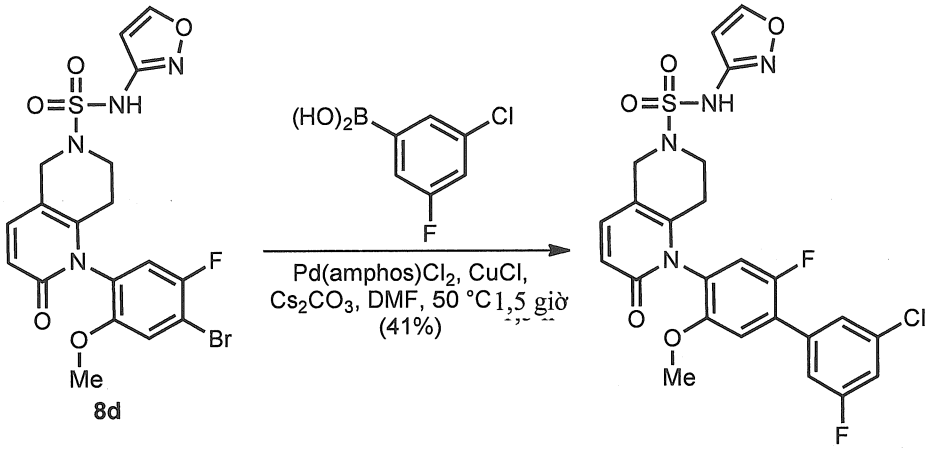

Nạp imidazol (88,0 mg, 1,29 mmol) và 1,2,4-oxadiazol-3-amin (hãng Enamine, 35,2 mg, 0,41 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Cho $CH_2Cl_2$ (971 µL) và DMF (324 µL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (55,9 µL, 0,41 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 10, bước 2, 100 mg, 0,26 mmol) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL) và EtOAc (10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-80%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (25,2 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 18,3%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR

(400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,78 (br. s., 1H), 9,41 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 7H), 6,39 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,13 (d, *J*=17,8 Hz, 1H). m/z (ESI) 532,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 17 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 17-P (pic 1) và Ví dụ 17-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 18

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

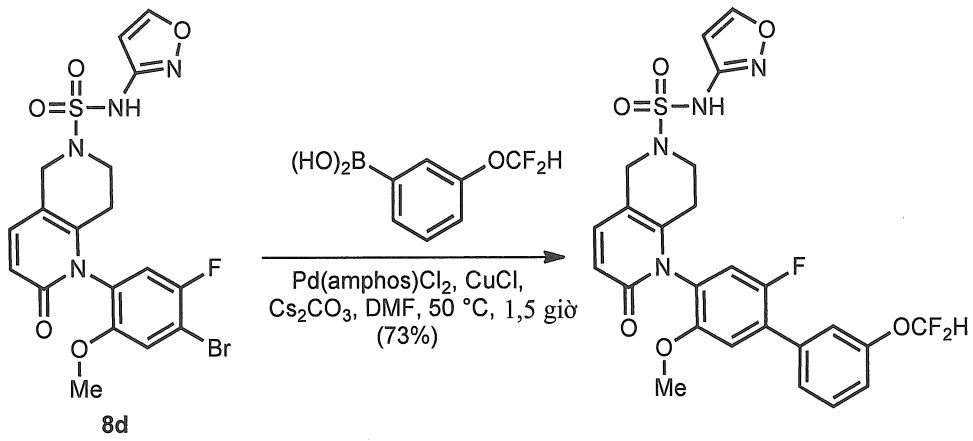



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và 3-borono-5-floclorobenzen (được mua từ hãng Accela ChemBio Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 3 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 6,36 - 6,41 (m, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H). m/z (ESI) 549,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 18 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 18-P (pic 1) và Ví dụ 18-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 19

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



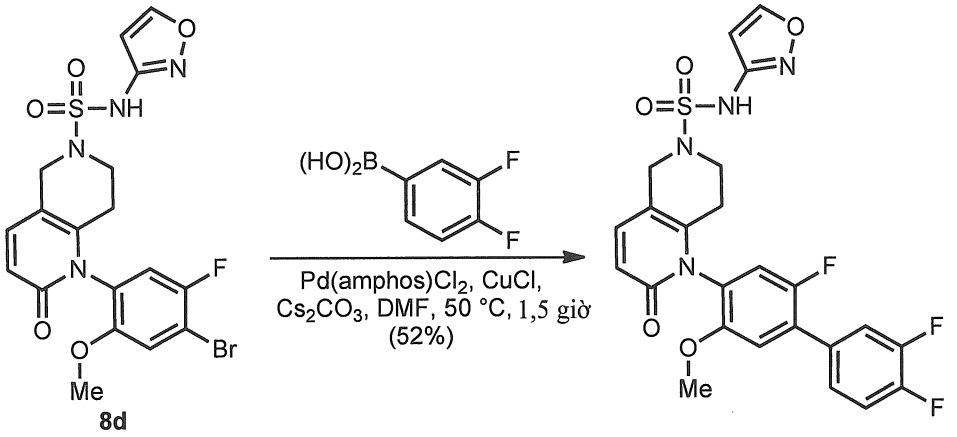

**8d**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 3-(diflometoxy)phenylboronic (được mua từ hãng Focus Synthesis) là axit boronic. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,16 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 4H), 6,43 - 6,34 (m, 2H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 1H). m/z (ESI) 563,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 19 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 19-P (pic 1) và Ví dụ 19-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 20

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




**8d**

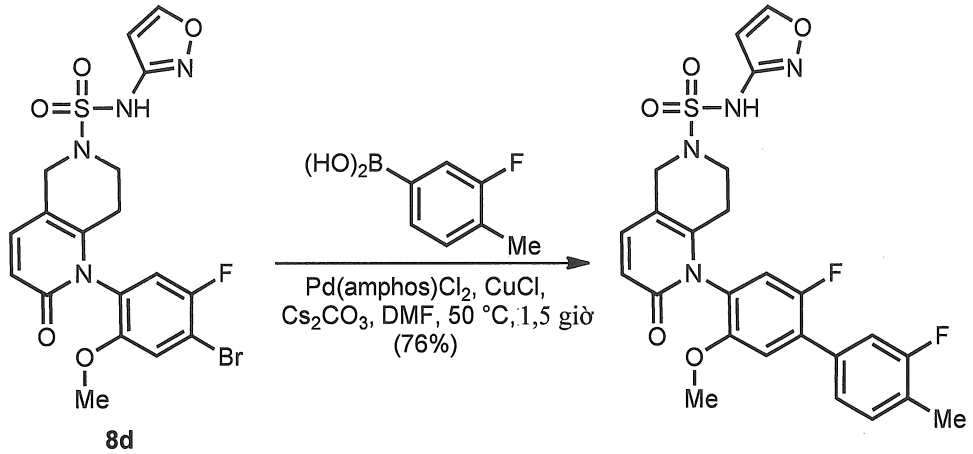
Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit (3,4-diflophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$)

δ ppm 11,17 (s, 1 H) 8,71 - 8,75 (m, 2 H) 8,19 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 3 H) 6,36 - 6,42 (m, 2 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 533,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 20 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 20-P (pic 1) và Ví dụ 20-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 21

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



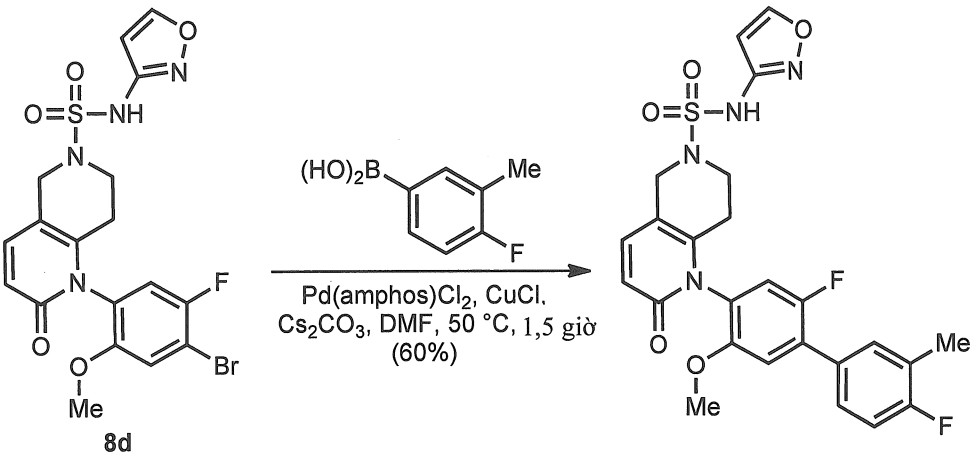

**8d**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 3-flo-4-metyl-phenylboronic (được mua từ Alfa Aesar, một công ty của Johnson Matthey) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,39 - 7,54 (m, 3 H) 7,25 - 7,37 (m, 3 H) 6,35 - 6,41 (m, 2 H) 4,22 (br. s., 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,42 (s, 1 H) 2,30 - 2,35 (m, 3 H). m/z (ESI) 529,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 21 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 21-P (pic 1) và Ví dụ 21-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 22

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

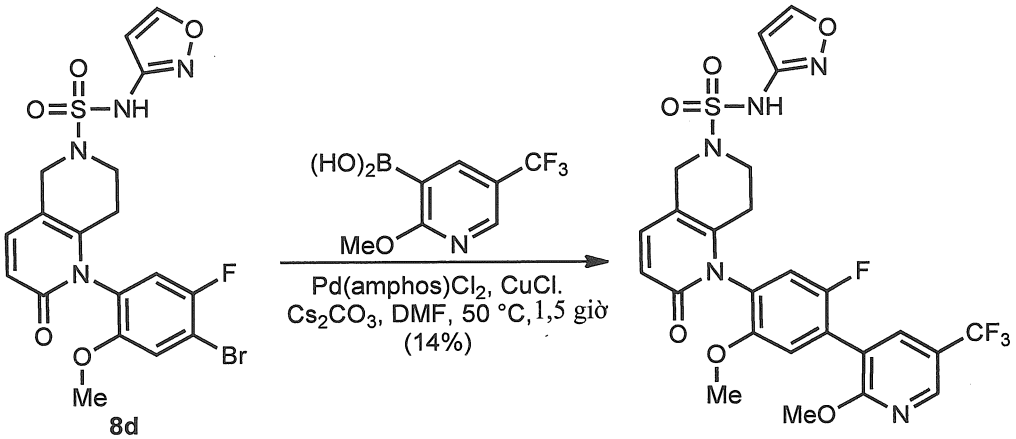



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 4-flo-3-metyl-phenylboronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,15 (s, 1 H) 8,73 (d, $J$=2,03 Hz, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 4 H) 6,34 - 6,39 (m, 2 H) 4,09 - 4,35 (m, 2 H) 3,73 - 3,79 (m, 3 H) 3,34 - 3,47 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,32 (d, $J$=1,66 Hz, 3 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H). m/z (ESI) 529,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 22 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 22-P (pic 1) và Ví dụ 22-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 23

*(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

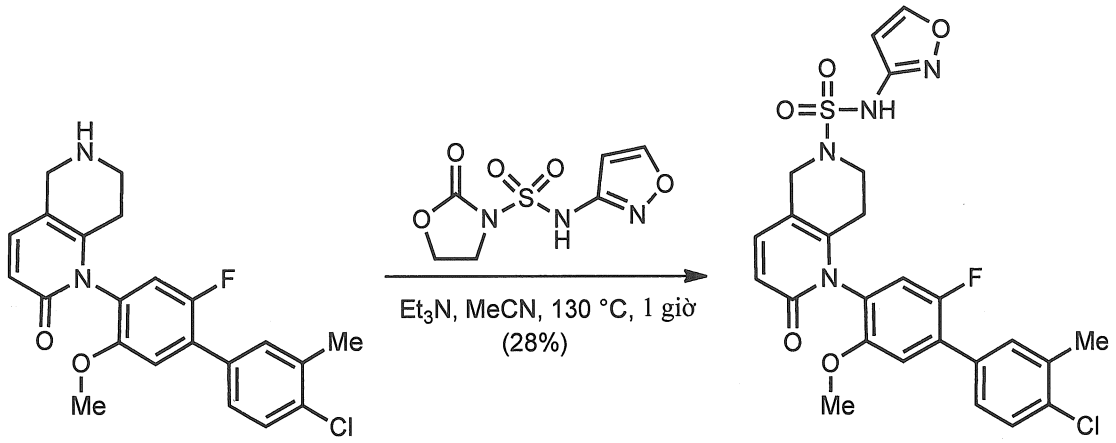



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 2-metoxy-5-triflometylpyridin-3-boronic (được

mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,48 - 7,67 (m, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 3 H) 6,35 - 6,41 (m, 2 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 596,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 24

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

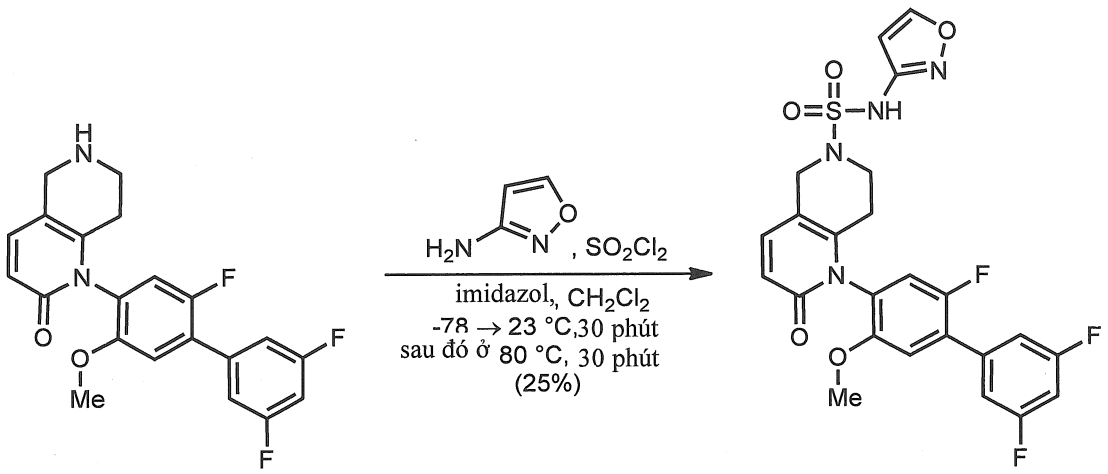



Nạp *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 1, bước 2, 200 mg, 0,501 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 175 mg, 0,752 mmol), axetonitril (2,50 mL), và trietylamin (489 µL, 3,51 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 6 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 3 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 2000 uL, građien: trong 12 phút ở 25-95%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (76 mg, 0,14 mmol, hiệu suất 27,8%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,75 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J*=6,53 Hz, 1 H) 6,34 - 6,42 (m, 2 H) 4,17 - 4,33 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,42 (d, *J*=5,91 Hz, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 545,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 24 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 24-P (pic 1) và Ví dụ 24-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 25

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



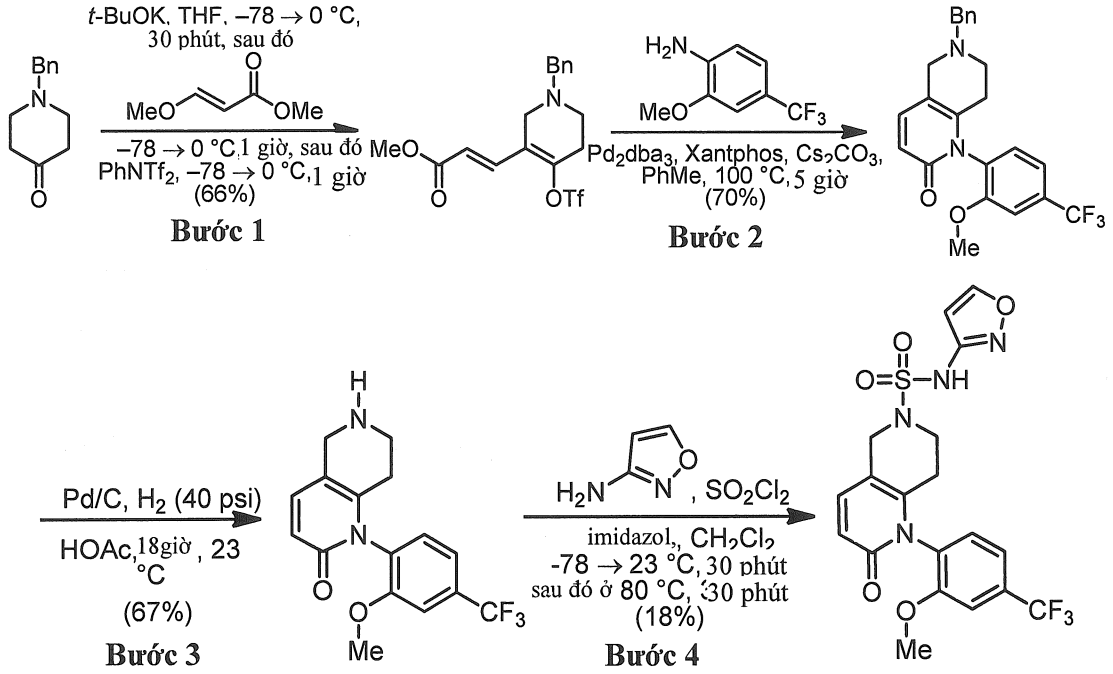

Nạp imidazol (88,0 mg, 1,29 mmol) và 3-aminoisoxazol (30,6 µL, 0,41 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (55,9 µL, 0,41 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem ví dụ 10, bước 2, 100 mg, 0,26 mmol) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL) và EtOAc (10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (35 mg, 0,07 mmol, hiệu suất 25,4%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,78 (br. s., 1H), 9,41 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 7H), 6,39 (d,

*J*=9,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,13 (d, *J*=17,8 Hz, 1H). m/z (ESI) 531,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 25 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (cột (S,S) CHIRALPAK® AS-H, metanol 38%) để thu được Ví dụ 25-P (pic 1) và Ví dụ 25-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 26

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: (*E*)-metyl 3-(1-benzyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylat

Nạp 1-benzyl-4-piperidon (Sigma Aldrich, 2,68 ml, 15,0 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL và sục bằng khí nitơ. Thêm THF (75 ml) vào, và làm lạnh dung dịch thu được xuống -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (1,0 M trong THF, 18,0 mL, 18,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C trong bể nước-đá. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C. Thêm từng giọt metyl 3-metoxyacrylat (22,8 mL, 212 mmol) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm trong 5 phút. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C. Thêm N-phenyl bis-triflometan sulfonimit (6,43 g, 159 mmol) vào hỗn hợp phản ứng lạnh, được khuấy mạnh trong một phần và sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C

trong bể nước-đá. Sau 1 giờ, thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 50 mL) và làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 30% trong heptan) để thu được (*E*)-metyl 3-(1-benzyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylat (4,04 g, 9,97 mmol, hiệu suất 66,4%) là dầu màu cam. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,27 - 7,47 (m, 7 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 6,11 (d, *J*=16,02 Hz, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,43 (br. s., 2 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 2 H). m/z (ESI) 406,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp (*E*)-metyl 3-(1-benzyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylat (500 mg, 1,23 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (89 mg, 0,15 mmol), 2-metoxy-4-triflometyl-anilin (Matrix Scientific, 354 mg, 1,85 mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0)-clorofom (63,8 mg, 0,06 mmol), xesi cacbonat (1,21 g, 3,70 mmol), và PhMe (6,17 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng EtOAc (15 mL) và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 30 đến 100% trong heptan) để thu được *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (359 mg, 0,87 mmol, hiệu suất 70,2%) là dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,37 - 7,23 (m, 6H), 6,32 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,22 (td, *J*=5,6, 17,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H). m/z (ESI) 415,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (359 mg, 0,87 mmol), paladi trên cacbon hoạt tính ẩm (10% khối lượng (trên cơ sở khô), 461 mg, 4,33 mmol), và axit axetic (8,66 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL. Đặt lọ này vào bình áp lực và sục bằng khí $H_2$ ở áp suất 40 psi (×5) trước khi

khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong môi trường khí $H_2$ ở áp suất 40 psi. Sau 18 giờ, thông khí cho bình phản ứng và lọc hỗn hợp phản ứng màu đen qua đệm Celite® và rửa bằng EtOAc (3 × 10 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DCM (30 mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (15 mL) và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (187 mg, 0,58 mmol, hiệu suất 66,6%) là bọt màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,51 (s, 1 H) 7,24 - 7,47 (m, 3 H) 6,33 (d, *J*=9,23 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 2,72 - 2,86 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 1,78 - 1,91 (m, 1 H). m/z (ESI) 325,2 $(M+H)^+$.

Bước 4: *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

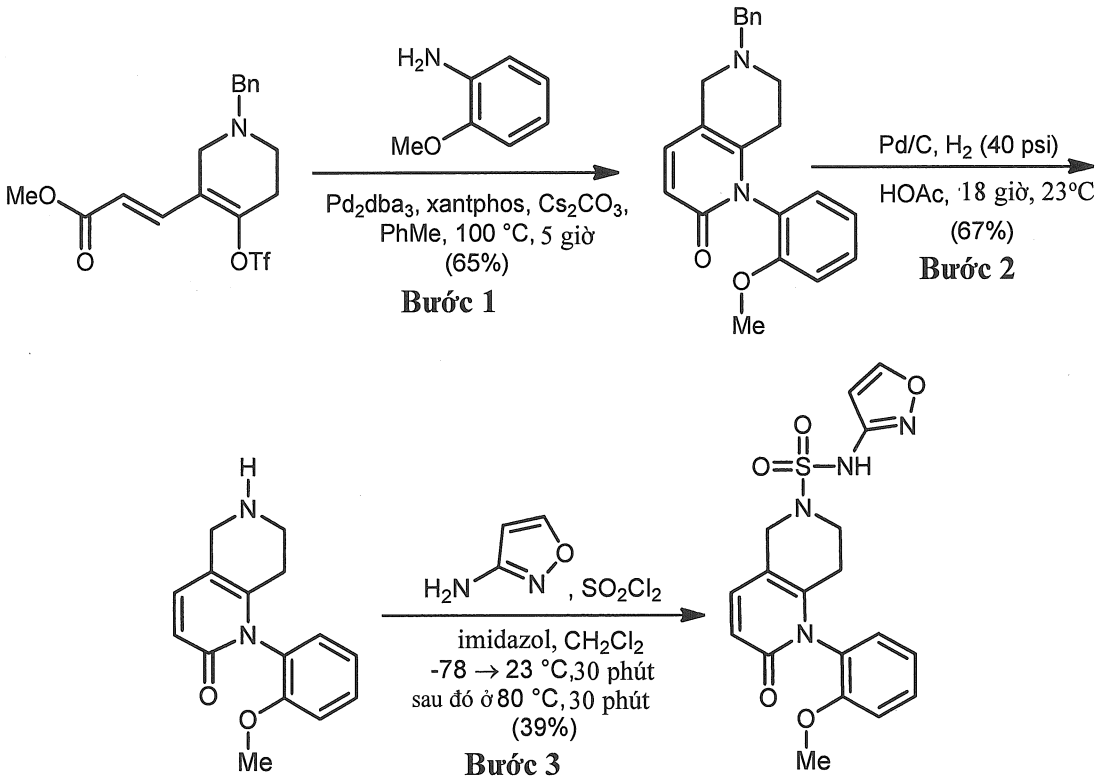
Nạp imidazol (105 mg, 1,54 mmol) và 3-aminoisoxazol (36,5 µL, 0,49 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1,0 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (40,1 µL, 0,49 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (100 mg, 0,31 mmol) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (32,0 mg, 0,07 mmol, hiệu suất 22,1%). (25,2 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 18,3%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, ACETONITRILE-$d_3$) δ = 8,59 (br. s., 1H), 8,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,44 - 6,37 (m,

2H), 4,29 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,30 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H). m/z (ESI) 469,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 26 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 35%) để thu được Ví dụ 26-P (pic 1) và Ví dụ 26-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 27

*(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp (*E*)-metyl 3-(1-benzyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acrylat (Xem ví dụ 26, bước 1, 526 mg, 1,30 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (94 mg, 0,16 mmol), 2-metoxyanilin (Sigma Aldrich, 219 µL, 1,95 mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0)-clorofom (67,2 mg, 0,07 mmol), xesi cacbonat (1,27 g, 3,89 mmol), và PhMe (6,5 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng EtOAc (15 mL) và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột

silica gel Biotage 50-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 30 đến 100% trong heptan) để thu được *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (290 mg, 0,837 mmol, hiệu suất 64,5%) là dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,44 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 8 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 6,29 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,31 (br. s., 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H). m/z (ESI) 347,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)*-6-benzyl-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (189 mg, 0,55 mmol), paladi trên cacbon hoạt tính ẩm (10% khối lượng (trên cơ sở khô), 290 mg, 2,73 mmol), và axit axetic (5,5 mL) vào lọ phản ứng dung tích 20 mL. Đặt lọ này vào bình áp lực và sục bằng khí $H_2$ ở áp suất 40 psi (×5) trước khi khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong môi trường khí $H_2$ ở áp suất 40 psi. Sau 18 giờ, thông khí cho bình phản ứng và lọc hỗn hợp phản ứng màu đen qua đệm Celite® và rửa bằng EtOAc (3 × 10 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DCM (30 mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (15 mL) và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (80,2 mg, 0,313 mmol, hiệu suất 57,4%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,44 (ddd, *J*=8,34, 7,20, 1,97 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,34, 1,09 Hz, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 6,31 (d, *J*=9,23 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,64 (d, *J*=1,76 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H). m/z (ESI) 257,2 $(M+H)^+$.

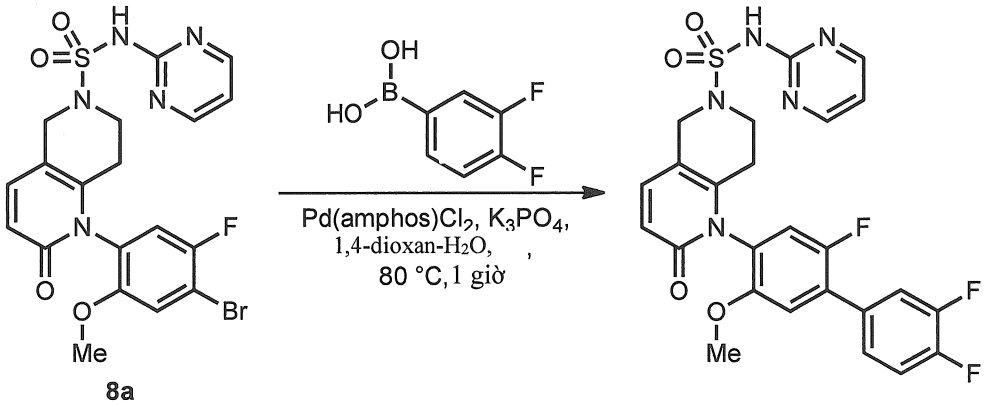
Bước 3: *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp imidazol (96,0 mg, 1,41 mmol) và 3-aminoisoxazol (33,2 µL, 0,45 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm $CH_2Cl_2$ (1 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt sulfuryl clorua (36,5 µL, 0,45 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, thêm *(Rac)*-1-(2-metoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (72,0 mg, 0,28 mmol) vào. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng

bằng dung dịch nước chứa axit xitric (1,0 M, 5 mL), nước muối (5 mL), và EtOAc (10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-80%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-N-(isoxazol-3-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (44 mg, 0,11 mmol, hiệu suất 38,9%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-$d_3$) δ ppm 8,82 (br. s., 1 H) 8,37 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,29 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 6,49 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J*=1,87 Hz, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 2,32 (dt, *J*=17,75, 6,10 Hz, 1 H) 2,08 - 2,18 (m, 1 H). m/z (ESI) 401,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-2-OXO-N-(pyrimidin-2-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit.




**8a**

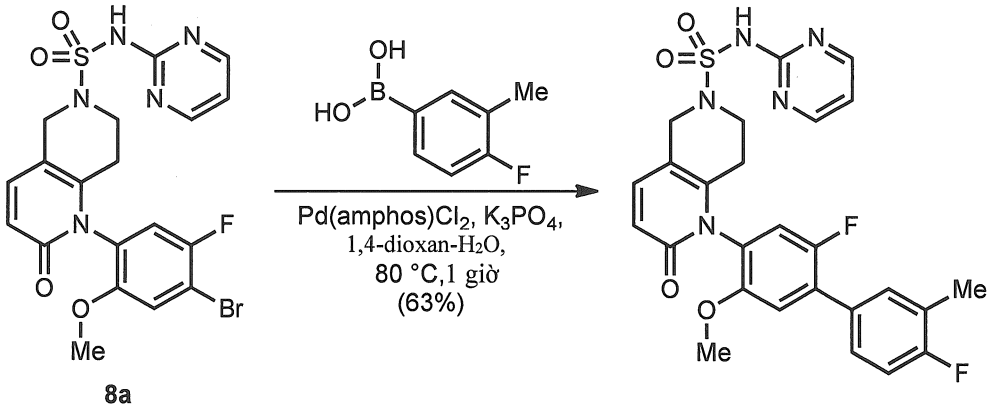
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8a, 100 mg, 0,196 mmol), axit (3,4-diflophenyl)boronic (Matrix Scientific, 61,9 mg, 0,392 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (13,87 mg, 0,020 mmol), và kali phosphat (125 mg, 0,588 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (784 µL) và nước (196 µL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g có 0-80% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong

heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit là chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,26 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J*=4,77 Hz, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 2 H) 7,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,05 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J*=4,82 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,41 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 3 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 544,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: (Sản phẩm raxemic của Ví dụ 28 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 28-P (pic 1) và Ví dụ 28-m (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 29

*(Rac)*- ; (P)-; và (M)-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-n-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




**8a**

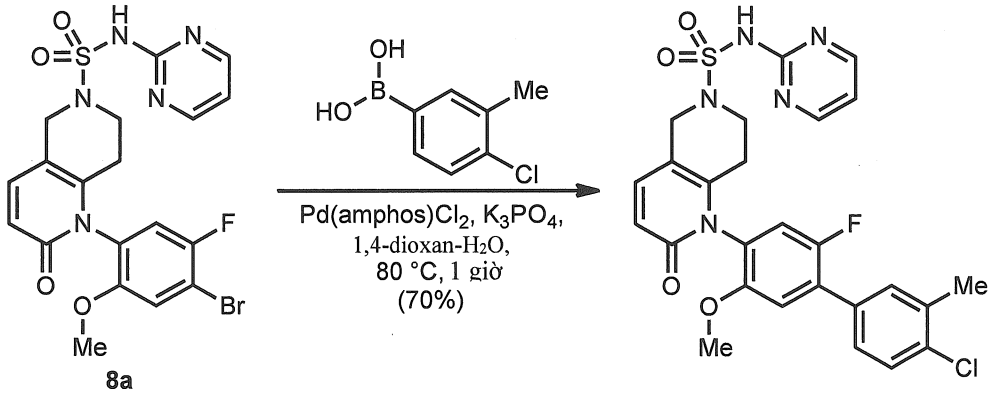
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8a, 100 mg, 0,196 mmol), axit (4-flo-3-metylphenyl)boronic (Acros Organics, 60,3 mg, 0,39 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (13,87 mg, 0,020 mmol), và kali phosphat (125 mg, 0,588 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (784 µL) và nước (196 µL). Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g có 20-80% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-

yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (66,1 mg, 0,12 mmol, hiệu suất 62,5%) là chất rắn màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,26 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J*=4,87 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J*=7,46 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,38 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,24 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J*=4,86 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,40 (m, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 3,40 - 3,56 (m, 3 H) 2,32 (d, *J*=1,76 Hz, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 540,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 29 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 40%) để thu được Ví dụ 29-P (pic 1) và Ví dụ 29-m (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 30

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



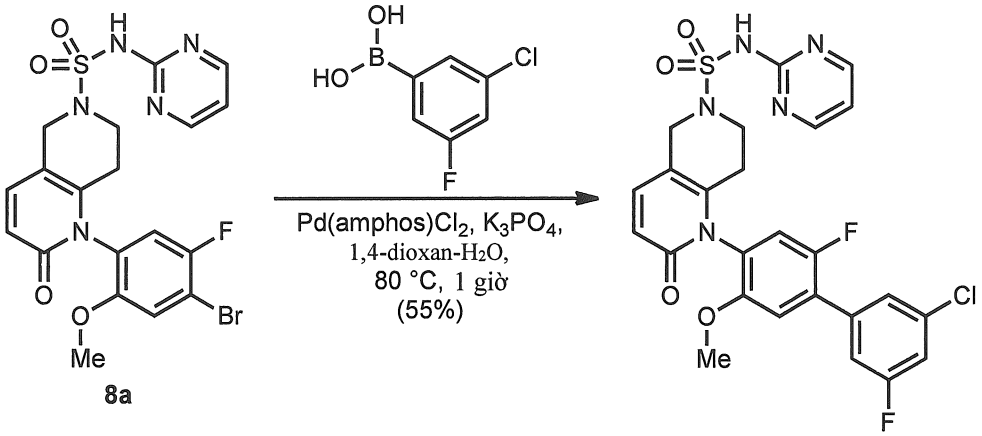

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8a, 99,2 mg, 0,194 mmol), axit (4-clo-3-metylphenyl)boronic (Combi-Blocks, 66,2 mg, 0,389 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (13,76 mg, 0,019 mmol), và kali phosphat (124 mg, 0,583 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (778 µL) và nước (194 µL). Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g có 0-80% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

(75,8 mg, 0,136 mmol, hiệu suất 70,1%) là chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 8,52 (d, *J*=4,77 Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,56 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=6,73 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J*=4,74 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,26 - 4,41 (m, 2 H) 4,03 (q, *J*=7,08 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,40 - 3,57 (m, 2 H) 2,42 (s, 4 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 30 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Whelk-O, metanol 45%) thu được Ví dụ 30-P (pic 1) và Ví dụ 30-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 31

*(Rac)* -; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



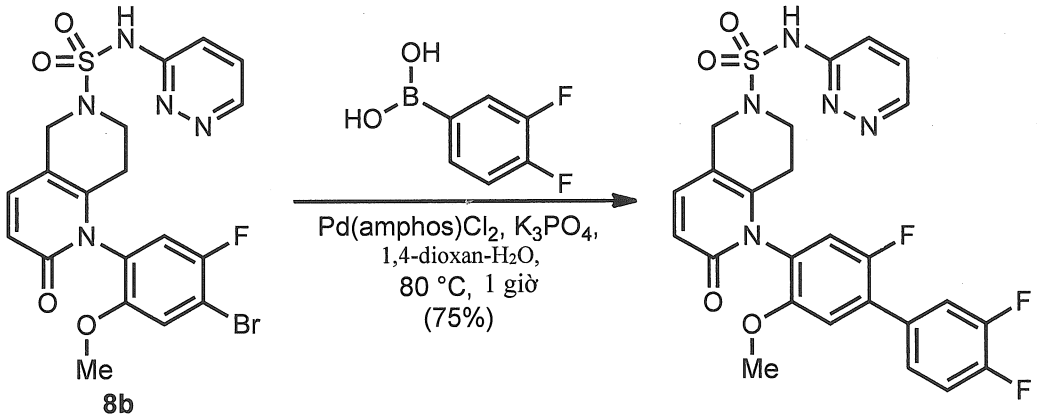

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8a, 92,3 mg, 0,181 mmol), axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (Accela, 63,1 mg, 0,362 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (12,81 mg, 0,018 mmol), và kali phosphat (115 mg, 0,543 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (723 µL) và nước (181 µL). Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. LCMS cho thấy sản phẩm có tỷ lệ 2:1 ghép cặp quá mức. LCMS cho thấy quá trình biến đổi gần như hoàn toàn. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g có 0-80% là hỗn hợp EtOAc/EtOH

có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%). Loại phần được trộn, và gộp các phần còn lại chứa sản phẩm và cô thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyrimidin-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (55,2 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 54,5%) là chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,28 (br. s., 1 H) 8,53 (d, *J*=4,87 Hz, 2 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,09 (t, *J*=4,82 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 3,42 - 3,55 (m, 3 H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 560,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 31 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Whelk-O, metanol 45%) thu được Ví dụ 31-P (pic 1) và Ví dụ 31-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 32

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




8b

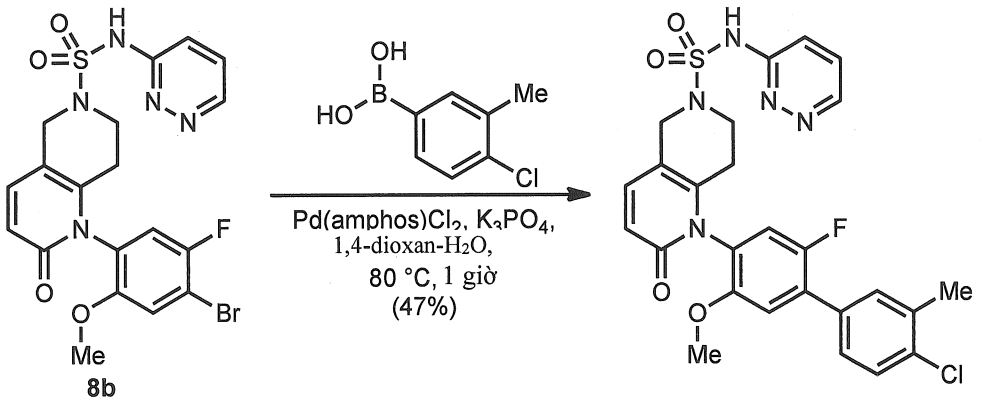
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b, 81,7 mg, 0,16 mmol), axit (3,4-diflophenyl)boronic (Matrix Scientific, 50,6 mg, 0,32 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (11,34 mg, 0,016 mmol), và kali phosphat (102 mg, 0,480 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (640 µL) và nước (160 µL). Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1,5 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g với 20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong

heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (64,8 mg, 0,12 mmol, hiệu suất 74,5%) là chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H), 8,29 (br. s., 1 H), 7,73 - 7,94 (m, 2 H), 7,51 - 7,70 (m, 3 H), 7,32 - 7,46 (m, 3 H), 6,37 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H). m/z (ESI) 544,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 32 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang ((S,S) Shelk-O, metanol 40%) thu được Ví dụ 32-P (pic 1) và Ví dụ 32M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 33

*(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



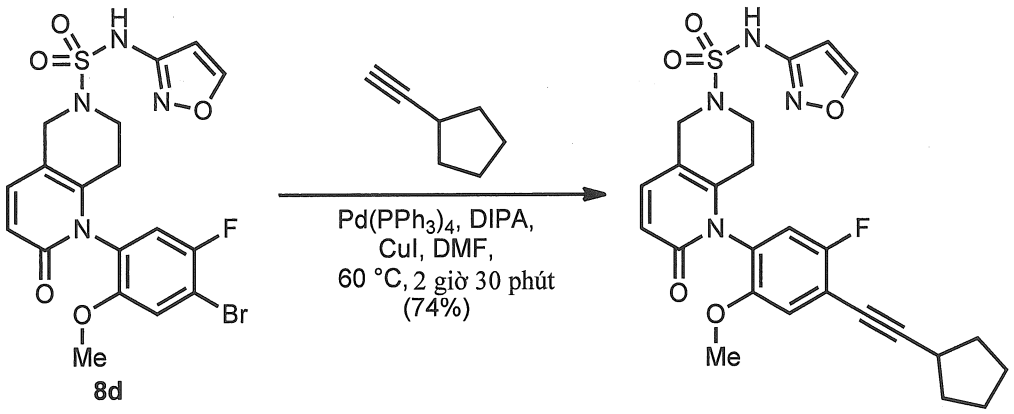

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b, 86,2 mg, 0,169 mmol), axit (4-clo-3-metylphenyl)boronic (Combi-Blocks, 57,6 mg, 0,34 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (11,96 mg, 0,017 mmol), và kali phosphat (108 mg, 0,507 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (676 µL) và nước (169 µL). Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. Gia nhiệt lọ phản ứng trong 30 phút nữa. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g với 20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-

tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (44,3 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 47,2%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,22 (br. s., 1 H), 8,27 (br. s., 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,27 - 7,41 (m, 3 H), 6,39 (d, *J*=9,30 Hz, 1 H), 3,97 - 4,15 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,25 (br. s., 2 H), 2,43 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 33 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 40%) thu được Ví dụ 33-P (pic 1) và Ví dụ 33-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 34

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-n-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




**8d**

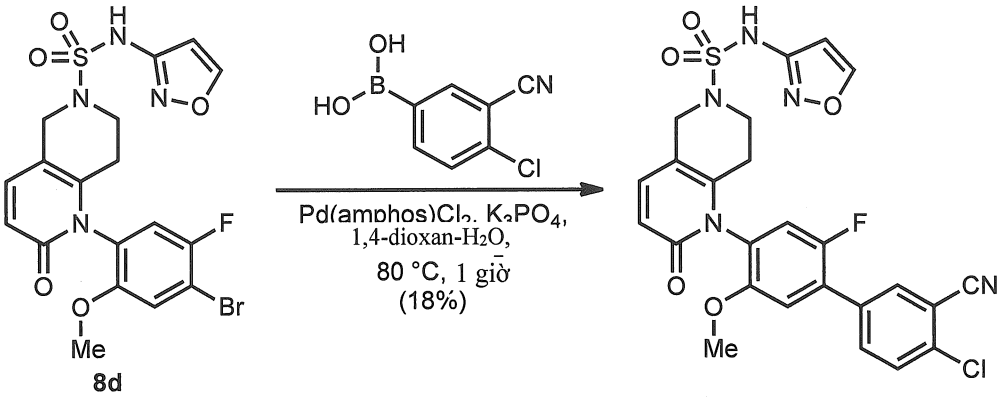
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Xem ví dụ 15, bước 1, 65,1 mg, 0,13 mmol), đồng(I) iođua (3,72 mg, 0,02 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (15,1 mg, 0,01 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm DMF (652 µL), diisopropylamin (186 µL, 1,30 mmol), và etynylxyclopentan (61,4 mg, 0,652 mmol) vào theo thứ tự. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 2N và chiết bằng EtOAc (4x). Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (49,3 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 73,8%) là chất rắn màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,14 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,32 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=9,46 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J*=9,46 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J*=3,32 Hz, 2

H), 3,71 (s, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 2 H), 2,95 (t, *J*=7,41 Hz, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 3 H), 1,56 - 1,79 (m, 5 H). m/z (ESI) 513,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 34 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Chiralpak AS-H, metanol 40%) thu được Ví dụ 34-P (pic 1) và Ví dụ 34-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 35

*(Rac)*-1-(4'-clo-3'-xyano-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

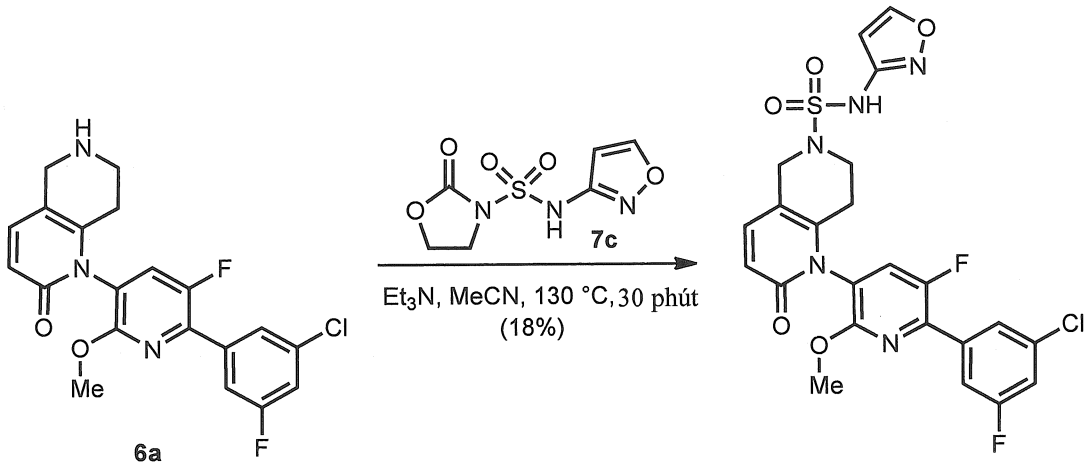



Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Xem ví dụ 15, bước 1, 64,2 mg, 0,129 mmol), axit (4-clo-3-xyanophenyl)boronic (Aururm Pharmatech, 46,6 mg, 0,26 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (9,10 mg, 0,013 mmol), và kali phosphat (82 mg, 0,386 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (514 µL) và nước (129 µL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng bằng vi sóng Biotage Initiator. LCMS cho thấy hỗn hợp sản phẩm, ghép cặp quá mức, và cả một số thứ khác. Phân tách lớp hữu cơ, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 2N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Cô phần cặn từ MeOH, sau đó hấp thu trong MeOH và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g với 20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được 30 mg chất rắn. Hòa tan vật liệu trong MeOH và tinh chế bằng HPLC pha đảo ($CH_3CN$ 25-70%/$H_2O$ có TFA 0,1%). Kết hợp các phần chứa sản phẩm mong muốn với dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các chất chiết hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat, lọc và cô thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-3'-xyano-2-

flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (13 mg, 0,02 mmol, hiệu suất 18,2%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,17 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,33 (d, *J*=1,97 Hz, 1 H), 8,03 (dt, *J*=8,60, 1,97 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=7,05 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,38 (d, *J*=10,40 Hz, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,41 (m, *J*=5,60 Hz, 2 H), 2,44 (dt, *J*=17,18, 5,71 Hz, 1 H), 2,04 - 2,17 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$

Ví dụ 36

*(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

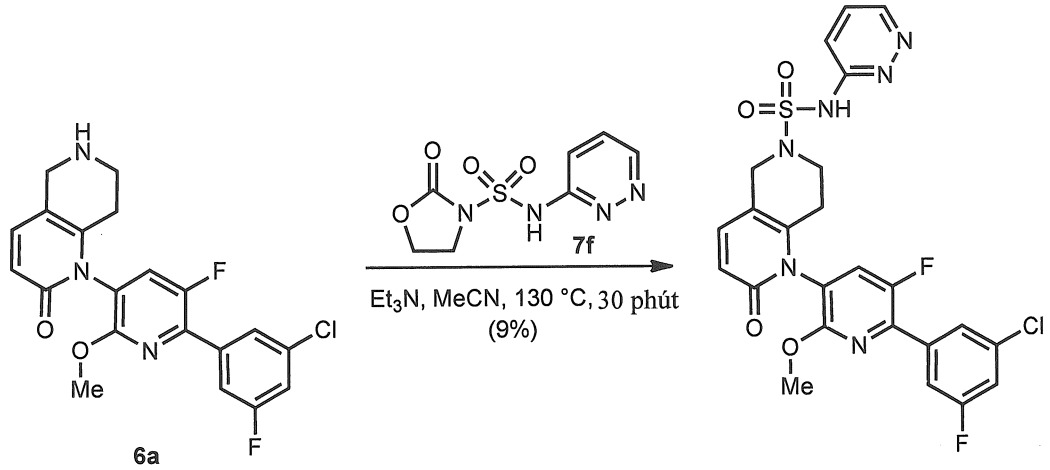



Nạp *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Hợp chất điều chế 6a, 126 mg, 0,26 mmol), N-(isoxazol-3-yl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7c, 174 mg, 0,75 mmol), axetonitril (1,25 mL), và trietylamin (347 µL, 2,49 mmol) vào lọ phản ứng. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 130°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initator. Cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong dung dịch nước HCl 1N và DCM. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các chất chiết hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g, 20-70% là EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (24,5 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 17,9%) là chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,71 - 8,79 (m, 1 H), 8,04 (d, *J*=10,47 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, *J*=9,63 Hz, 1 H),

7,65 (d, *J*=7,95 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=9,64 Hz, 1 H), 6,38 - 6,43 (m, 2 H), 4,24 (br. s., 2 H), 3,98 - 4,13 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 2,14 (d, *J*=17,52 Hz, 1 H). m/z (ESI) 550,0 $(M+H)^+$.

**Ví dụ 37**

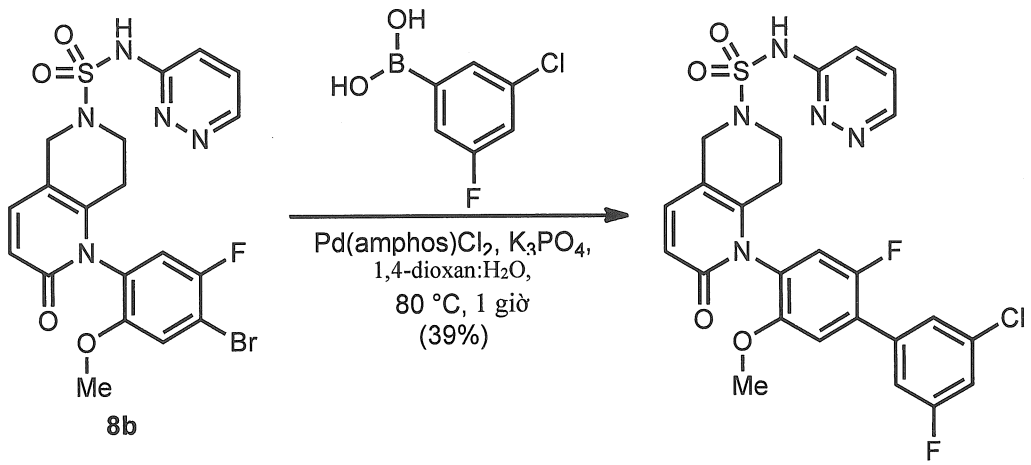
*(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Nạp *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Hợp chất điều chế 6a, 127 mg, 0,252 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 123 mg, 0,50 mmol), axetonitril (1,26 mL), và trietylamin (210 µL, 1,51 mmol) vào lọ phản ứng. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 130°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initator. Cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong dung dịch nước HCl 1N và DCM. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô các chất chiết hữu cơ được gộp lại qua natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g, 20-70% là EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (12,5 mg, 0,02 mmol, hiệu suất 8,86%) là bọt màu nâu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,93 - 14,46 (m, 1 H) 8,28 (d, *J*=10,57 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=10,47 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,83 (d, *J*=9,95 Hz, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 2 H) 7,37 - 7,54 (m, 2 H) 6,42 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 3,98 - 4,16 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 2,18 (d, *J*=17,52 Hz, 1 H). m/z (ESI) 561,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 38

*(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



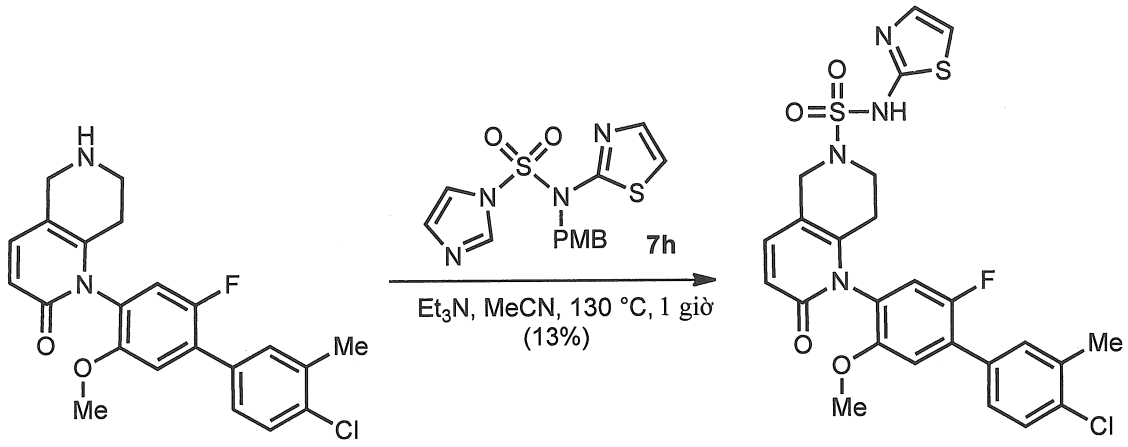

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b, 61,8 mg, 0,12 mmol), axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (Accela, 42,2 mg, 0,242 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (8,57 mg, 0,01 mmol), và kali phosphat (77 mg, 0,36 mmol) vào lọ phản ứng. Xối rửa lọ phản ứng này bằng khí Ar (g), sau đó thêm 1,4-dioxan (484 µL) và nước (121 µL) vào. Bịt kín lọ phản ứng này và gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ, sau đó 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, phân tách các lớp, và pha loãng lớp nước bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x) và MeOH 10%/EtOAc. Cô các chất chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (Cột SNAP Ultra 25-g với 20-70% là hỗn hợp EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 trong heptan có DCM 10%) thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (26,7 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 39,4%) là chất rắn màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,22 (br. s., 1 H), 8,26 (br. s., 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 4 H), 7,34 - 7,44 (m, 3 H), 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H), 4,03 - 4,15 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,25 (br. s., 2 H), 2,41-2,49 (m, 1 H), 2,14 (d, *J*=16,07 Hz, 1 H). m/z (ESI) 560,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: (P)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-n-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Ví dụ 38-P) và (M)-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Ví dụ 38-M).

Sản phẩm raxemic của Ví dụ 38 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Whelk O1, metanol 50%) thu được Ví dụ 38-P (pic 1) và Ví dụ 38-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 39

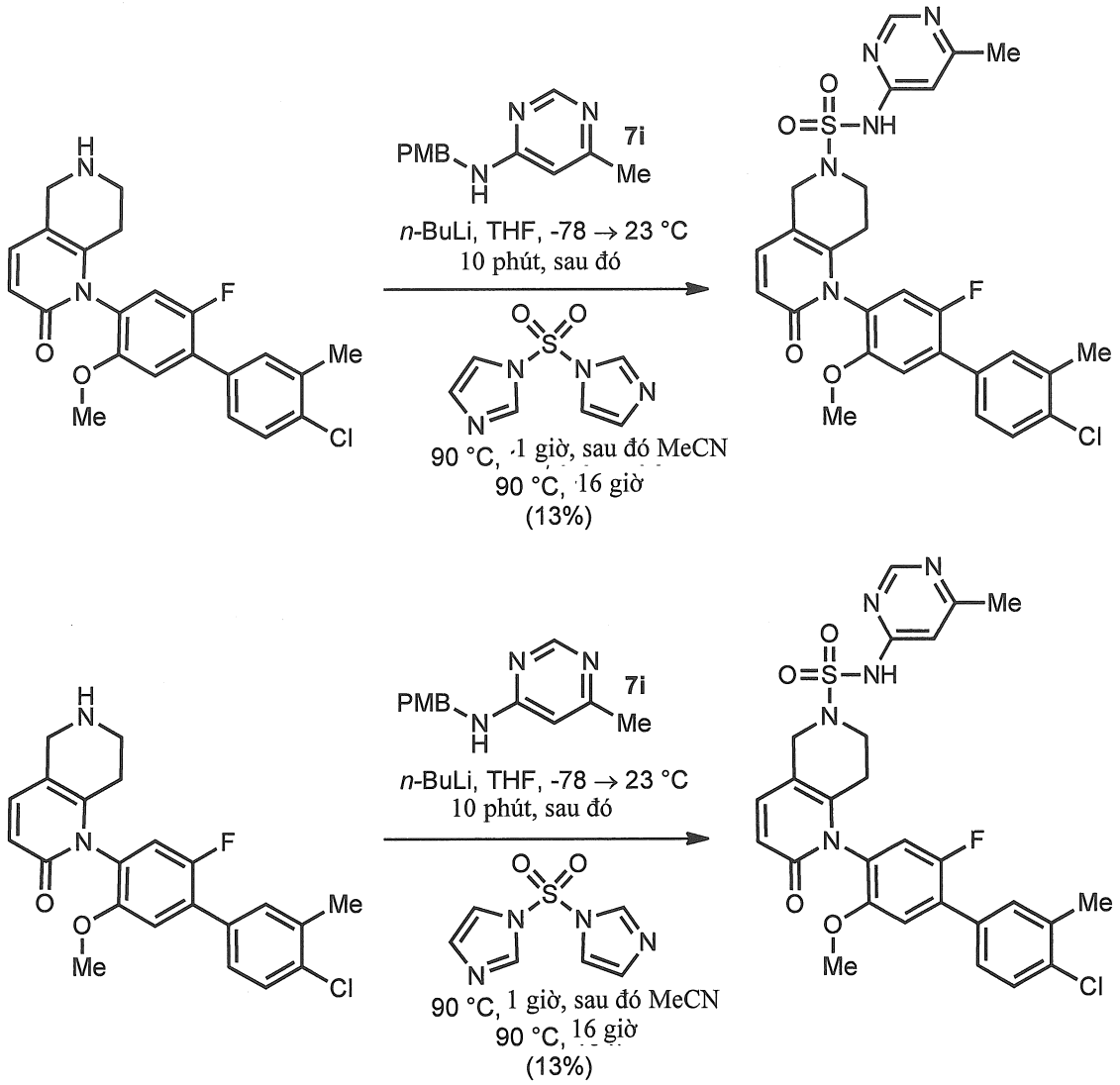
*(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-*N*-(thiazol-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Nạp N-(4-metoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7h, 260 mg, 0,75 mmol), *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (từ ví dụ 1, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol), axetonitril (1,25 ml), và trietylamin (245 µL, 1,76 mmol) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và chiếu xạ ở 130°C trong một giờ. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,45 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: $NH_4OH$ 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 2500 uL, gradien: 10 phút 10-60%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-*N*-(thiazol-2-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (18,3 mg, 0,03 mmol, hiệu suất 13,0%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,24 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 5,42 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 4H). m/z (ESI) 561,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 40

*(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-(6-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

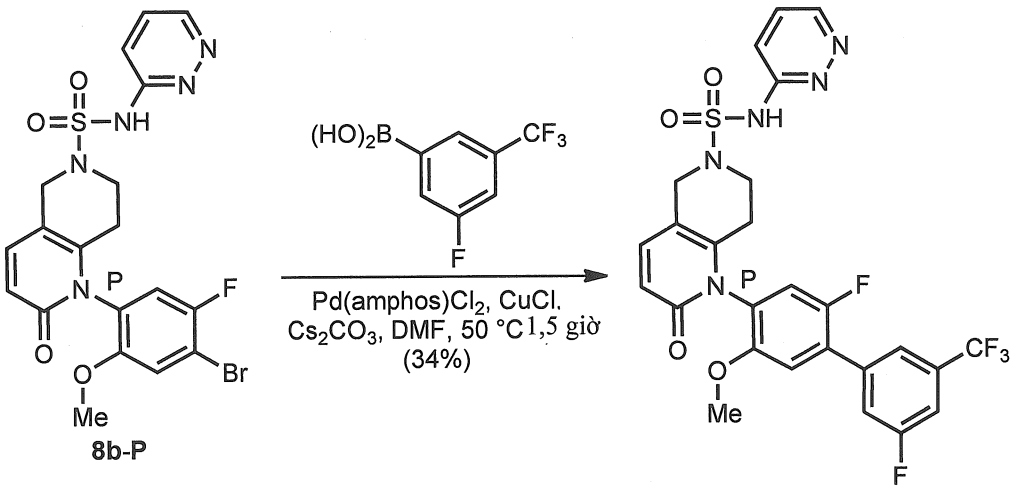



Nạp 6-metylpyrimidin-4-amin (Hợp chất điều chế 7i, 60 mg, 0,55 mmol) vào lọ dung tích 5 mL sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm THF (2,0 mL) vào và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C trong bể đá khô-axeton. Thêm từng giọt dung dịch chứa *n*-butyllithi (2,7 M trong heptan, 0,19 mL, 0,50 mmol) qua ống tiêm vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và khuấy. Sau khi bổ sung, lấy bể làm lạnh ra và làm nóng hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 10 phút, thêm 1,1'-sulfonyldiimidazol (99,0 mg, 0,50 mmol) vào hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một phần riêng. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 90°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh trước khi cho *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (Xem

ví dụ 1, bước 2, 100 mg, 0,25 mmol) và axetonitril (1,25 ml) vào. Bịt hỗn hợp phản ứng đang khuấy thu được lại và làm nóng đến 90°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước chứa HCl (1,0 M, 25 mL) và EtOAc (25 mL). Phân tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ qua magiê sulfat khan, lọc và cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Biotage 25-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 10 đến 100% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-(6-metylpyrimidin-4-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (18,0 mg, 0,03 mmol, hiệu suất 12,6%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8,47 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,38 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,11 (br. s., 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (br. s., 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 1H). m/z (ESI) 570,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 41

(P)-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

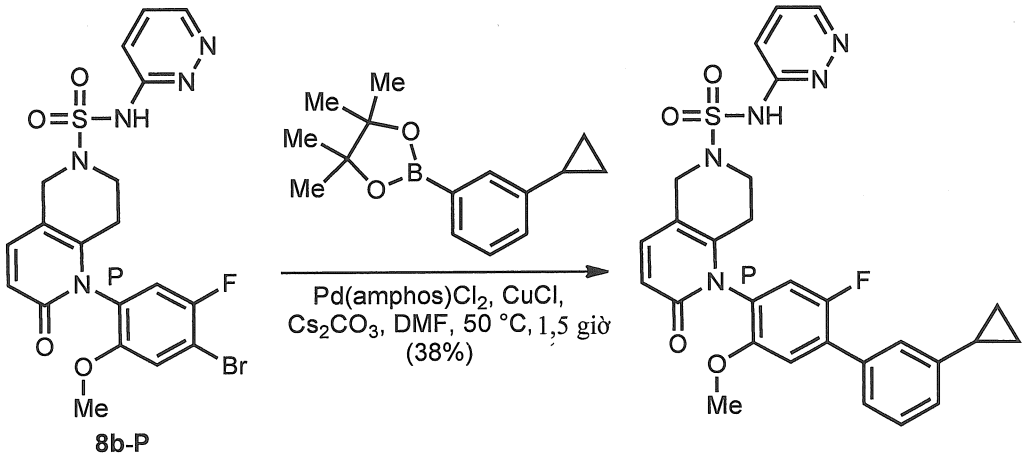



Nạp (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P, 150 mg, 0,29 mmol), axit (3-flo-5-(triflometyl)phenyl)boronic (Combi Blocks, 183 mg, 0,88 mmol), xesi cacbonat (383 mg 1,18 mmol), đồng clorua (87,0 mg, 0,88 mmol), 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (62,4 mg, 0,09 mmol) vào lọ dung tích 5 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (3,0 mL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước

HCl (1,0 M, 10 mL) và EtOAc (5 mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite® sau đó rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: axit formic 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 3000 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được (P)-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (60,0 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 34,4%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,14 (d, $J$=17,21 Hz, 1 H) 2,44 (d, $J$=11,30 Hz, 1 H) 3,24 (br. s., 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 3 H) 4,07 (br. s., 2 H) 6,39 (d, $J$=9,23 Hz, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,67 (dd, $J$=9,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,79 - 7,96 (m, 4 H) 8,26 (br. s., 1 H) 14,23 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 594,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 42

(P)-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(PYRIDAZIN-3-YL)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



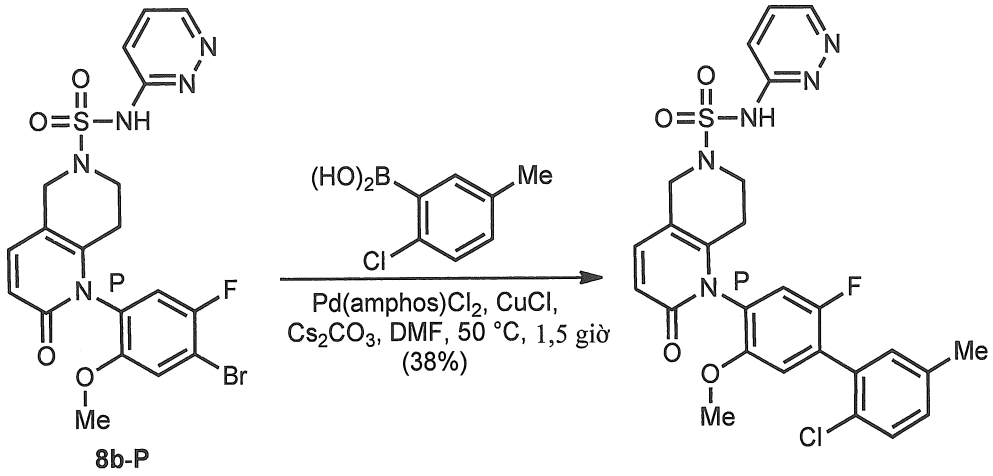

**8b-P**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-(3-xyclopropylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (được mua từ hãng Small Molecules Inc.) là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,66 - 0,83 (m, 2 H) 0,92 - 1,06 (m, 2 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 3,25 (br. s., 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,98 - 4,16 (m, 2 H) 6,39 (d, $J$=9,33 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 7,26 (d, $J$=7,05 Hz,

1 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H). m/z (ESI) 548,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 43

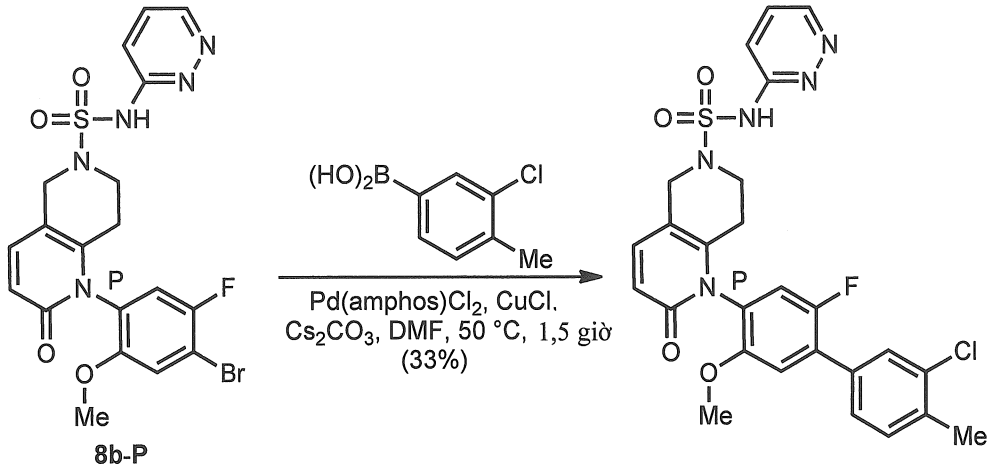
(P)-1-(2'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (2-clo-5-metylphenyl)boronic (được mua từ hãng Combi Blocks) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 3,26 (br. s., 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=6,53 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 3 H) 7,38 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 44

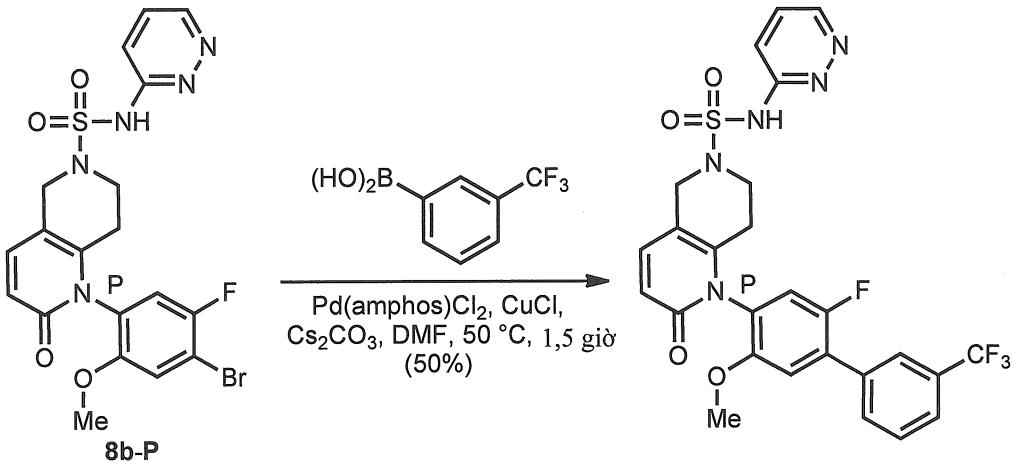
(P)-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clo-4-metylphenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma Aldrich) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,22 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 7,84 (br. s., 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,28 - 7,41 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,93 - 4,20 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 4 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 45

(P)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

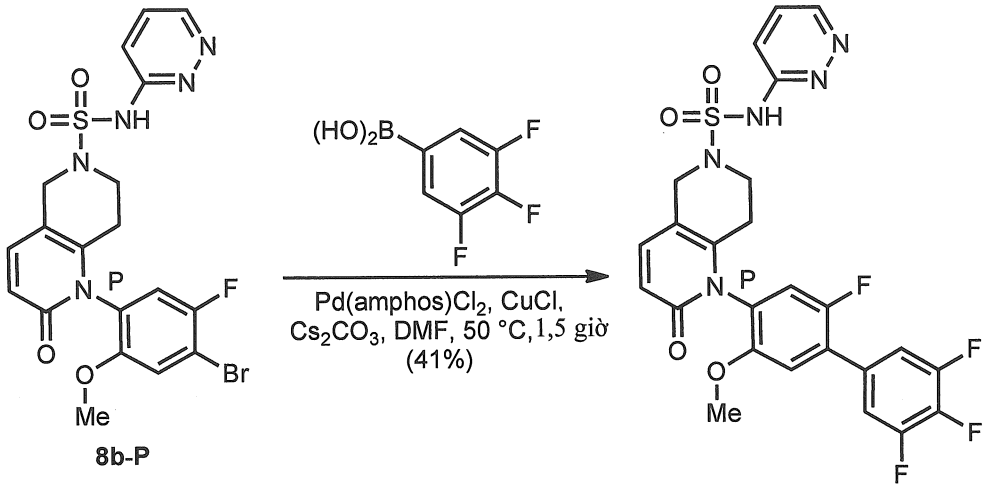



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Chem-Implex) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,22

(br. s., 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 7,97 (s, 2 H) 7,73 - 7,92 (m, 3 H) 7,67 (dd, *J*=9,64, 4,15 Hz, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,07 (m, *J*=8,50 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 2,41 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 1 H). m/z (ESI) 576,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 46

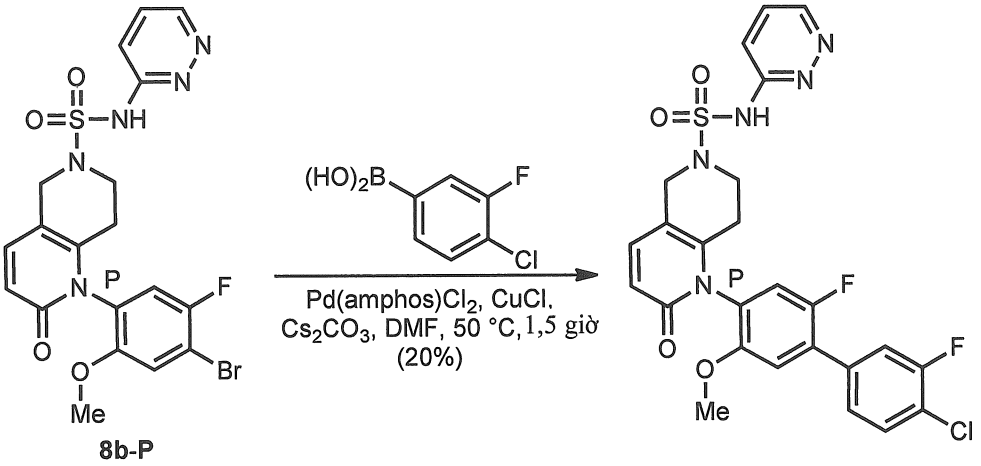
(P)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3,4,5-triflophenyl)boronic (được mua từ hãng Matrix Scientific) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,93 - 14,42 (m, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 7,60 - 7,79 (m, 3 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,94 - 4,24 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,17 - 3,31 (m, 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 2,04 - 2,24 (m, 1 H). m/z (ESI) 562,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 47

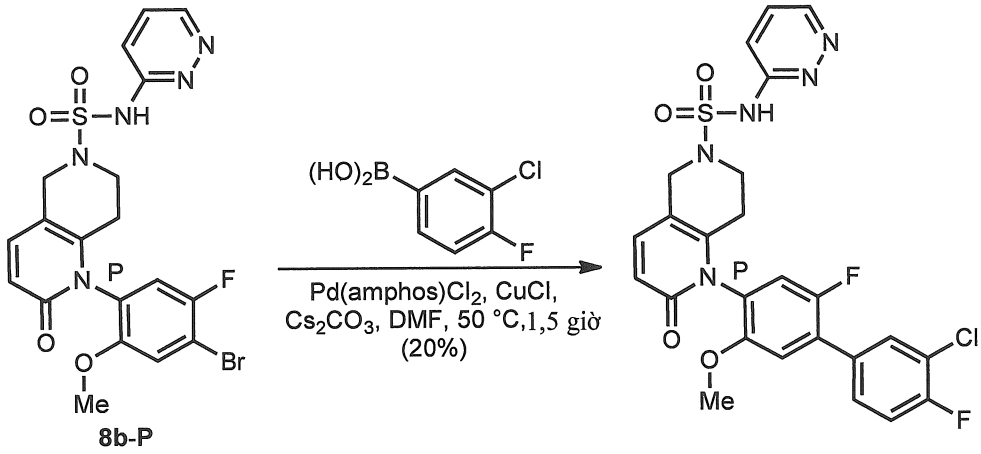
(P)-1-(4'-clo-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-clo-3-flophenyl)boronic (được mua từ hãng Aurum) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 3 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 3,95 - 4,20 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,14 (d, *J*=17,21 Hz, 1 H). m/z (ESI) 560,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 48

(P)-1-(3'-clo-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

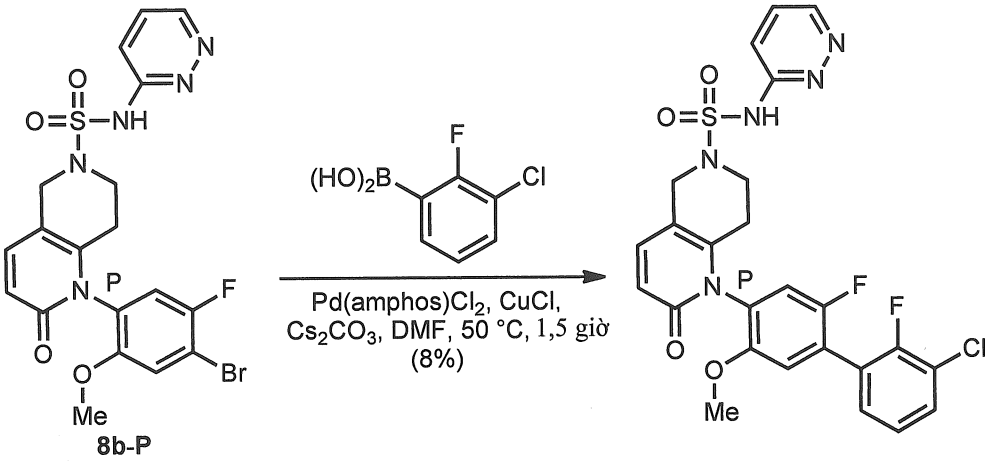



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma Aldrich) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,33

- 7,40 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,07 (d, *J*=8,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,22 (m, 1 H). m/z (ESI) 560,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 49

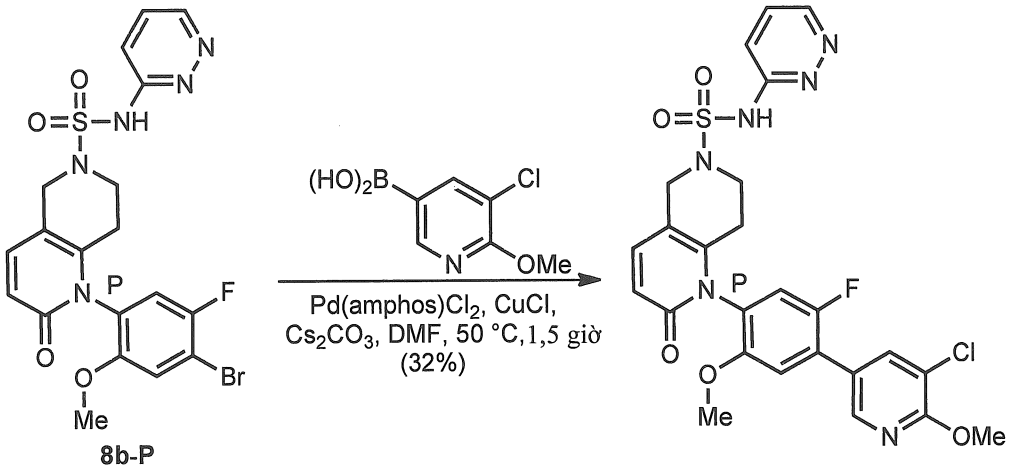
(P)-1-(3'-clo-2,2'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clo-2-flophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma Aldrich) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,22 (s, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 7,74 (td, *J*=7,57, 1,66 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=9,28, 4,20 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,32 (d, *J*=6,53 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,97 - 4,17 (m, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 3 H) 3,27 (d, *J*=13,58 Hz, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H). m/z (ESI) 560,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 50

(P)-1-(4-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

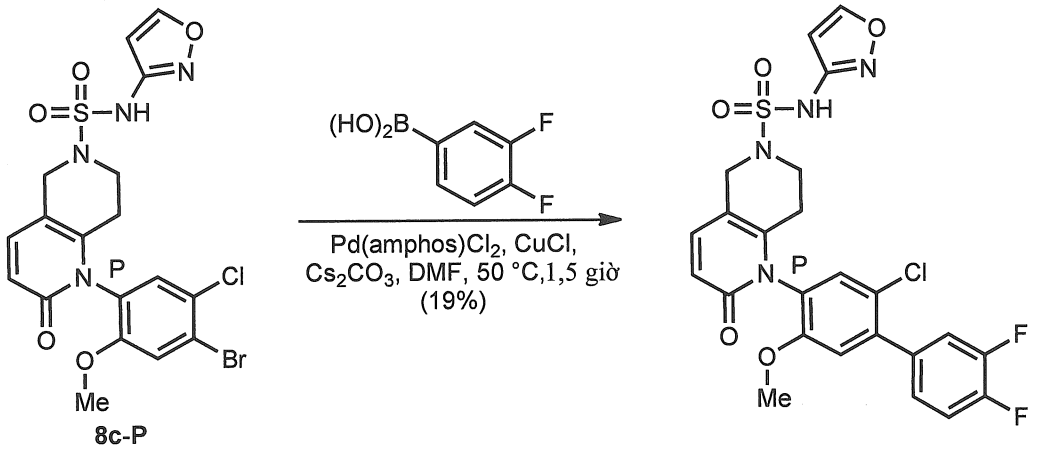



**8b-P**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 3-clo-2-metoxypyridin-5-boronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,07 (d, *J*=8,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,06 - 2,22 (m, 1 H). m/z (ESI) 573,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 51

(P)-1-(2-clo-3',4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



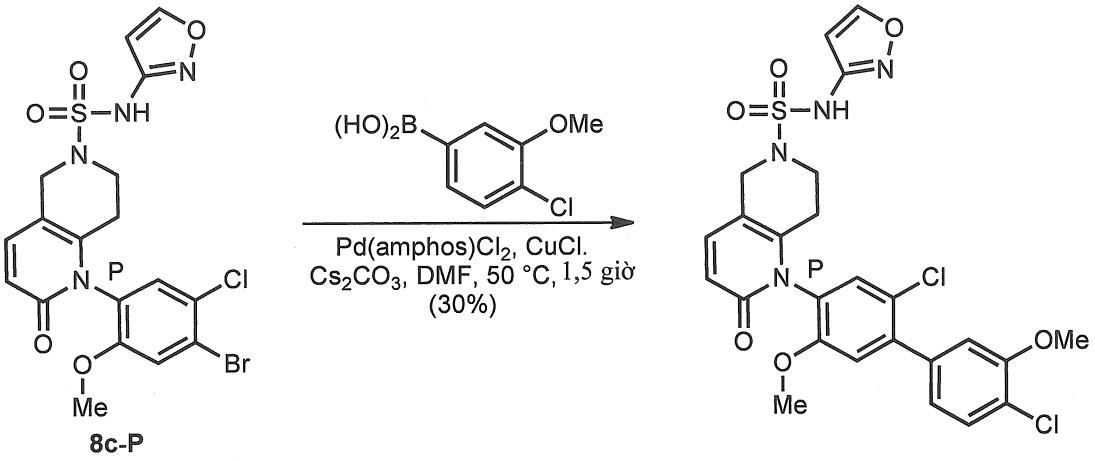

**8c-P**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8c-P) và axit (3,4-diflophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma Aldrich) là axit boronic. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ = 11,18 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (ddd, *J*=1,8, 4,3, 8,2 Hz,

1H), 7,34 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 2H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H). m/z (ESI) 549,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 52

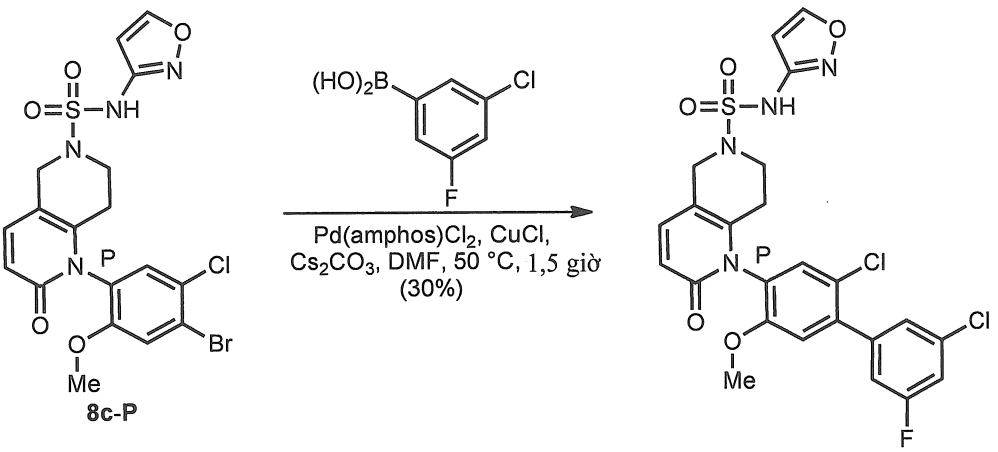
(P)-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8c-P) và (axit 4-clo-3-metoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,18 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,11 (dd, *J*=1,9, 8,1 Hz, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H). m/z (ESI) 578,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 53

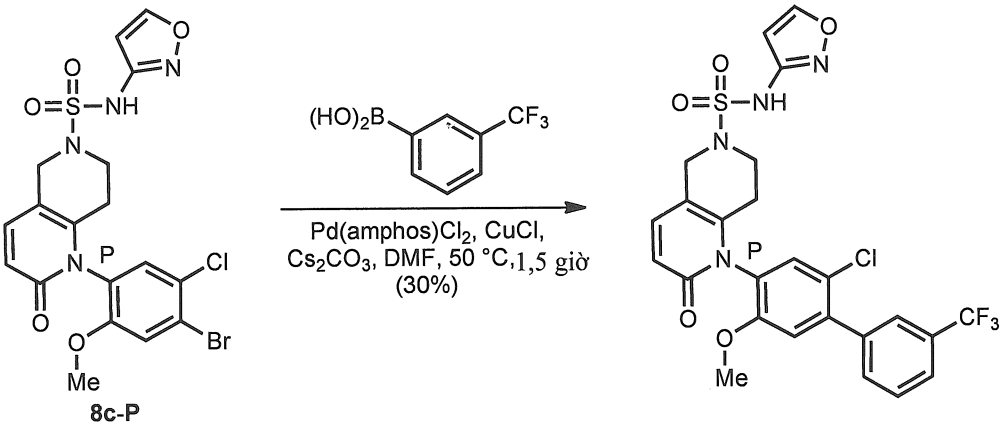
(P)-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8c-P) và axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma Aldrich) là axit boronic. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,18 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,58 (td, *J*=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,43 - 6,28 (m, 2H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H). m/z (ESI) 567,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 54

(P)-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

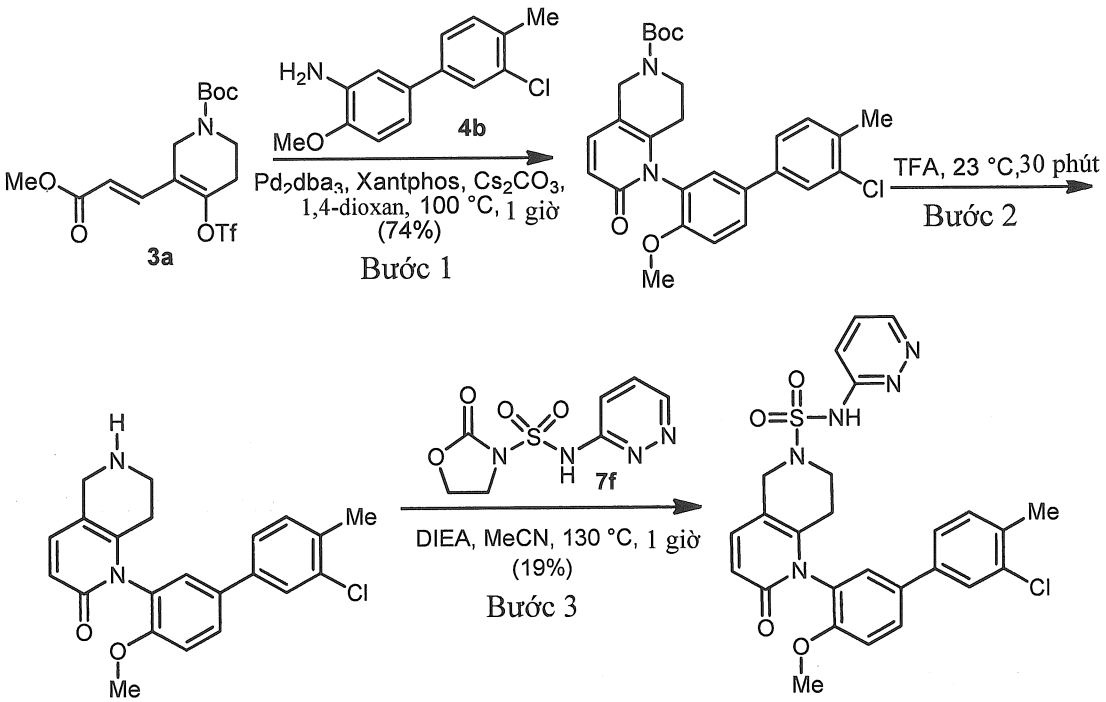



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8c-P) và axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Acros) là axit boronic. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,18 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,42 - 6,35 (m,

2H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H). m/z (ESI) 581,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 55

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (*E*)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất điều chế 3a, 1,00 g, 2,41 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (174 mg, 0,30 mmol), 3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (Hợp chất điều chế 4b, 716 mg, 2,89 mmol) và xesi cacbonat (2,35 g, 7,22 mmol), 1,4-dioxan (12,0 mL) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, pha loãng bằng EtOAc (15 mL), và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL) và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH (tỷ lệ 3:1) 0 đến 35% trong heptan có DCM 10% là chất phụ gia) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (848 mg, 1,76 mmol, hiệu suất 73,2%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ

= 7,81 (dd, *J*=2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,39 (dd, *J*=9,0, 12,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 2,11 - 1,92 (m, 1H). m/z (ESI) 481,2 (M+H)+.

Bước 2: *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (848 mg, 1,76 mmol) và axit trifloaxetic (8,80 mL) vào lọ dung tích 40 mL sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (50 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (4 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (763 mg, 2,00 mmol, hiệu suất 114%) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,80 (dd, *J*=2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J*=9,1, 11,1 Hz, 2H), 6,32 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,11 (d, *J*=4,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (td, *J*=5,2, 17,5 Hz, 1H), 1,88 (td, *J*=5,2, 17,0 Hz, 1H). m/z (ESI) 381,2 (M+H)+.

Bước 3: *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

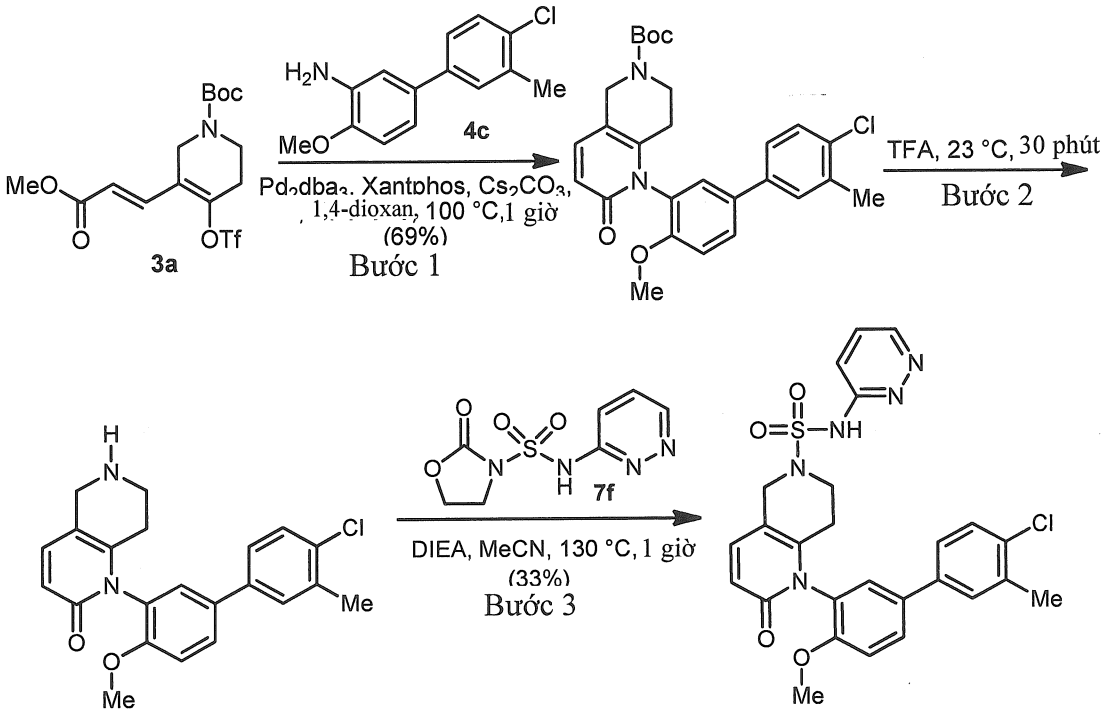
Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (200 mg, 0,53 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 256 mg, 1,05 mmol), N,N-diisopropyletylamin (639 µL, 3,68 mmol), và MeCN (1,05 mL) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-

(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (54,1 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 19,2%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11,41 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 6H), 6,39 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H). m/z (ESI) 538,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 55 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được hợp chất của Ví dụ 55-P (pic 1) và Ví dụ 55-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 56

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (*E*)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất điều chế 3a, 1,00 g, 2,41 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (174 mg, 0,30 mmol), 4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (Hợp chất điều chế 4c, 716 mg, 2,89 mmol) và xesi cacbonat (2,35 g, 7,22 mmol), 1,4-dioxan (12,0 mL) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, pha

loãng bằng EtOAc (15 mL), và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL) và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH (tỷ lệ 3:1) 0 đến 35% trong heptan có DCM 10% là chất phụ gia) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (799 mg, 1,661 mmol, hiệu suất 69,0%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,80 (dd, *J*=2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,51 - 1,25 (m, 9H). m/z (ESI) 481,2 (M+H)+.

Bước 2: *(Rac)*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (799 mg, 1,66 mmol) và axit trifloaxetic (8,31 mL) vào lọ dung tích 40 mL sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (50 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (4 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (687 mg, 1,804 mmol, hiệu suất 109%) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,80 (dd, *J*=2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,29 (dd, *J*=4,8, 9,0 Hz, 2H), 6,36 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 5H), 2,90 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 1,97 (td, *J*=5,6, 17,4 Hz, 1H). m/z (ESI) 381,2 (M+H)+.

Bước 3: *(Rac)*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

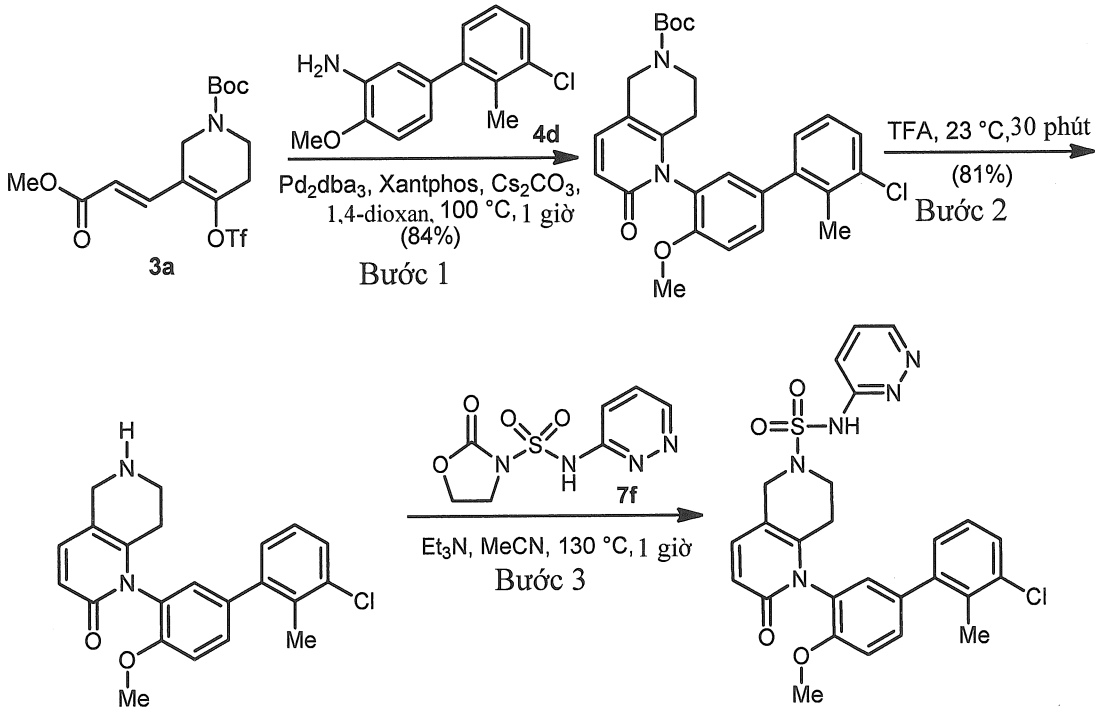
Nạp *(Rac)*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (200 mg, 0,53 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 256 mg, 1,05 mmol), N,N-diisopropyletylamin (639 µL, 3,68 mmol), và MeCN (1,05 mL) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu

được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (91,8 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 32,5%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 (br. s., 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,66, 2,44 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,81 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,22 (br. s., 2 H) 2,32 - 2,48 (m, 4 H) 2,03 - 2,19 (m, 1 H). m/z (ESI) 538,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 56 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được hợp chất của Ví dụ 56-P (pic 1) và Ví dụ 56-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 57

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (*E*)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất điều chế 3a, 379 mg, 0,91 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (66,0 mg, 0,11 mmol), 3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-amin (Hợp chất điều chế 4d, 226 mg, 0,91 mmol) và xesi cacbonat (892 mg, 2,74 mmol), 1,4-dioxan (4,56 mL) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó bỏ kim phun và gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, pha loãng bằng EtOAc (15 mL), và lọc qua đệm Celite®. Rửa đệm này bằng EtOAc (3 × 15 mL) và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 100-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc/EtOH (tỷ lệ 3:1) 0 đến 35% trong heptan có DCM 10% là chất phụ gia) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (369 mg, 0,77 mmol, hiệu suất 84%) là chất rắn màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 6,39 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 3,88 - 3,70 (m, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,43 (br. s., 1H), 2,39 - 2,20 (m, 4H), 2,05 (td, *J*=5,2, 17,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,30 (m, 9H). m/z (ESI) 481,2 (M+H)+.

Bước 2: *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (369 mg, 0,77 mmol) và axit trifloaxetic (3,84 mL) vào lọ dung tích 40 mL sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hạ tan trong DCM (50 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (4 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (238 mg, 0,63 mmol, hiệu suất 81%) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,13 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 1H). m/z (ESI) 381,2 (M+H)+.

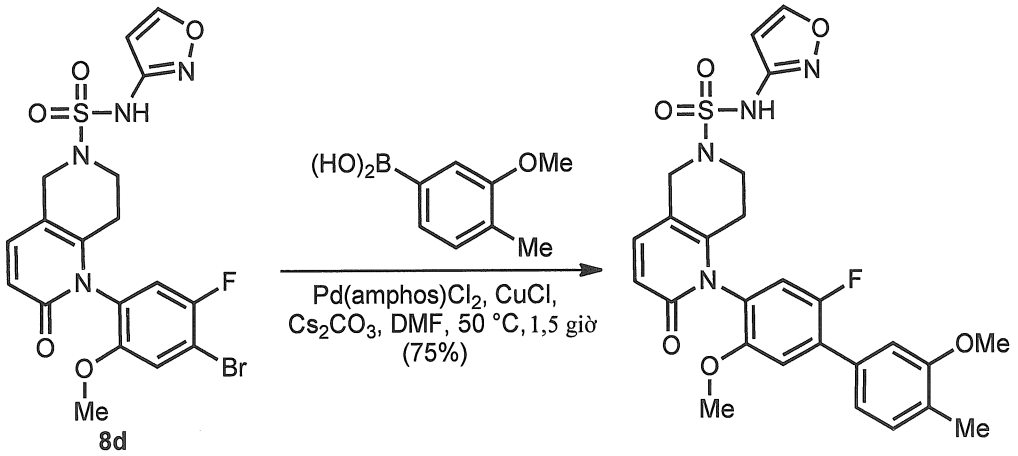
Bước 3: *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (115 mg, 0,30 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 147 mg, 0,60 mmol), N,N-diisopropyletylamin (368 µL, 2,11 mmol), và MeCN (0,60 µL) vào lọ dung tích 5 mL. Bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp lót bằng PTFE và gia nhiệt đến 130°C. Sau 1 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng DMSO đến tổng thể tích 3 mL và lọc qua bộ lọc 0,4 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: TFA 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1500 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (25 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 15,4%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,18 (br. s., 1 H) 8,11 - 8,31 (m, 1 H) 7,86 (br. s., 1 H) 7,64 (dd, *J*=9,43, 4,15 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,35 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 4 H) 6,35 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 4,05 (br. s., 2 H) 3,74 - 3,81 (m, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,14 (d, *J*=18,14 Hz, 1 H). m/z (ESI) 538,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 57 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 50%) thu được Ví dụ 57-P (pic 1) và Ví dụ 57-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 58

*(Rac* -; (P)-; và (M)-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

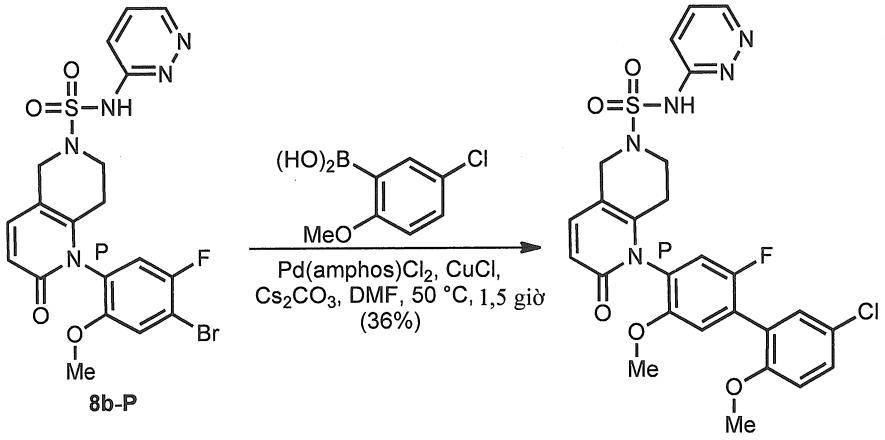


Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ *(Rac)*-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d) và axit 3-metoxy-4-metylphenyl boronic (được mua từ hãng Alfa Aesar) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,16 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,35 - 6,42 (m, 2 H) 4,23 (br. s., 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 2,43 (br. s., 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H). m/z (ESI) 541,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 58 được chạy trên cột Whelk-O ((S,S) của sắc ký SFC phân tách các đồng phân đối quang, metanol 50%) để thu được Ví dụ 58-P (pic 1) và Ví dụ 58-M (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 59

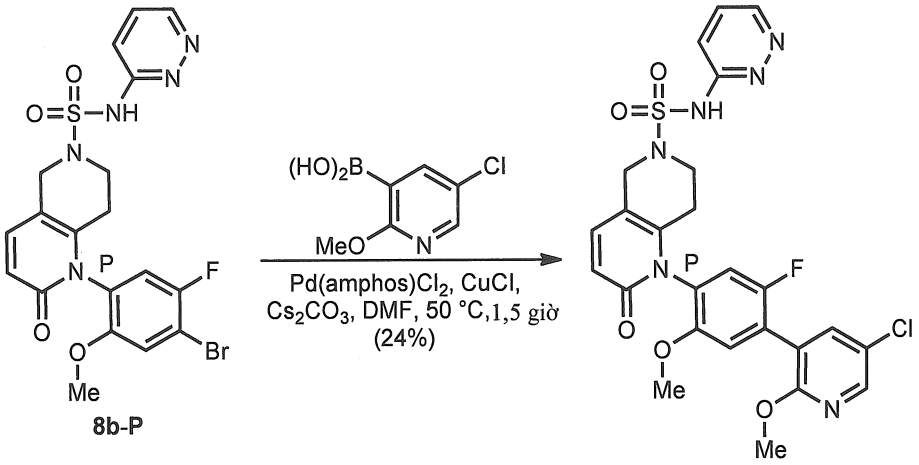
(P)-1-(5'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 5-clo-2-metoxyphenylboronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,88 (d, *J*=7,77 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,64, 4,25 Hz, 1 H) 7,50 (dd, *J*=8,81, 2,70 Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,27 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 4,06 (d, *J*=9,85 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d, *J*=16,90 Hz, 1 H). m/z (ESI) 572,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 60

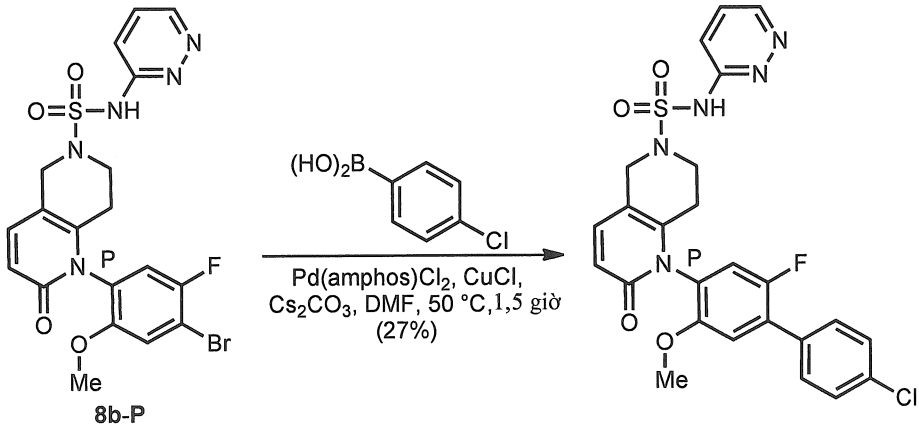
(P)-1-(4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)boronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,46 (t, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,25 (dd, *J*=2,13, 1,09 Hz, 2 H) 7,88 (d, *J*=9,02 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,54, 4,25 Hz, 1 H) 7,30 - 7,44 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,12 Hz, 1 H) 3,97 - 4,12 (m, 5 H) 3,82 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,45 (d, *J*=16,79 Hz, 1 H) 2,14 (d, *J*=16,79 Hz, 1 H). m/z (ESI) 573,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 61

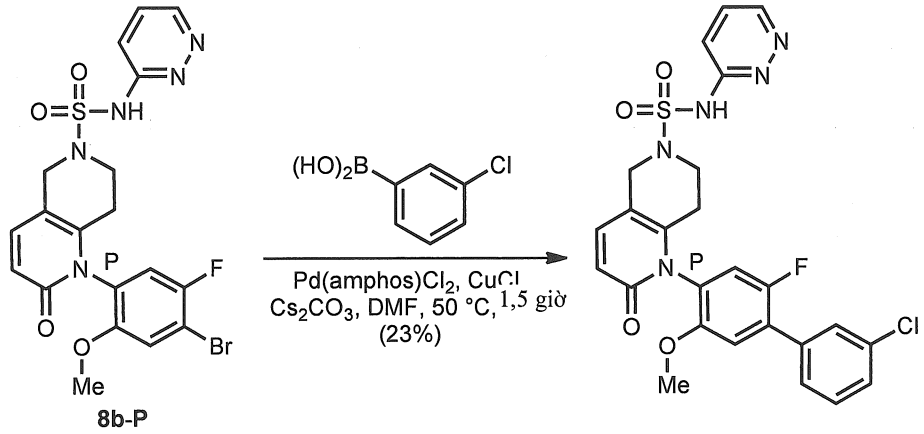
(P)-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-clorophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,88 (d, *J*=10,05 Hz, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 3 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,31 (d, *J*=7,05 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 3,96 - 4,15 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,43 (br. s., 1 H) 2,07 - 2,23 (m, 1 H). m/z (ESI) 542,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 62

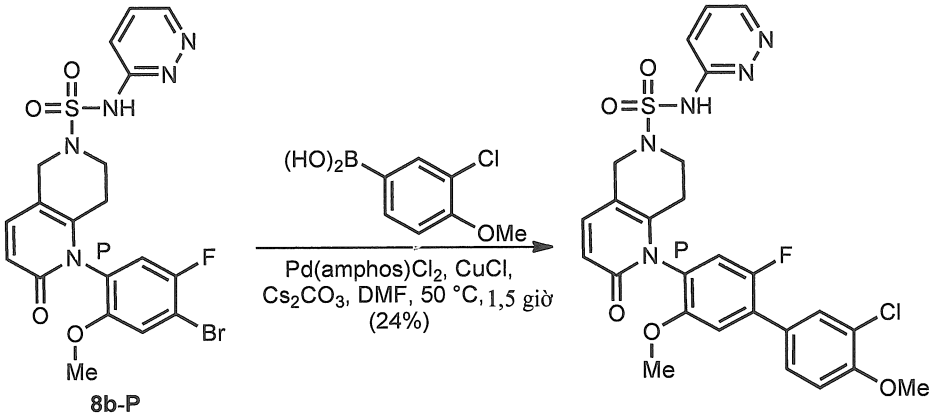
(P)-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clorophenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,88 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d, *J*=18,24 Hz, 1 H). m/z (ESI) 542,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 63

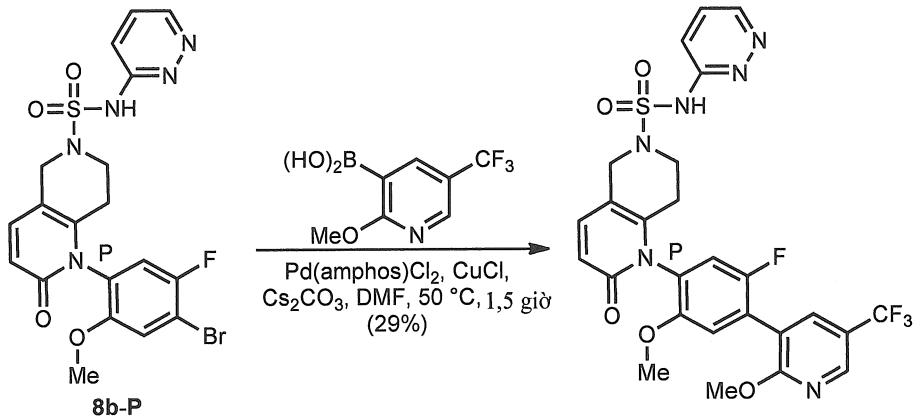
(P)-1-(3'-clo-2-flo-4',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clo-4-metoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Alfa Aesar) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,74 (dd, *J*=2,18, 1,14 Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 7,26 - 7,42 (m, 4 H) 6,38 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 3,92 - 3,97 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,14 (d, *J*=17,00 Hz, 1 H). m/z (ESI) 572,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 64

(P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

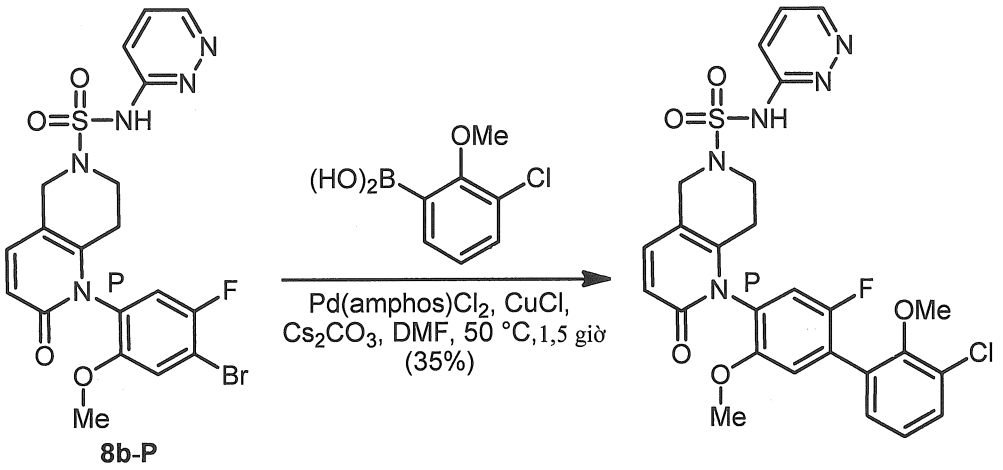



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic (được mua từ hãng Combi Blocks, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,72 (dd, *J*=2,38, 1,04 Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,19

(d, *J*=2,38 Hz, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,68 (dd, *J*=9,12, 4,35 Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 6,40 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,93 - 4,18 (m, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d, *J*=18,45 Hz, 1 H). m/z (ESI) 607,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 65

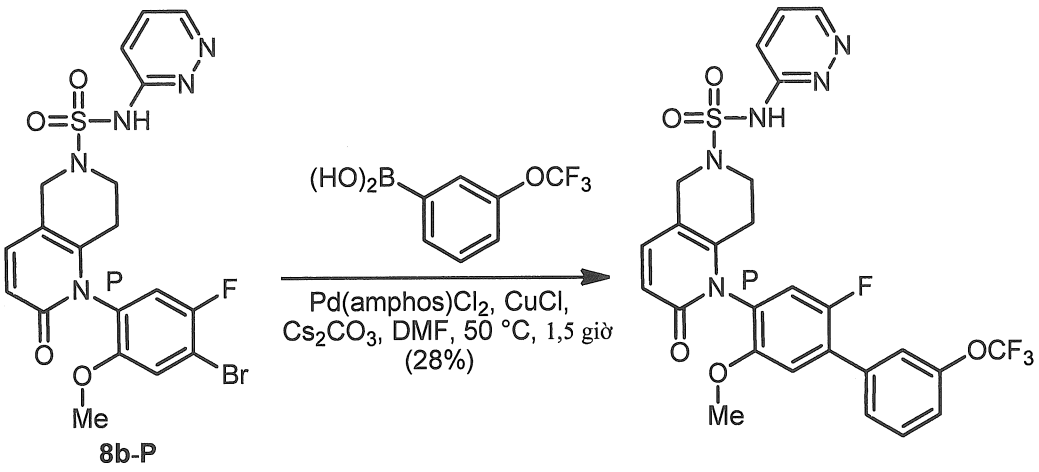
(P)-1-(3'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-clo-2-metoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,72 (dd, *J*=2,38, 1,04 Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,19 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,68 (dd, *J*=9,12, 4,35 Hz, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 6,40 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,93 - 4,18 (m, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (d, *J*=18,45 Hz, 1 H). m/z (ESI) 572,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 66

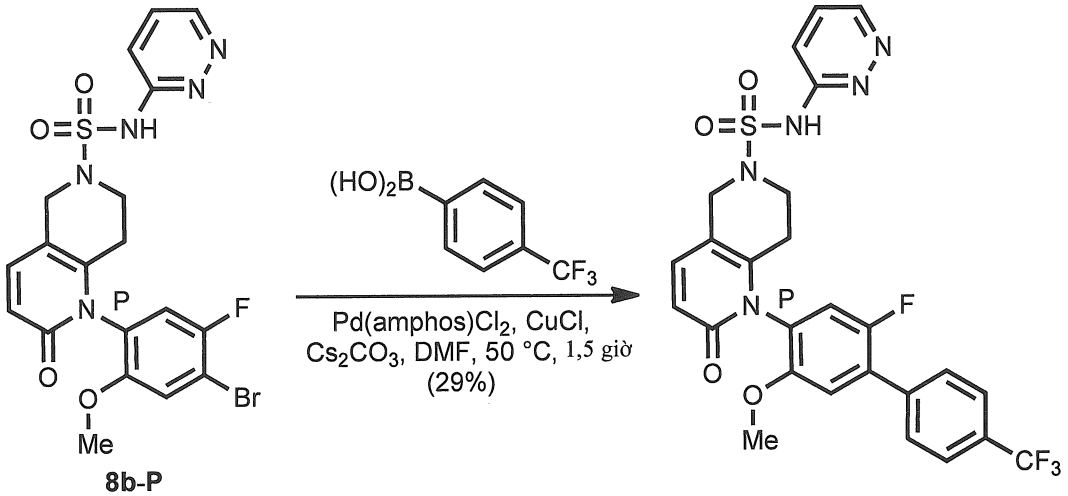
(P)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-(triflometoxy)phenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,14 (d, $J$=17,31 Hz, 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 1 H) 3,23 (br. s., 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,05 (d, $J$=9,38 Hz, 2 H) 6,38 (d, $J$=9,54 Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 3 H) 7,48 (d, $J$=8,81 Hz, 1 H) 7,62 - 7,74 (m, 4 H) 7,86 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 14,22 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 592,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 67

(P)-1-(2-flo-5-metoxy-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

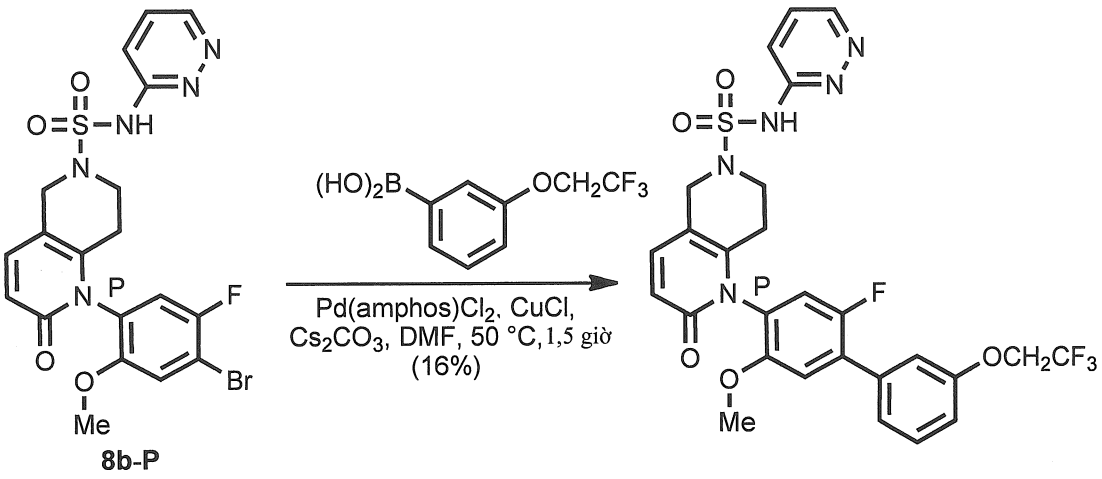



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-(triflometyl)phenyl)boronic (được

mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,15 (d, *J*=17,05 Hz, 1 H) 2,44 (br. s., 1 H) 3,24 (br. s., 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,08 (br. s., 2 H) 6,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 3 H) 7,66 (dd, *J*=9,56, 4,12 Hz, 1 H) 7,89 (s, 5 H) 8,25 (br. s., 1 H) 14,22 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 576,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 68

(P)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

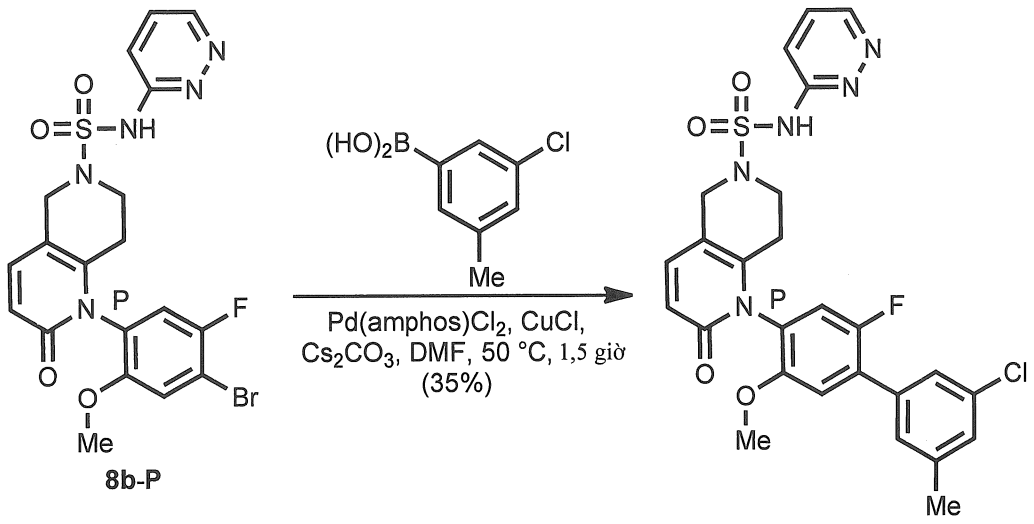



**8b-P**

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)boronic (được mua từ hãng Alfa Aesar) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,08 (br. s., 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,19 (br. s., 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,03 (br. s., 2 H) 4,82 (q, *J*=8,93 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J*=8,66 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 4 H) 7,45 (t, *J*=8,19 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 14,18 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 606,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 69

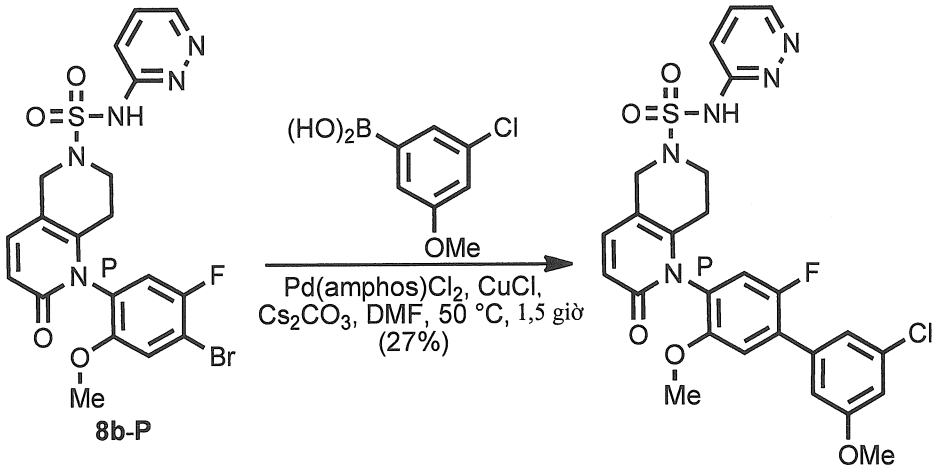
(P)-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 3-clo-5-metylphenylboronic (được mua từ hãng Combi-Blocks, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,64, 3,94 Hz, 1 H) 7,25 - 7,58 (m, 6 H) 6,39 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 4 H) 2,07 - 2,21 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 70

(P)-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

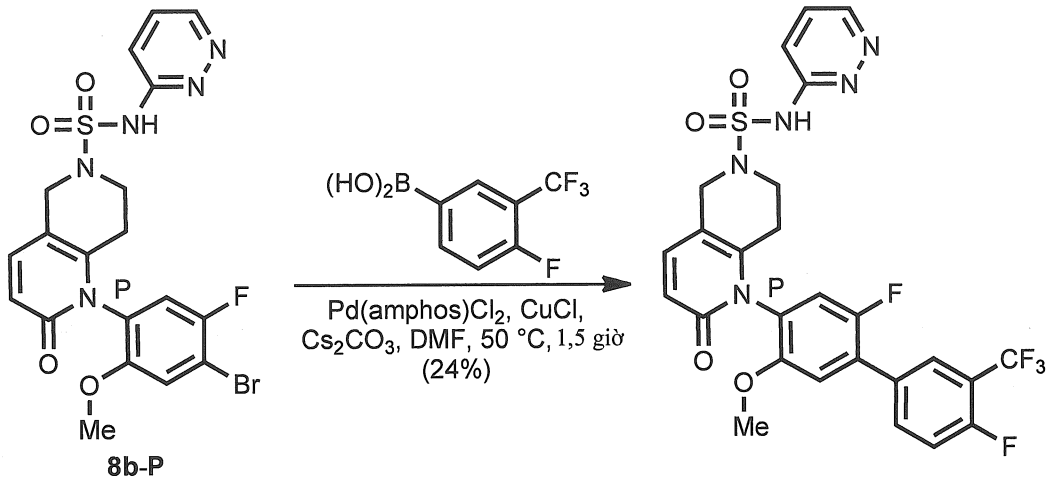



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 3-clo-5-metoxybenzeneboronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm

14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,96 - 8,10 (m, 2 H) 7,88 (d, *J*=7,98 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 2 H) 7,30 - 7,46 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 1 H). m/z (ESI) 572,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 71

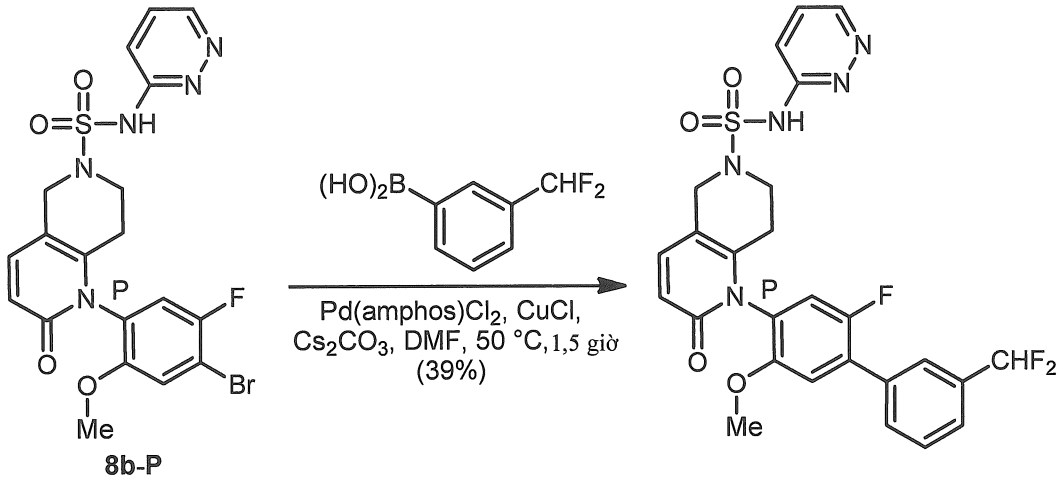
(P)-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-flo-3-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Matrix Scientific) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,59, 4,20 Hz, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 4 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 6,39 (d, *J*=9,64 Hz, 1 H) 4,07 (br. s., 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 1 H) 2,04 - 2,24 (m, 1 H). m/z (ESI) 594,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 72

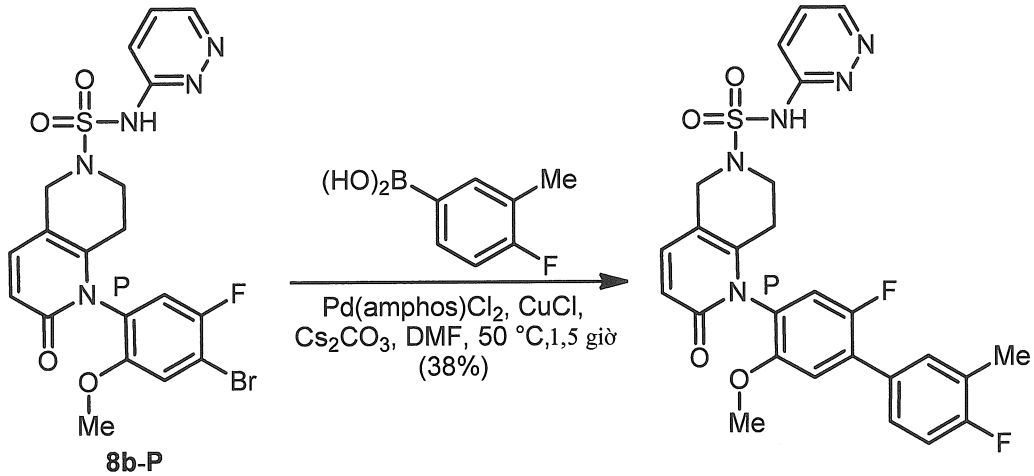
(P)-1-(3'-(diflometyl)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-(diflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Ark Pharm) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,83 (s, 3 H) 7,62 - 7,76 (m, 3 H) 7,31 - 7,45 (m, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 6,96 - 7,29 (m, 1 H) 6,39 (d, $J$=9,43 Hz, 1 H) 4,08 (br. s., 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,40 - 2,49 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H). m/z (ESI) 558,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 73

(P)-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

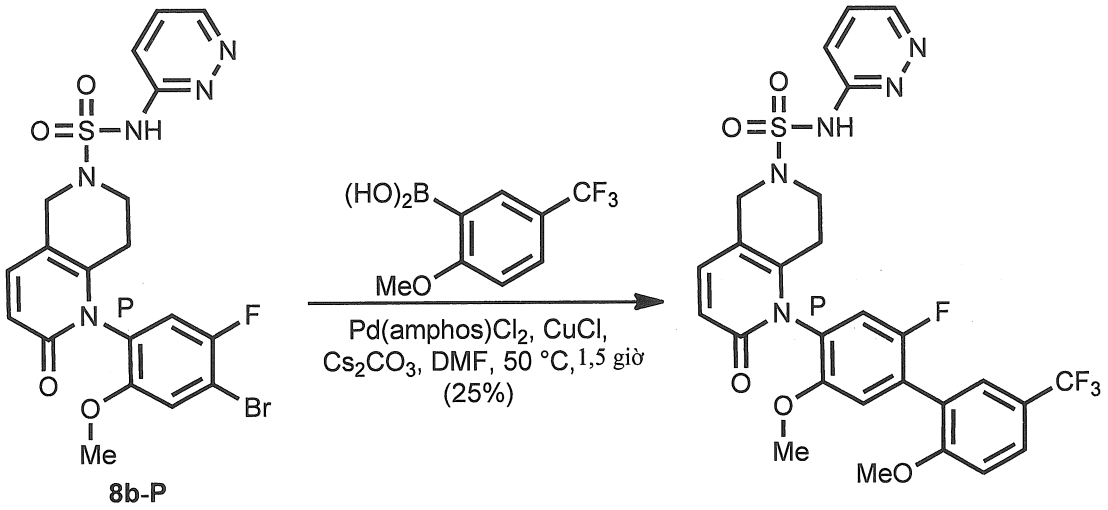



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 4-flo-3-metylbenzeneboronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz,

DMSO-$d_6$) δ ppm 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,33 (d, $J$=1,55 Hz, 3 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 3,25 (br. s., 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,07 (d, $J$=9,43 Hz, 2 H) 6,38 (d, $J$=9,43 Hz, 1 H) 7,21 - 7,42 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,59 (d, $J$=7,46 Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J$=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 14,23 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 540,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 74

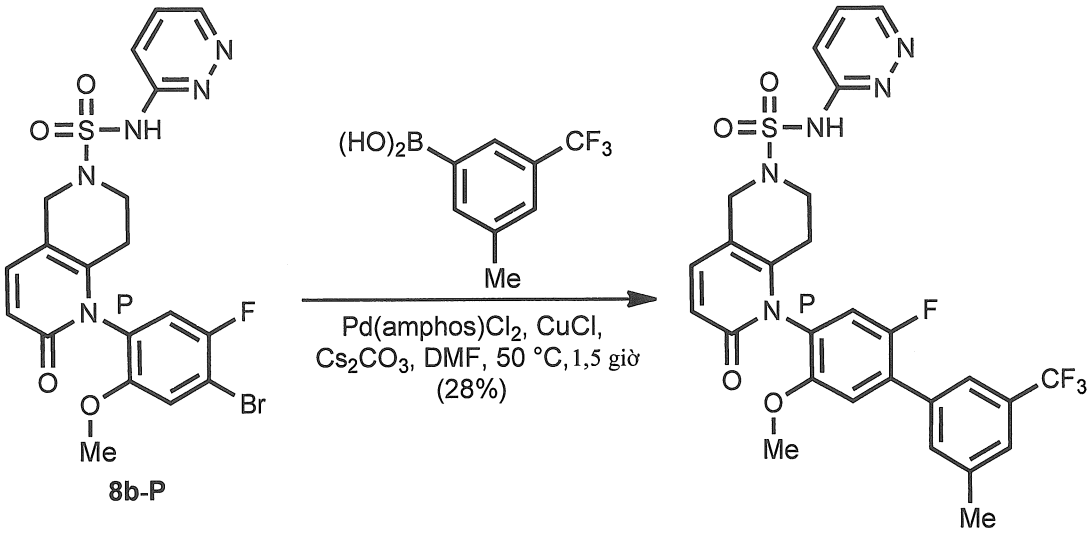
(P)-1-(2-flo-2',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 2-metoxy-5-triflometylphenylboronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,07 - 2,22 (m, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 3,24 (br. s., 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,06 (d, $J$=10,99 Hz, 2 H) 6,39 (d, $J$=8,60 Hz, 1 H) 7,23 (d, $J$=6,43 Hz, 1 H) 7,29 (d, $J$=9,23 Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 2 H) 7,78 - 7,93 (m, 2 H) 8,26 (br. s., 1 H) 14,24 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 606,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 75

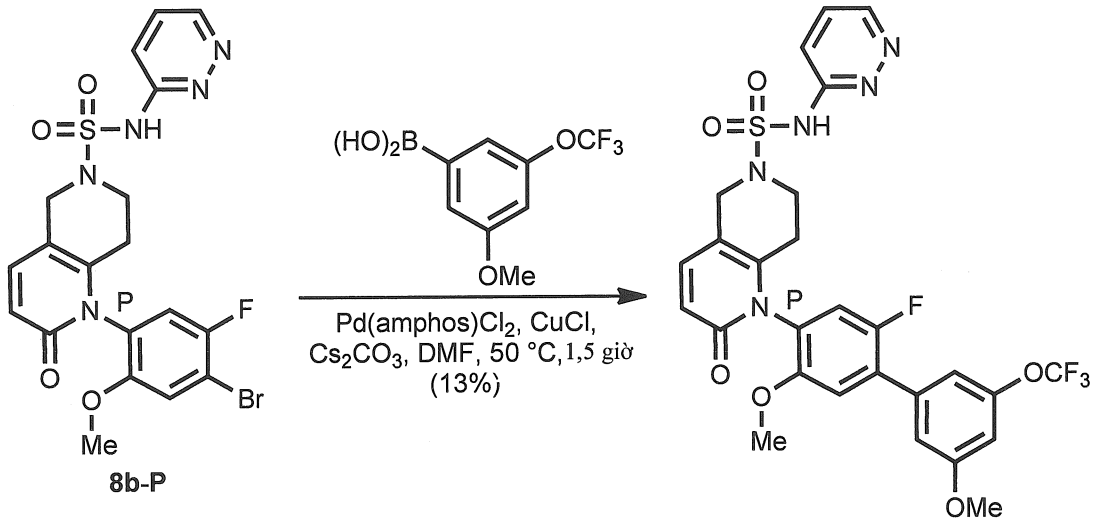
(P)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-metyl-5-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Matrix Scientific) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,77 (d, *J*=14,20 Hz, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,15 (dt, *J*=17,10, 6,10 Hz, 1 H). m/z (ESI) 590,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 76

(P)-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

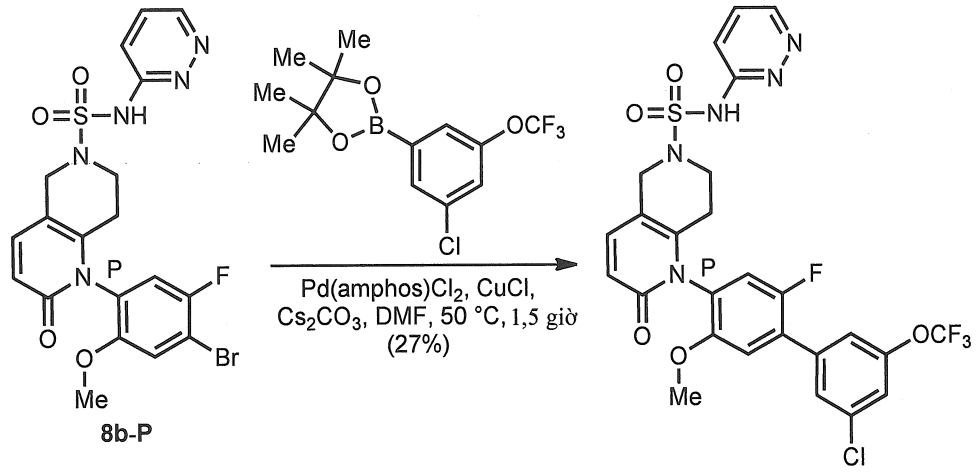



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-

6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)boronic (được mua từ hãng Matrix Scientific) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,64, 4,04 Hz, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 7,25 (d, *J*=1,14 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,06 (d, *J*=0,93 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,07 (br. s., 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,45 (d, *J*=17,21 Hz, 1 H) 2,15 (d, *J*=17,21 Hz, 1 H). m/z (ESI) 622,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 77

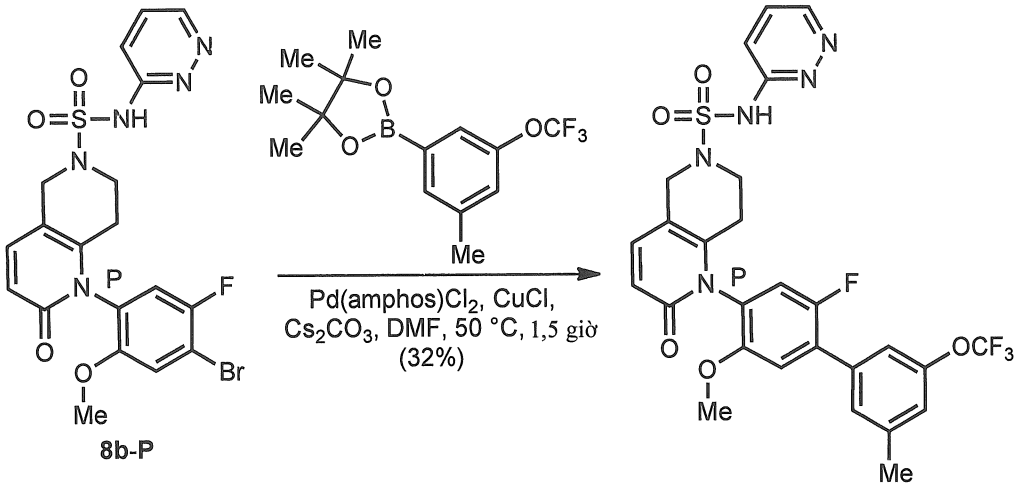
(P)-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit 3-clo-5-(triflometoxy)phenylboronic, pinacol este (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,80 - 7,95 (m, 2 H) 7,57 - 7,73 (m, 3 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 6,39 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,06 - 2,21 (m, 1 H). m/z (ESI) 626,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 78

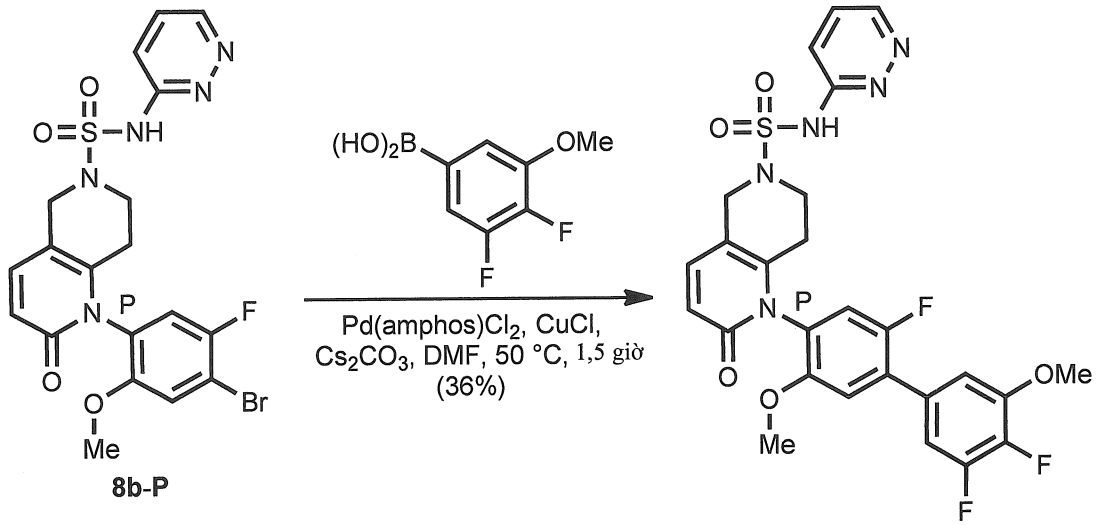
(P)-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,23 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,88 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,64, 4,25 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 6 H) 6,39 (d, *J*=9,23 Hz, 1 H) 3,95 - 4,19 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 4 H) 2,15 (d, *J*=17,73 Hz, 1 H). m/z (ESI) 606,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 79

(P)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

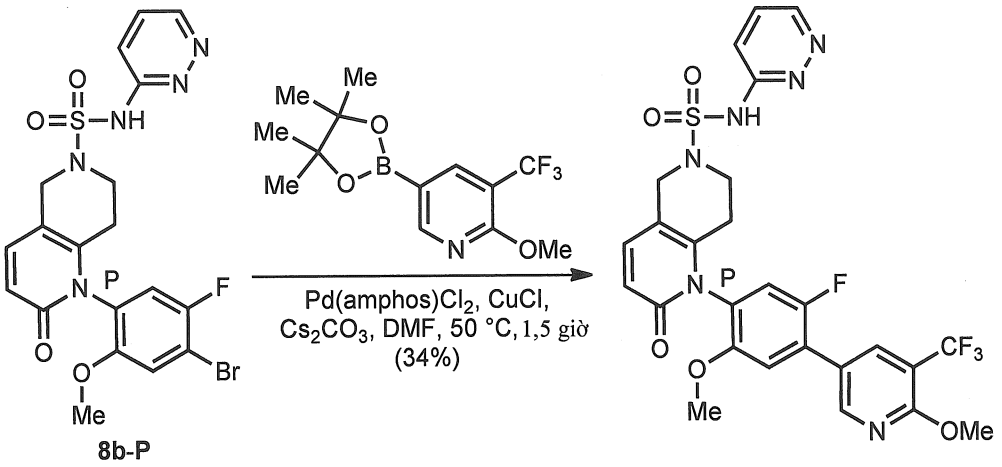



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-

6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3,4-diflo-5-metoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,86 (br. s., 1 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,04 Hz, 1 H) 7,22 - 7,44 (m, 3 H) 6,91 - 7,19 (m, 1 H) 6,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,14 (d, *J*=16,95 Hz, 1 H). m/z (ESI) 574,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 80

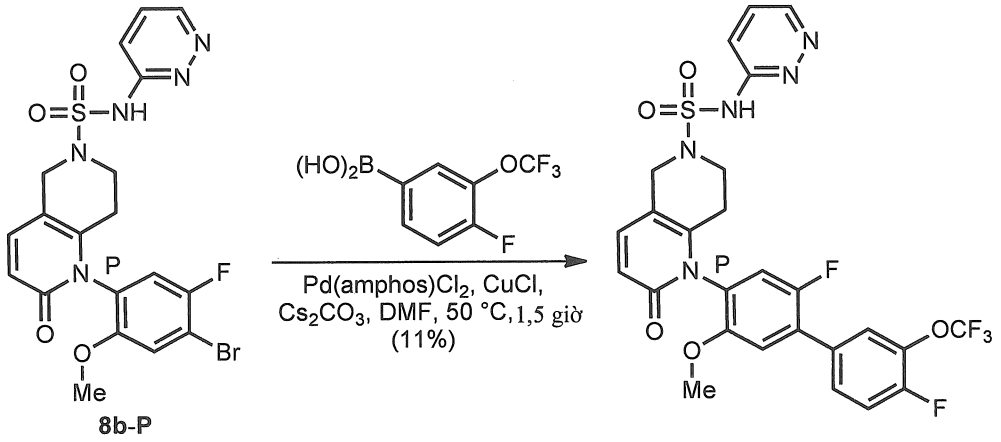
(P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)pyridin (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,66 (dd, *J*=9,56, 4,07 Hz, 1 H) 7,32 - 7,51 (m, 3 H) 6,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 3,96 - 4,20 (m, 5 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (d, *J*=12,28 Hz, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,14 (d, *J*=17,10 Hz, 1 H). m/z (ESI) 607,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 81

(P)-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

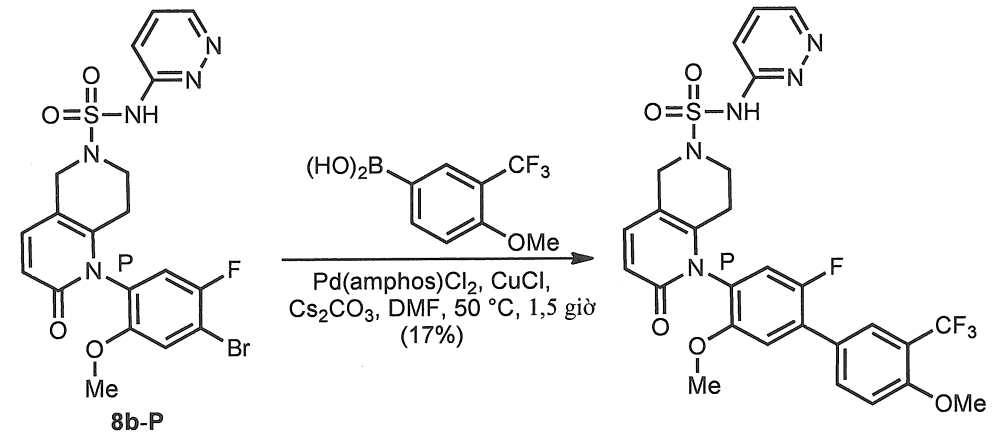



8b-P

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-flo-3-(triflometoxy)phenyl)boronic (được mua từ hãng Chemplex Chemicals, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,97 - 4,16 (m, 2 H) 6,38 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 4 H) 7,50 (d, *J*=10,94 Hz, 2 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,15 Hz, 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 14,20 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 610,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 82

(P)-1-(2-flo-4',5-dimetoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



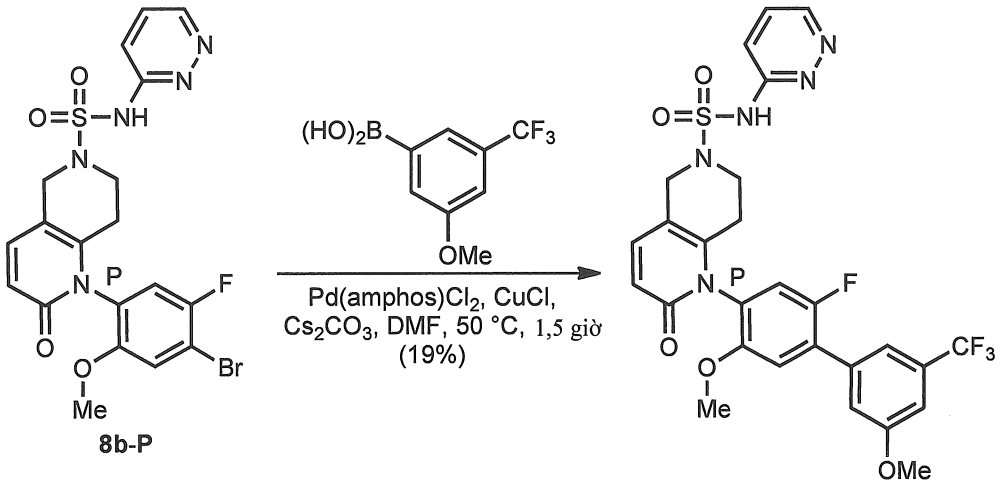

8b-P

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (4-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Combi-Blocks Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,40 - 2,49 (m, 1 H) 3,19 - 3,30

(m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,00 - 4,17 (m, 2 H) 6,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 3 H) 7,43 (d, *J*=8,81 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 7,93 (d, *J*=8,81 Hz, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 606,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 83

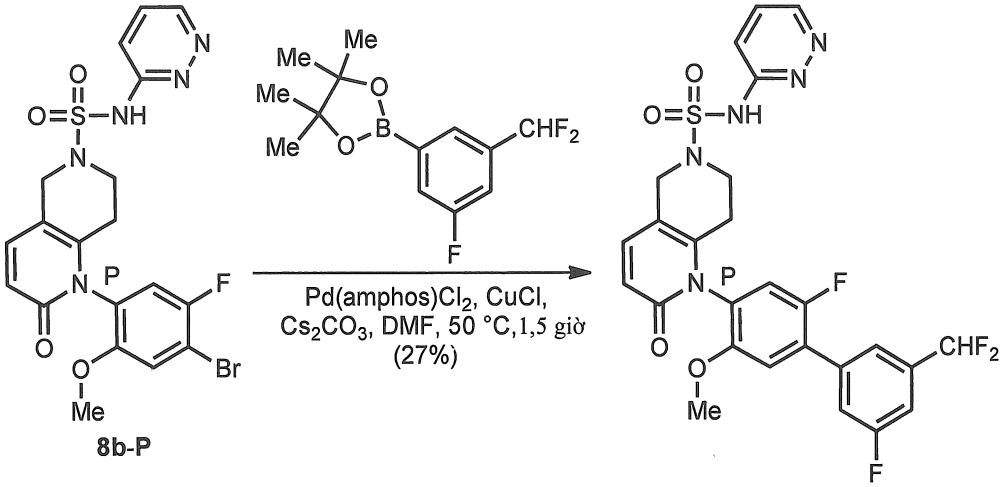
(P)-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và axit (3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)boronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,03 - 2,20 (m, 1 H) 2,29 - 2,42 (m, 1 H) 3,19 (br. s., 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,02 (d, *J*=7,62 Hz, 2 H) 6,34 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 3 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, *J*=7,26 Hz, 2 H) 8,21 (br. s., 1 H) 14,17 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 606,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 84

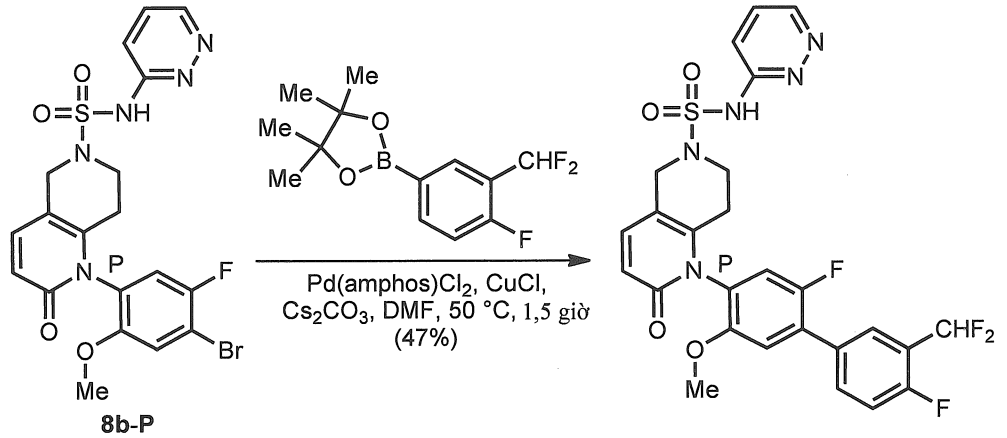
(P)-1-(3'-(diflometyl)-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-(3-(diflometyl)-5-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (được mua từ hãng Chemshuttle Inc.) là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,86 (br. s., 1 H) 7,63 - 7,81 (m, 3 H) 7,55 (d, *J*=8,71 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,00 (s, *J*=6,65 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 3,94 - 4,20 (m, 2 H) 3,74 - 3,89 (m, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,43 (br. s., 1 H) 2,14 (d, *J*=17,26 Hz, 1 H). m/z (ESI) 576,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 85

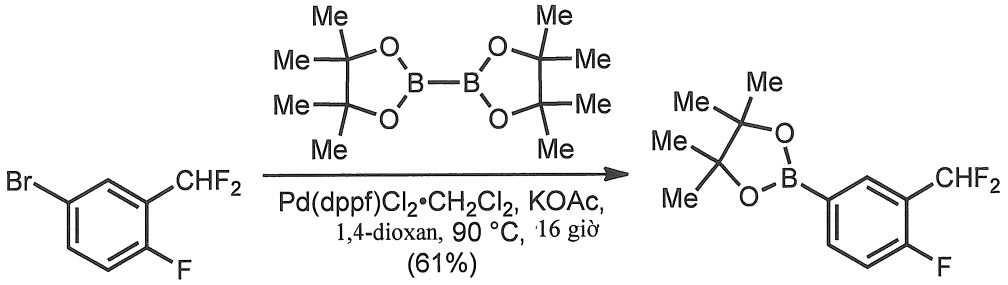
(P)-1-(3'-(diflometyl)-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, mà được điều chế dưới đây, là este của axit boronic. $^1$H

NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 7,89 (d, $J$=6,01 Hz, 3 H) 7,66 (dd, $J$=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,56 (t, $J$=9,64 Hz, 1 H) 7,11 - 7,46 (m, 4 H) 6,38 (d, $J$=9,38 Hz, 1 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 2,03 - 2,23 (m, 1 H). m/z (ESI) 576,2 $(M+H)^+$.

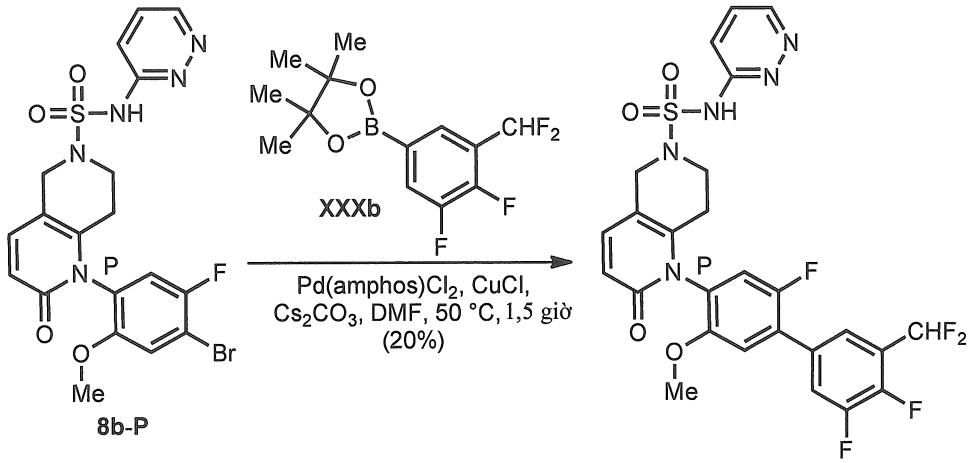
Quá trình điều chế hợp chất 2-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan




Nạp 4-bromo-2-(diflometyl)-1-flobenzenflo (Combi-Blocks Inc., 10,0 g, 44,4 mmol), bis(pinacolato)diboron (13,5 g, 53,3 mmol), kali axetat (13,1 g, 133 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (3,63 g, 4,44 mmol), và 1,4-dioxan (150 ml) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 15 phút sau đó làm nóng đến 90°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua đệm Celite® (3 cm), và rửa đệm Celite® bằng EtOAc (250 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Redi-Sep 120-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc 0 đến 10% trong hexan) để thu được 2-(3-(diflometyl)-4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7,35 g, 27,0 mmol, hiệu suất 60,8%) là dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,02 – 7,78 (m, 2 H), 7,44 – 7,02 (m, 2 H), 1,30 (s, 12 H).

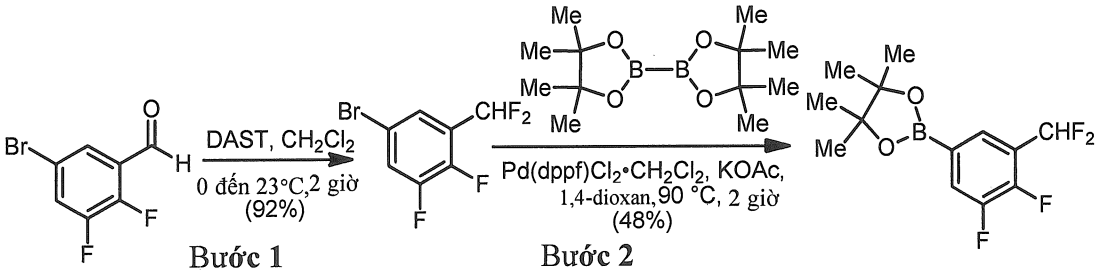
Ví dụ 86

(P)-1-(3'-(diflometyl)-2,4',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-(3-(diflometyl)-4,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được điều chế dưới đây, là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,21 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 7,99 - 8,11 (m, 1 H) 7,86 (br. s., 1 H) 7,62 - 7,78 (m, 2 H) 7,16 - 7,54 (m, 4 H) 6,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 4,07 (d, *J*=7,26 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,44 (d, *J*=17,26 Hz, 1 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H). m/z (ESI) 594,2 $(M+H)^+$.

Quá trình điều chế hợp chất 2-(3-(diflometyl)-4,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan:




Bước 1: 5-bromo-1-(diflometyl)-2, 3-diflobenzen

Nạp 5-bromo-2,3-diflobenzaldehyt (Biogene Organics, Inc., 10,0 g, 45,2 mmol) và DCM (100 ml) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL sau đó làm mát đến -78°C. Thêm từng giọt dietylaminosulfur triflorua (23,9 mL, 181 mmol) vào hỗn hợp phản ứng qua ống tiêm, sau đó làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 2 giờ, thêm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào (100 mL) và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (2 × 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được 5-bromo-1-(diflometyl)-

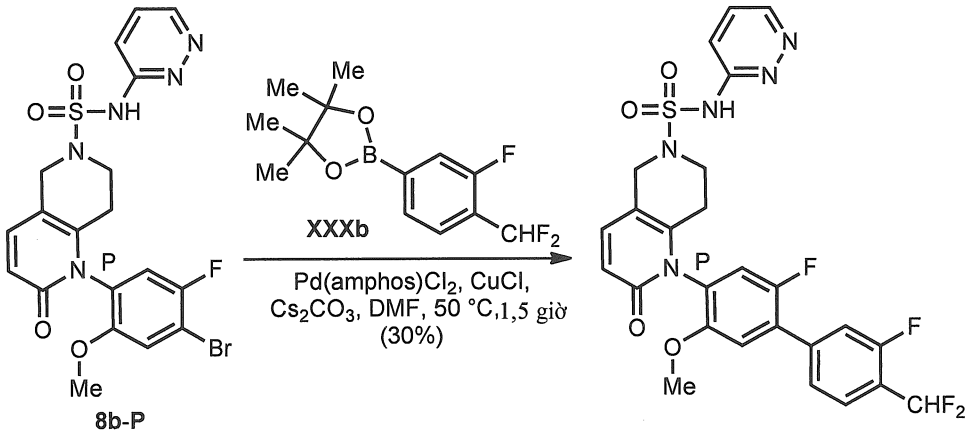
2,3-diflobenzen (10,1 g, 41,6 mmol, hiệu suất 92%) là dầu màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,52 – 7,46 (m, 2 H), 6,86 (t, J = 54,4 Hz, 1 H).

Bước 2: 2-(3-(diflometyl)-4,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Nạp 5-bromo-1-(diflometyl)-2,3-diflobenzen (10,1 g, 41,6 mmol), bis(pinacolato)diboron (12,7 g, 49,9 mmol), kali axetat (12,2 g, 125 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (3,39 g, 4,16 mmol), và 1,4-dioxan (150 ml) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 15 phút sau đó làm nóng đến 90°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua đệm Celite® (3 cm), và rửa đệm Celite® bằng EtOAc (500 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Redi-Sep 120-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc 0 đến 10% trong hexan) để thu được 2-(3-(diflometyl)-4,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,80 g, 20,0 mmol, hiệu suất 48,1%) là dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ 7,83 – 7,57 (m, 2 H), 7,29 (t, J = 53,8 Hz, 1 H), 1,31 (s, 12 H).

Ví dụ 87

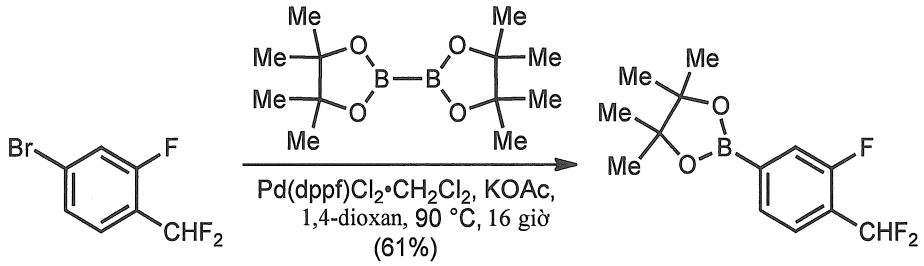
(P)-1-(4'-(diflometyl)-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 41 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P) và 2-(4-(diflometyl)-3-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được điều chế dưới đây, là este của axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,20 (br. s., 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 7,62 - 7,97 (m, 5 H) 7,12

- 7,49 (m, 4 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 3,97 - 4,19 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,03 - 2,24 (m, 1 H). m/z (ESI) 576,2 $(M+H)^+$.

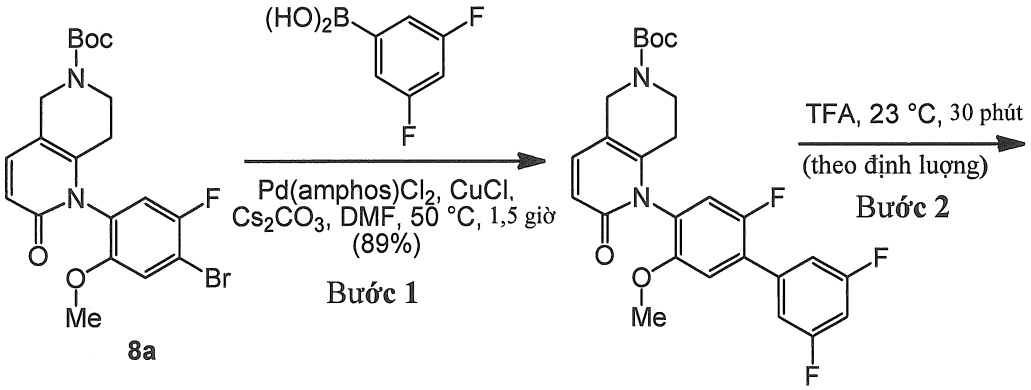
Quá trình điều chế hợp chất 2-(4-(diflometyl)-3-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

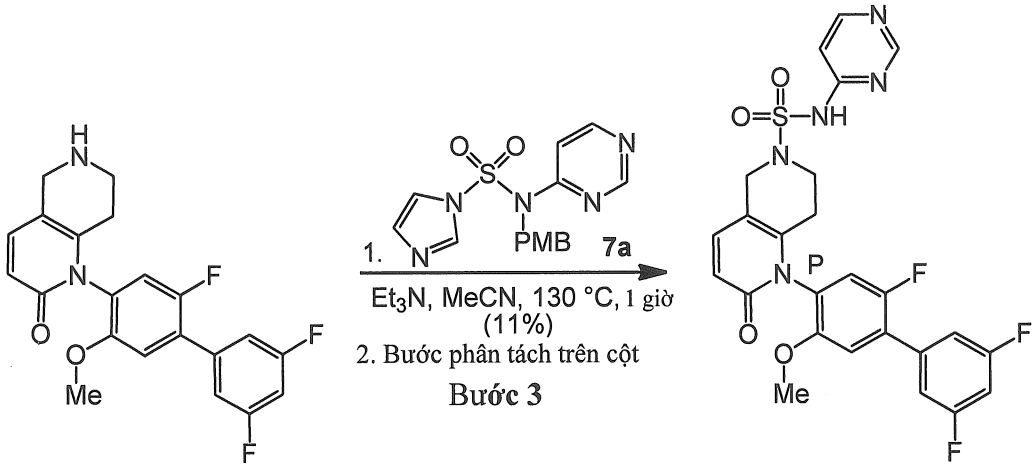



Nạp 4-bromo-1-(diflometyl)-2-flobenzen (Combi-Blocks Inc., 10,0 g, 44,4 mmol), bis(pinacolato)diboron (13,5 g, 53,3 mmol), kali axetat (13,09 g, 133 mmol), sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua diclometan (3,63 g, 4,44 mmol), và 1,4-dioxan (150 ml) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ trong 15 phút sau đó làm nóng đến 90°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua đệm Celite® (3 cm), và rửa đệm Celite® bằng EtOAc (250 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica gel Redi-Sep 120-g, dung môi rửa giải: gradien, EtOAc 0 đến 10% trong hexan) để thu được 2-(4-(diflometyl)-3-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7,35 g, 27,0 mmol, hiệu suất 60,8%) là dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,68 – 7,61 (m, 2 H), 7,48 (dd, *J* = 10,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 54,2 Hz, 1 H), 1,31 (s, 12 H).

Ví dụ 88

(P)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

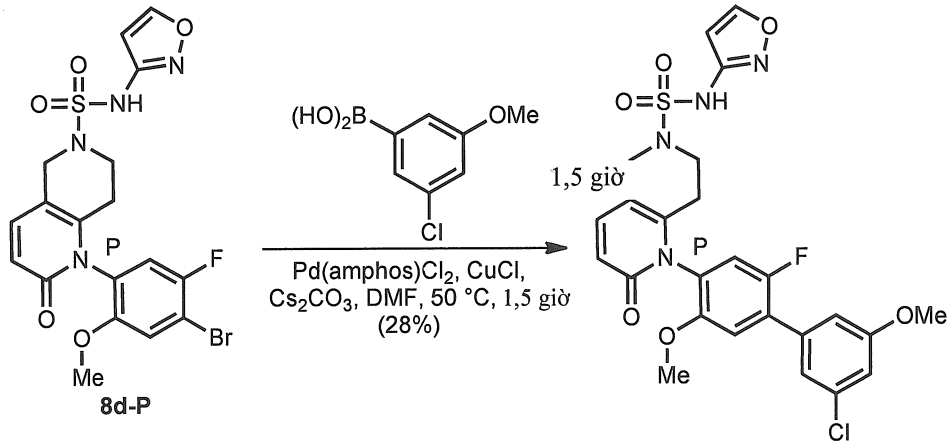





Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 1 từ *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (Xem quy trình điều chế hợp chất 8a, bước 1). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 7,23 - 7,59 (m, 7 H) 6,98 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,12 - 4,35 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,39 (br. s., 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 2,04 - 2,20 (m, 1 H). m/z (ESI) 544,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 89

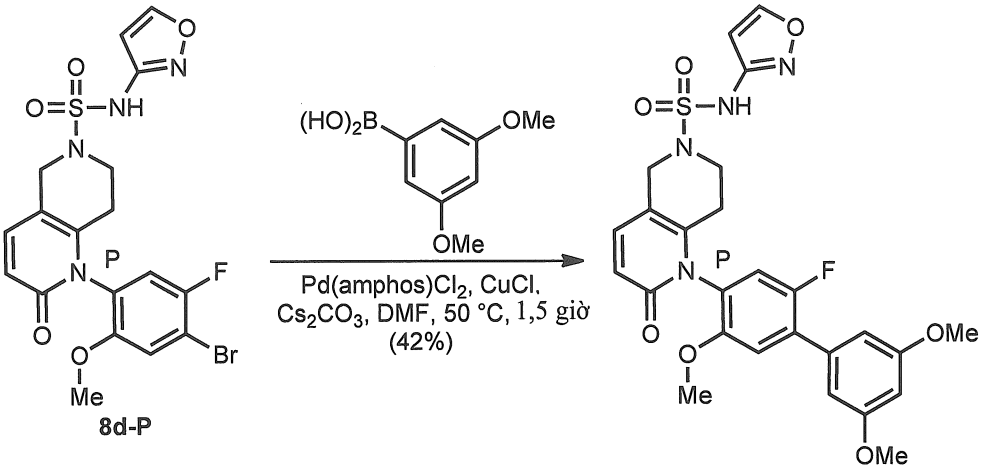
(P)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của Ví dụ 15 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit- (Hợp chất điều chế 8d-P) và axit (3-clo-5-metoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Alfa Asar) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,17 (s, 1 H) 7,11 - 7,39 (m, 7 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 4,12 - 4,33 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H). m/z (ESI) 561,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 90

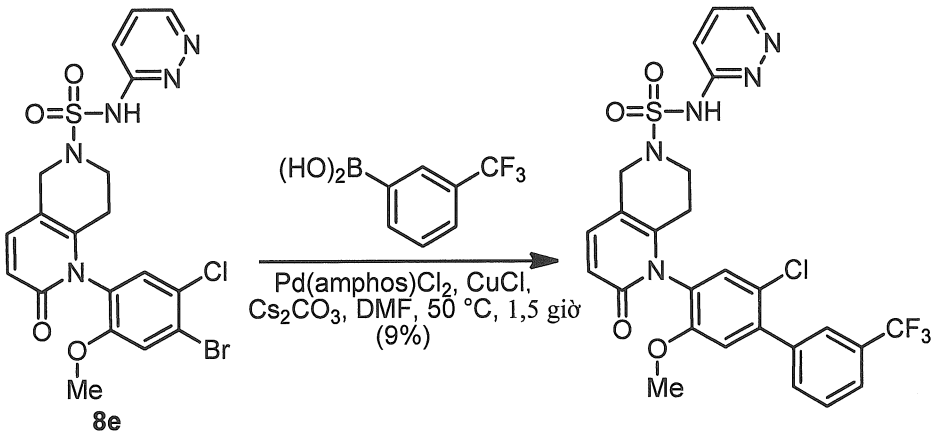
(P)-1-(2-flo-3',5,5'-trimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 15 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d-P) và axit (3,5-dimetoxyphenyl)boronic (được mua từ hãng Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc.) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,64 - 8,81 (m, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 3 H) 6,76 (d, $J$=1,45 Hz, 2 H) 6,58 - 6,64 (m, 1 H) 6,34 - 6,41 (m, 2 H) 4,15 - 4,31 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 9 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H). m/z (ESI) 557,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 91

*(Rac)-; (*P)-*; và* (M)-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



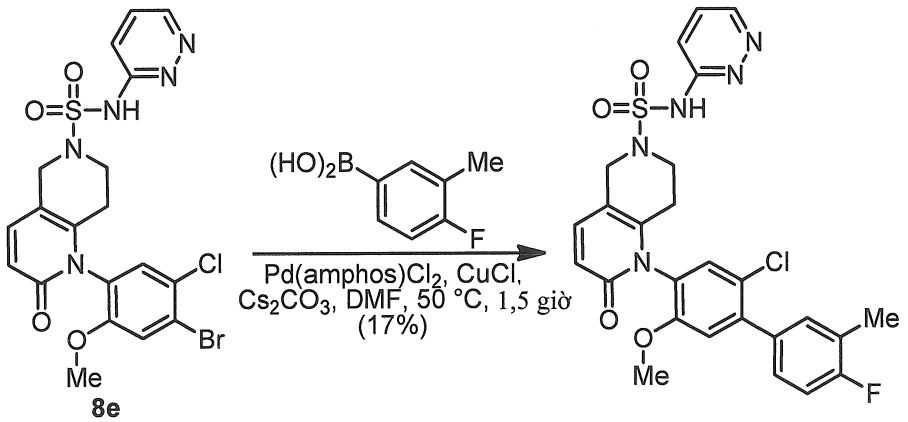

Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8e, 250 mg, 0,475 mmol), axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic (Chem-Implex, 270 mg, 1,424 mmol), xesi cacbonat (618 mg, 1,90 mmol), đồng clorua (141 mg, 1,42 mmol), và 1,1-bis[(di-t-butyl-p-

metylaminophenyl]paladi(II) clorua (101 mg, 0,14 mmol) vào lọ dung tích 4 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (4,7 mL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 5 mL) và EtOAc (5 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 5 mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: axit formic 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, thể tích phun tiêm: 1000 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (25 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 8,90%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 4 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,68 (dd, *J*=9,48, 4,09 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,39 (d, *J*=9,74 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,40 (d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 3,95 - 4,22 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,44 (d, *J*=10,57 Hz, 1 H) 2,19 (br. s., 1 H). m/z (ESI) 592,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 91-*Rac* được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 45%) thu được (Ví dụ 91-P) (pic 1) và (Ví dụ 91-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 92

(*Rac*)-; (P)-; và (M)-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



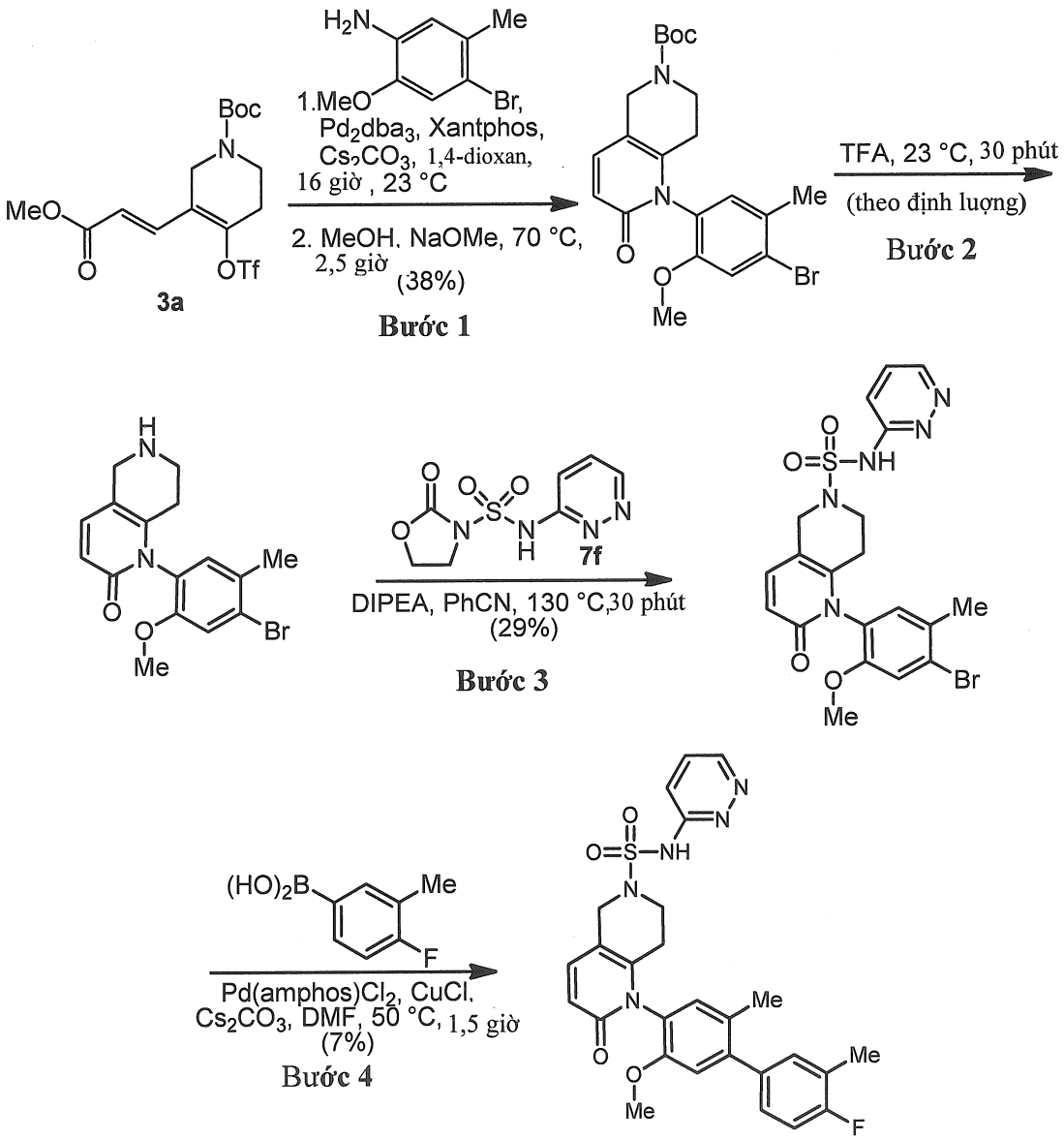

Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 91 từ *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-

naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8e) và axit (4-flo-3-metylphenyl)boronic (được mua từ hãng Acros Organics) là axit boronic. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,48, 4,51 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,29 (d, *J*=9,64 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 6,39 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 3,94 - 4,19 (m, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 3,24 (br. s., 2 H) 2,44 (d, *J*=17,73 Hz, 1 H) 2,32 (d, *J*=1,45 Hz, 3 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H). m/z (ESI) 556,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của ví dụ 92 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 45%) thu được (Ví dụ 92-P) (pic 1) và (Ví dụ 92-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 93

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit



Bước 1: *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat

Nạp (E)-*tert*-butyl 3-(3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất điều chế 3a, 4,56 g, 11,0 mmol), xantphos (0,79 g, 1,37 mmol), xesi cacbonat (10,7 g, 32,9 mmol), 4-bromo-2-metoxy-5-metylanilin (Acros Organics, 2,37 g, 11,0 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0) (0,50 g, 0,55 mmol) và 1,4-dioxan (55 mL) vào bình đáy tròn dung tích 250 mL sau đó xối rửa bằng nitơ trong 15 phút. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng trong chân không thông qua nút silica gel 1,0 cm và rửa nút này bằng EtOAc (3 × 50 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được bọt màu nâu được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Pha loãng bọt màu nâu bằng MeOH (110 mL) và chuyển sang bình áp lực dung tích 350 mL được trang bị que khuấy. Sau đó cho vào bình phản ứng natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,25 ml, 5,48 mmol) và bịt kín bằng nắp Teflon được trang bị van giảm áp. Đặt bình phản ứng trong bể dầu 70°C và khuấy mạnh. Sau 2,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, chuyển sang bình đáy tròn dung tích 250 mL có MeOH bổ sung và cô trong áp suất giảm. Hòa tan lại dầu màu nâu trong DCM (50 mL) và lọc qua đệm Celite® (3 cm) để dễ dàng nạp vật liệu này lên cột. Rửa đệm Celite® bằng DCM (3 × 50 mL). Cô dịch lọc màu nâu trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Cột Biotage 100-g, dung môi rửa giải: građien, EtOAc/EtOH có tỷ lệ 3:1 0 đến 35% trong heptan có DCM là chất phụ gia 10%) để thu được *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (1,87 g, 4,16 mmol, hiệu suất 37,9%) là bọt màu nâu vàng. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,42 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,37 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,35 - 2,17 (m, 4H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). m/z (ESI) 449,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: *(Rac)*-1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on

Nạp *(Rac)-tert*-butyl 1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-carboxylat (1,87 g, 4,16 mmol) và axit trifloaxetic (20,8 mL) vào lọ phản ứng dung tích 40 mL sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường

xung quanh. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, hòa tan trong DCM (50 mL) và rót cẩn thận vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (3 × 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (1,45 g, 4,15 mmol, theo định lượng) là bọt màu nâu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,30 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 2,80 (dt, *J*=1,9, 5,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,87 (td, *J*=5,6, 17,4 Hz, 1H). m/z (ESI) 349,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: *(Rac)*-1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

Nạp 1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on (1,45 g, 4,15 mmol), 2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)oxazolidin-3-sulfonamit (Hợp chất điều chế 7f, 2,028 g, 8,30 mmol), N,N-diisopropyletylamin (5,06 ml, 29,1 mmol), và benzonitril (8,30 ml) vào ống dung tích 25 mL được bịt kín. Đậy kín bình phản ứng và làm nóng đến 130°C. Sau 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chuyển sang bình đáy tròn dung tích 100 mL và cô trong áp suất giảm (1 mbar ở 80-90°C). Pha loãng dầu màu đen thu được bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch chứa nước HCl (1,0 M, 50 mL). Chiết lại lớp nước bằng DCM (3 × 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat, lọc, cô trong áp suất giảm, và tinh chế (cột silica gel Grace 100-g, MeOH 0 đến 10% trong DCM) để thu được *(Rac)*-1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (607 mg, 1,20 mmol, hiệu suất 28,9%) là dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8,34 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*=1,4, 9,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*=4,1, 9,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 4H), 2,14 - 2,01 (m, 1H). m/z (ESI) 508,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: *(Rac)*-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

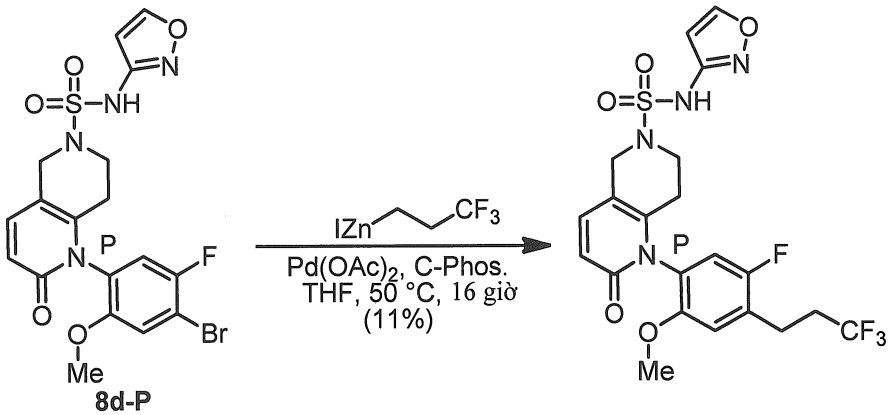
Nạp *(Rac)*-1-(4-bromo-2-metoxy-5-metylphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (200 mg, 0,395 mmol), axit (4-flo-3-metylphenyl)boronic (Acros Organics, 182 mg, 1,185 mmol), xesi cacbonat (515 mg, 1,58

mmol), đồng clorua (117 mg, 1,19 mmol), và 1,1-bis[(di-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (84 mg, 0,19 mmol) vào lọ dung tích 4 mL, sau đó sục bằng khí nitơ. Thêm DMF (4,0 mL) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng màu cam thu được đến 50°C. Sau 1,5 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 5 mL) và EtOAc (5 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: axit formic 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1000 uL, gradien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được *(Rac)*-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (15,2 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 7,19%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14,24 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 7,67 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 4,06 (br. s., 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,23 (br. s., 2 H) 2,30 - 2,44 (m, 4 H) 2,18 (s, 3 H). m/z (ESI) 536,2 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 93 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 45%) thu được (Ví dụ 93-P) (pic 1) và (Ví dụ 93-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 94

(P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

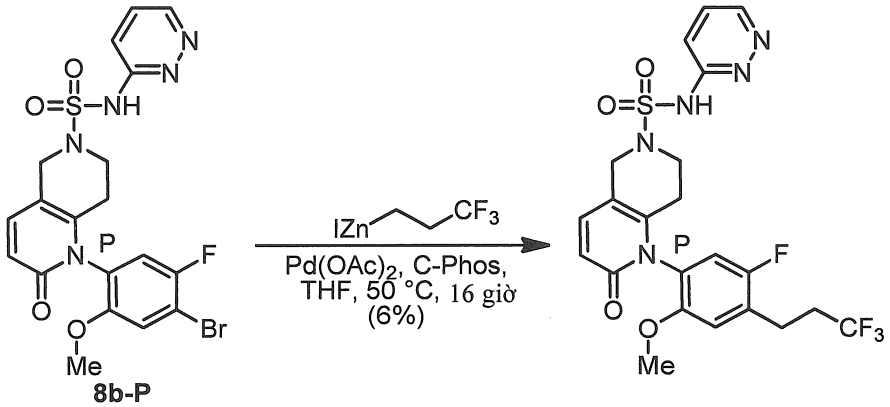



Nạp (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8d-P, 85,0 mg, 0,17

mmol), paladi(II) axetat (2,29 mg, 10,2 µmol), và 2'-(dixyclohexylphosphino)-N2,N2,N6,N6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2,6-diamin (C-Phos) (8,92 mg, 0,02 mmol) vào lọ dung tích 4 mL, sau đó sục bằng khí nitơ trong 15 phút. Thêm dung dịch (3,3,3-Triflopropyl) kẽm(II) iođua trong THF (Rieke Metals, Inc., 0,5 M, 1,42 mL, 0,68 mmol) vào, bịt kín lọ phản ứng này bằng nắp được lót PTFE, và làm nóng hỗn hợp phản ứng thu được đến 50°C. Sau 16 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng bằng dung dịch nước HCl (1,0 M, 5 mL) và EtOAc (5 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 × 5 mL). Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại qua magiê sulfat khan, lọc, cô trong áp suất giảm, pha loãng bằng DMSO và lọc qua bộ lọc 0,45 micromet. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC pha đảo trong 2 bộ phận tiêm mẫu riêng (XBridge Prep Shield RP18 19 × 100 mm, pha động: axit formic 0,1% trong nước/axetonitril, vận tốc dòng: 40 mL/phút, Thể tích phun tiêm: 1000 uL, građien: trong 12 phút ở 25-70%). Đông lạnh và làm đông khô phần chứa sản phẩm để thu được (P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (10,0 mg, 0,02 mmol, hiệu suất 11,4%) là chất rắn màu cam. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,13 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=9,48 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=6,74 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=9,64 Hz, 1 H) 6,27 - 6,40 (m, 2 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H). m/z (ESI) 517,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 95

(P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit

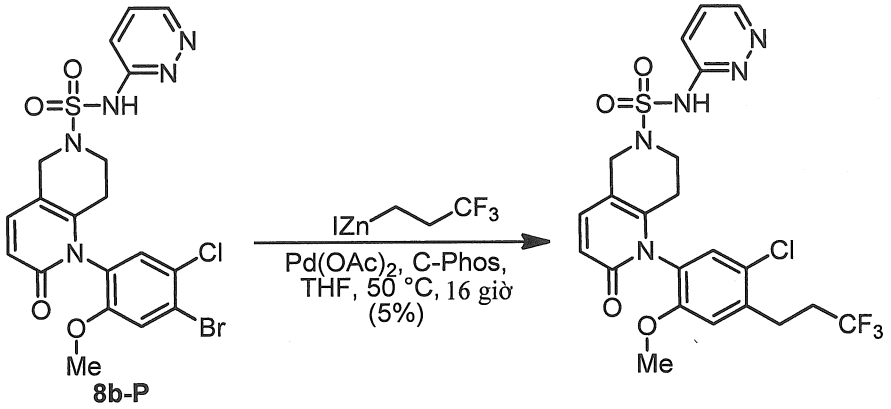



Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 94 từ (P)-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8b-P, 200 mg, 0,392 mmol) và 2'-

(dixyclohexylphosphino)-N2,N2,N6,N6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2,6-diamin (C-Phos) (20,5 mg, 0,05 mmol) để thu được (P)-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (12 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 5,80%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,27 (br. s., 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 7,65 (dd, *J*=9,59, 4,09 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=6,74 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J*=9,69 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H) 3,94 - 4,17 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,22 (br. s., 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 2,59 - 2,77 (m, 2 H) 2,35 (d, *J*=17,83 Hz, 1 H) 2,06 (d, *J*=18,92 Hz, 1 H). m/z (ESI) 528,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 96

*(Rac)*-; (P)-; và (M)-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit




Hợp chất này được điều chế tương tự với quy trình của ví dụ 94 từ *(Rac)*-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (Hợp chất điều chế 8e, 300 mg, 0,569 mmol) và 2'-(dixyclohexylphosphino)-N2,N2,N6,N6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2,6-diamin (C-Phos) (29,8 mg, 0,07 mmol) để thu được *(Rac)*-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit (15 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 4,8%) là chất rắn màu trắng nhờ. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,71 (dd, *J*=4,09, 1,40 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J*=9,43, 1,35 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J*=9,49, 4,15 Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 6,91 (d, *J*=9,43 Hz, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 3,80 (t, *J*=5,93 Hz, 2 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,36 (q, *J*=7,17 Hz, 1 H) 3,00 - 3,21 (m, 1 H) 2,82 - 2,97 (m, 1 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H). m/z (ESI) 544,0 $(M+H)^+$.

Bước phân tách: Sản phẩm raxemic của Ví dụ 96 được chạy sắc ký SFC phân tách các đối quang (Regis Whelk-O (s,s), metanol 40%) thu được (Ví dụ 96-P) (pic 1) và (Ví dụ 96-M) (pic 2) là các chất rắn màu trắng nhờ.

CÁC VÍ DỤ SINH HỌC

Các thử nghiệm sau đây được sử dụng trong việc kiểm tra các hợp chất làm ví dụ của sáng chế. Dữ liệu của các ví dụ được kiểm tra theo các quy trình được mô tả dưới đây được trình bày trong Bảng A dưới đây.

Thử nghiệm in vitro đối với Nav 1.7 hoặc Nav 1.5 IWQ

Các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm một cách ổn định bằng Nav 1.7 của người hoặc Nav 1.5 của người đã được ghi lại theo chế độ kẹp vá dùng cho quần thể với hệ điện sinh lý tự động Quattro IonWorks® (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các tế bào được kẹp điện áp đến-110 mV trong ba giây (Nav 1.7) hoặc nửa giây (Nav 1.5) và các dòng natri được tạo ra bởi dãy 26 lần khử cực trong khoảng thời gian 150 ms đến -20 mV (Nav 1.7) hoặc 0 mV ( Nav 1.5) với tần số 5 Hz. Sau đó, các tế bào được để không kẹp trong thời gian 5-8 phút trong khi một mức nồng độ đơn lẻ của hợp chất thử nghiệm được thêm vào. Sau khoảng thời gian ủ hợp chất này, sau đó, các tế bào được kẹp lại đến -110 mV trong ba giây (Nav1.7) hoặc một nửa giây (Nav1.5) để phục hồi các kênh không liên kết và cho qua giao thức điện áp xung 26 như trên. Dòng vào phía trong đỉnh trong suốt xung thứ 26 đến -20 mV (Nav 1.7) hoặc 0 mV (Nav 1.5) với sự có mặt của hợp chất được chia cho dòng vào phía trong đỉnh được tạo bởi xung thứ 26 đến -20 mV (Nav1.7) hoặc 0 mV (Nav1.5) khi không có mặt hợp chất để xác định mức ức chế tính theo phần trăm. Đường cong phản ứng theo nồng độ tính theo phần trăm.

Thử nghiệm Nav 1.7 PatchXpress (PX) in vitro

Các tế bào HEK 293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với Nav1.7 của người được ghi lại theo chế độ kẹp điện thế tế bào toàn bộ với hệ thống điện sinh lý tự động PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các tác động của hợp chất được đo ở trạng thái bất hoạt một phần của kênh natri. Các tế bào được kẹp đến điện thế giữ đem lại mức bất hoạt từ 20 đến 50%. Để tạo ra dòng natri, các kênh được kích hoạt bằng xung đến -10 mV trong 20 ms. Giao thức điện áp này được lặp lại với tốc độ là 0,1 Hz trong suốt thí nghiệm. Một mức nồng độ đơn lẻ của hợp chất thử nghiệm được áp dụng cho các tế bào trong thời gian 3 phút. Dòng natri đạt đỉnh được đo khi kết thúc khoảng thời gian bổ sung hợp chất để xác định mức ức chế tính theo phần trăm. Ba đến năm tế bào được kiểm tra

đối với mỗi nồng độ, và các đường cong $IC_{50}$ được vẽ theo điểm theo mức ức chế tính theo phần trăm dưới dạng hàm số của nồng độ. Dữ liệu về các hợp chất tiêu biểu của sáng chế được trình bày trong Bảng A ở đây.

Thử nghiệm Nav 1.5 In Vitro PX

Các tế bào 293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với Nav 1.5 của người đã được ghi lại theo chế độ kẹp điện áp tế bào toàn bộ bằng hệ thống điện sinh lý tự động PatchXpress theo các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Các tế bào được giữ ở điện áp giữ -50 mV để làm bất hoạt các kênh natri. Để tạo ra dòng natri, điện áp được đổi thành -120 mV để phục hồi một phần của các kênh này, tiếp theo là truyền các xung thử nghiệm với thời gian 20 ms đến 0 mV, ở tần số 0,1 Hz. Một mức nồng độ đơn lẻ của hợp chất thử nghiệm được áp dụng cho các tế bào trong thời gian 5 phút. Dòng natri đạt đỉnh được đo khi kết thúc khoảng thời gian bổ sung hợp chất để xác định mức ức chế tính theo phần trăm. Tối thiểu hai tế bào được kiểm tra đối với mỗi nồng độ. Các đường cong $IC_{50}$ được vẽ theo điểm theo mức ức chế tính theo phần trăm như dưới dạng hàm số của nồng độ. Dữ liệu về các hợp chất tiêu biểu của sáng chế được trình bày trong Bảng A ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế này cũng có thể được thử nghiệm trong các thử nghiệm in vivo dưới đây.

Mô hình Chuột Formalin về Đau Dai dẳng

Vào ngày thử nghiệm, có thể thu được các con chuột (Chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ với các đèn chiếu sáng vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể nhốt hai con trong một lồng đáy kín được rải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Nên cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và phải được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất kiểm tra thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống thông hoặc tiêm trong màng bụng ở thời điểm mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó đưa trở lại lồng nuôi của chúng. Sau khi cho dùng liều và ít nhất 30 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm, có thể cho các con vật làm quen với các buồng xét nghiệm riêng biệt. Vào thời điểm thử nghiệm, mỗi con vật có thể được bọc nhẹ nhàng trong một chiếc khăn để thò

chân sau bên trái ra. Dung dịch pha loãng formalin (2,5%) trong dung dịch muối đệm phosphat có thể được tiêm dưới da vào bề mặt lưng của chân sau bên trái với thể tích 50 µl bằng kim tiêm 30 g. Ngay sau khi tiêm, một dải kim loại nhỏ có thể được gắn vào phía bên của bàn chân sau bên trái bằng một giọt LOCTITE (keo dán). Sau đó, các con vật có thể được đưa vào buồng xét nghiệm và số lần rung chân có thể được ghi lại từ 10 đến 40 phút sau khi tiêm formalin. Sự rung được định nghĩa là sự chuyển động nhanh chóng và tự phát của chân sau sau tiêm không liên quan đến việc đi lại. Sự rung có thể định lượng được với sự trợ giúp của Máy phân tích Đau Thụ cảm Tự động do Đại học California, Khoa Gây mê San Diego (University of California, San Diego Department of Anesthesiology -Đại học California, Khoa Gây mê San Diego). Dữ liệu cá nhân có thể được biểu diễn bằng % tác động điện thế tối đa (% MPE) được tính theo công thức sau: (- (Điểm cá thể - Điểm trung bình của chất dẫn thuốc / Điểm trung bình của chất dẫn thuốc)) * 100 =% MPE
Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng % MPE trung bình +/- sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thử nghiệm trường mở đối với Chuột

Vào ngày thử nghiệm, có thể thu được các con vật (các con chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể nuôi trong lồng theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể nhốt hai con trong một lồng đáy kín được rải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Nên cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và phải được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Trong phòng tách biệt với phòng thử nghiệm, các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp bằng cách qua miệng vào dạ dày bằng ống thông hoặc tiêm trong khoang bụng vào thời gian mong muốn trước khi xử lý (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó có thể được đưa trở lại lồng nuôi của chúng cho đến bước xử lý trước xong. Vào thời điểm thử nghiệm, có thể chuyển động vật sang phòng xét nghiệm trường mở trong lồng nuôi của chúng. Mỗi con vật có thể được đặt trong phòng xét nghiệm tách biệt và hệ thống theo dõi chuyển động được bật. Nên tắt các đèn chiếu sáng lồng nuôi trong phòng xét nghiệm và có thể cho phép các con vật tiếp xúc

với trường mở mới trong 30 phút. Máy theo dõi chuyển động tự động, do San Diego Instruments, San Diego, CA, sản xuất có thể được sử dụng để chụp hoạt động khám phá của động vật với sự trợ giúp của các chùm tia hồng ngoại để phát hiện chuyển động của động vật. Những hành vi này bao gồm chuyển động cơ bản và chồm lên theo chiều thẳng đứng, có thể được sử dụng làm các chỉ tiêu chính cho thử nghiệm này. Vào lúc kết thúc thử nghiệm, có thể bật các đèn chiếu sáng lồng nuôi và nên đưa các con vật ra khỏi các thiết bị kiểm tra. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng mức thay đổi tính theo phần trăm so với đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phương trình sau đây.

(1- (trung bình thử nghiệm / trung bình chất dẫn)) * 100 = Mức Thay đổi tính theo %.

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng phần mềm Dunnett để theo dõi các tác dụng chính đáng kể.

Mô hình formalin chuột về đau dai dẳng

Chuột (C57Bl/6 đực, Nguyên sơ) nặng từ 22-30g vào lúc bắt đầu thử nghiệm thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:30. Chuột được nuôi riêng trên các lồng đáy kín được lót bằng lõi ngô và tiếp cận được với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa bằng ống thông vào dạ dày qua miệng hoặc tiêm trong màng bụng ở thời điểm mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó đưa trở lại lồng nuôi của chúng. Sau khi cho dùng liều và ít nhất 5 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm, cho các con vật làm quen với các buồng thử nghiệm riêng biệt. Vào thời điểm thử nghiệm, mỗi con vật có thể được bọc nhẹ nhàng trong găng tay bằng vải để thò chân sau bên trái ra. Dung dịch pha loãng formalin (2%) trong dung dịch muối đệm phosphat có thể được tiêm dưới da vào bề mặt lưng của chân sau bên trái với thể tích 20 µl bằng kim tiêm 30 g. Sau đó, các con vật được đưa vào các buồng quan sát và các hành vi được ghi lại trong 60 phút sau khi tiêm formalin. Hành vi giống như đau được định nghĩa là liếm và/hoặc hiện tượng nhấc chân không mang trọng lượng của chân sau bị tiêm không gắn liền với sự đi lại.

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng thử nghiệm Dunnett hậu kiểm so với nhóm chất

dẫn về tác dụng chính đáng kể bất kỳ. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình +/- sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thử nghiệm Trường Mở với Chuột

Chuột (C57Bl/6 đực, Nguyên sơ) nặng từ 22-30g vào lúc bắt đầu thử nghiệm thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:30. Chuột được nuôi riêng trên các lồng đáy kín được lót bằng lõi ngô và tiếp cận được với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Trong một phòng tách biệt với phòng xét nghiệm, các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp bằng cách đưa hợp chất qua ống thông vào dạ dày qua miệng hoặc tiêm trong khoang bụng vào thời gian mong muốn trước khi điều trị (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó có thể được đưa trở lại lồng nuôi của chúng cho đến khi xong bước điều trị trước. Vào thời điểm thử nghiệm, có thể chuyển động vật sang phòng xét nghiệm trường mở trong lồng nuôi của chúng. Mỗi con vật có thể được đặt trong phòng xét nghiệm tách biệt và hệ thống theo dõi chuyển động được bật. Các đèn chiếu sáng lồng nuôi trong phòng xét nghiệm được tắt và các con vật được phép khám phá trường mở mới trong 30 phút. Máy theo dõi chuyển động tự động, do San Diego Instruments, San Diego, CA, sản xuất có thể được sử dụng để chụp hoạt động khám phá của động vật với sự trợ giúp của các chùm tia ảnh hồng ngoại để phát hiện chuyển động của động vật. Những hành vi này bao gồm chuyển động cơ bản và chồm lên theo chiều thẳng đứng, có thể được sử dụng làm các chỉ tiêu chính cho thử nghiệm này. Vào lúc kết thúc thử nghiệm, các đèn chiếu sáng lồng nuôi có thể được bật và các động vật được đưa ra khỏi các thiết bị kiểm tra.

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng thử nghiệm Dunnett hậu kiểm so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể bất kỳ. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình +/- sai số chuẩn cho mỗi nhóm. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng mức thay đổi tính theo phần trăm so với đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

(1- (trung bình thử nghiệm / trung bình chất dẫn)) * 100 = mức thay đổi tính theo %.

Thử nghiệm Nhiệt CFA

Các con vật (chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 260-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm có thể thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi trong lồng theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ bằng đèn chiếu sáng bật vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể được nhốt hai con trong một lồng đáy kín được trải lõi ngô ở trên và có thể tiếp cận với thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Có thể cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất là năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm và được đưa vào phòng xét nghiệm ít nhất 30 phút trước khi cho dùng liều. Thử nghiệm nhiệt Tá chất Freund Hoàn chỉnh (Complete Freund's Adjuvant-CFA) có thể sử dụng lịch biểu thử nghiệm ba ngày liên tục gồm ngày làm quen, ngày đường chuẩn, và ngày thử nghiệm. Vào ngày 1, các con vật có thể được đưa vào phòng xét nghiệm, được đánh dấu, và đặt trong các hộp thử nghiệm riêng biệt trên thiết bị xét nghiệm. Có thể cho phép các con vật khám phá môi trường này trong ít nhất một giờ mà không thực sự được kiểm tra. Sau khi quen, động vật có thể được đưa trở lại các lồng nuôi của chúng và trở lại khu nuôi. Vào ngày thứ 2, các con vật có thể được mang trở lại phòng xét nghiệm và đặt trên thiết bị xét nghiệm và để chúng bình tĩnh lại (thường là 30-45 phút). Sau đó áp dụng ngưỡng nhiệt đáy theo quy trình sau: khi động vật bình tĩnh, thiết bị thử nghiệm lòng bàn chân Ugo Basile được đặt dưới chân sau bên trái của các con vật này; nút khởi động được ấn xuống làm bật nguồn nhiệt tăng một cách ổn định và đồng hồ đếm giờ; Khi đạt đến ngưỡng nhiệt của mình, động vật sẽ làm co chân sau của nó, làm tắt đồng hồ đếm giờ và kích thích nhiệt. Thời gian chờ co chân này có thể được ghi lại ba lần đối với mỗi con vật, với ít nhất 5 phút giữa các lần thử nghiệm và điểm trung bình có thể được sử dụng làm ngưỡng đường chuẩn của động vật. Sau khi thử nghiệm, có thể tiêm các con vật trong gan bàn chân 25 µg / 50 µl tá chất Freund hoàn chỉnh vào chân sau bên trái. Sau đó, các con vật được đưa trở lại các lồng nuôi và đưa trở lại khu nuôi. Vào ngày thử nghiệm, các động vật có thể được đặt trở lại thiết bị xét nghiệm nhiệt và các đường chuẩn sau thử nghiệm CFA thu được theo quy trình được tóm lược trên đây. Các con vật có thể được điều trị trước bằng hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống hoặc tiêm trong màng bụng vào thời điểm điều trị trước mong muốn (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó, có thể được đưa rở lại lồng nuôi. Ba mươi phút trước khi thử nghiệm, các con vật có thể được đặt trên thiết bị này lần nữa. Một khi xong thời gian điều trị trước, các con vật có thể được kiểm tra lần nữa theo quy trình trên đây.

Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng tác dụng tiềm tàng tối đa tính theo phần trăm theo công thức sau:

(Trung bình sau khi dùng thuốc - trung bình trước khi dùng thuốc) / (trung bình đường chuẩn - trung bình trước khi dùng thuốc) * 100 =% MPE

Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể. Dữ liệu có thể được biểu diễn dưới dạng % MPE trung bình +/- sai số chuẩn cho mỗi nhóm.

Thắt buộc dây thần kinh cột sống (Chung)

Các con vật (chuột Sprague Dawley đực, Nguyên sơ) có trọng lượng từ 150-300g vào lúc bắt đầu thử nghiệm có thể thu được từ Harlan (Indianapolis, IN). Tất cả các con vật có thể được nuôi theo chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ với các đèn chiếu sáng vào lúc 06:00. Các động vật gặm nhấm có thể được nhốt hai con một lồng trong các lồng đáy kín được rải lõi ngô và có thể tiếp cận thức ăn và nước một cách tự do theo ý thích. Có thể cho phép các con vật làm quen với khu nuôi ít nhất năm ngày trước khi bắt đầu thử nghiệm. Sau đó, có thể thực hiện việc phẫu thuật dựa trên phương pháp được Kim và Chung (1992) mô tả. Nói một cách vắn gọn, các con vật có thể được gây mê bằng isofluran và trong phẫu trường vô trùng. Vùng cột sống thắt lưng được cắt bỏ và làm lộ ra các dây thần kinh cột sống ở L4-L5. Các dây thần kinh cột sống L5 được nhận diện và buộc chặt bằng chỉ khâu 5-0. Cơ có thể được đóng lại bằng chỉ khâu tiêu được và da bằng kẹp vết thương. Các con vật có thể được đưa trở lại khu nuôi trong 7-14 ngày và được theo dõi hằng ngày. Vào ngày thử nghiệm, các con vật có thể được đưa vào phòng xét nghiệm và đặt trên sàn lưới kim loại trong các buồng xét nghiệm riêng biệt. Có thể cho phép chúng thích nghi với các buồng này cho đến khi chúng bình tĩnh lại. Một loạt các sợi đơn Semmes-Weinstein (sợi tóc von Frey) với lực uốn được hiệu chỉnh sau đó được áp dụng để xác định đường chuẩn tăng cảm đau theo phương pháp được Chaplan et al. 1994) thiết lập. Nói một cách vắn gọn, các sợi được áp dụng với lực gia tăng (nếu không có phản ứng với kích thích trước đó) hoặc lực giảm (nếu có phản ứng với kích thích trước đó) cho đến khi đạt được trị số đường chuẩn. Sau đó, các con vật được điều trị trước bằng các hợp chất thử nghiệm thích hợp hoặc bằng cách đưa qua miệng vào dạ dày bằng ống hoặc tiêm trong màng bụng vào thời điểm điều trị trước mong muốn (thường là hai giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm) và sau đó, đưa trở lại lồng nuôi. Ba mươi phút trước khi thử nghiệm, các con vật có thể được đặt trên thiết bị

này lần nữa. Sau khi xong thời gian điều trị trước, quy trình trên được lặp lại để xác định độ hiệu nghiệm của thuốc. Dữ liệu có thể được thể hiện ở dạng lực tính theo gam trung bình để tạo ra hành vi cảm thụ đau. Phép phân tích thống kê có thể được thực hiện bằng cách phân tích phương sai (ANOVA), với phân tích hậu kiểm bằng cách sử dụng Bonferroni so với nhóm chất dẫn về tác dụng chính đáng kể.

Thử nghiệm 1.7 IWB *in vitro*

Các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với Nav 1.7 của người được ghi lại theo chế độ kẹp vá dùng cho quần thể với hệ điện sinh lý tự động IonWorks© Barracuda (IWB) (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Từ điện thế duy trì-110 mV, dòng natri được tạo ra bởi dãy 26 lần khử cực trong khoảng thời gian 150 ms đến -20 mV ở tần số 5 Hz. Sau đó, các tế bào được kẹp đến -20 mV trong thời gian 4 phút với sự có mặt của một mức nồng độ đơn lẻ của hợp chất thử nghiệm. Sau khoảng thời gian ủ với hợp chất này, các tế bào được kẹp đến -110 mV trong ba giây để phục hồi các kênh không liên kết và đi qua cùng một giao thức điện áp 26 xung như trên. Dòng vào phía trong đỉnh trong suốt xung thứ 26 đến -20 mV với sự có mặt của hợp chất được chia cho dòng vào phía trong đỉnh bởi xung thứ 26 đến -20 mV khi không có mặt hợp chất để xác định mức ức chế tính theo phần trăm. Các đường cong đáp ứng theo nồng độ của mức ức chế tính theo phần trăm ở dạng hàm số của nồng độ được tạo ra để tính toán các trị số $IC_{50}$.

Bảng A cung cấp dữ liệu về các hợp chất được lấy làm ví dụ trong đơn sáng chế này và tài liệu ưu tiên của đơn, trong vai trò là các hợp chất tiêu biểu của sáng chế này, như sau: tên hợp chất (được đặt tên theo phần mềm ACD, phiên bản 12, trong khi các tên hợp chất trong các ví dụ đã được viết được trình bày ở đây được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm ChemDraw Ultra phiên bản 12); và dữ liệu sinh học bao gồm dDữ liệu PX Nav 1.7 *in-vitro* ($IC_{50}$ tính theo uM), dữ liệu IWQ Nav 1.7 ($IC_{50}$ tính theo uM), dữ liệu IWB Nav 1.7 ($IC_{50}$ tính theo uM), dữ liệu PX Nav 1.5 ($IC_{50}$ tính theo uM, nếu có. Ví dụ # chỉ ví dụ số.

Bảng A: Dữ liệu sinh học

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 1-P | P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-4-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0296 | | |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-P | P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2589 | < 0,019 | 0,0066 |
| 2-M | M-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 5,5330 | 0,2550 | 0,1320 |
| 3-A-P | P-(5R)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | 1,2000 |
| 3-A-M | M-(5R)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | 2,8000 |
| 3-B-M | M-(5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | > 30,0 |
| Hỗn hợp 3b-P và 3d P | (5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit và (7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,3107 | | 0,0922 |
| 3-C-P | P-(7S)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | > 30,0 |
| 3-C-M | M-(7S)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | 8,5200 |
| 3-D-M | M-(7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | > 7,5 |
| 3-B-P | P-(5S)-N-3-isoxazolyl-5-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 2,0760 | 0,2240 | 0,1970 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 3-D-P | P-(7R)-N-3-isoxazolyl-7-metyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2304 | 0,0405 | 0,0400 |
| 4-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,3864 | | 0,0459 |
| 4-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0784 | 0,0243 | 0,0318 |
| 4-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 8,3000 |
| 5-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0546 | 0,0073 | 0,0067 |
| 5-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0123 | 0,0016 | 0,0015 |
| 5-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 0,7260 |
| 6-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,6664 | | 0,1010 |
| 6-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2690 | 0,0254 | 0,0648 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 6-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 8,8200 |
| 7-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2537 | | 0,0167 |
| 7-P | P-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0763 | 0,0078 | 0,0143 |
| 7-M | M-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 1,2100 |
| 8-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,3495 | | 0,0317 |
| 8-P | P-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2408 | | 0,0259 |
| 8-M | M-1-(3'-clo-5'-flo-3-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 2,9500 |
| 9-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0307 | 0,0046 | 0,0054 |
| 9-P | P-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0180 | 0,0021 | 0,0031 |
| 9-M | M-1-(5'-clo-2-flo-5-metoxy-2'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,7718 | | 0,0550 |
| 10-*(Rac)* | *(Rac)*-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 2,2800 | | 0,1630 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 10-P | P-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,6436 | | 0,0529 |
| 10-M | M-N-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,6122 | | 0,1020 |
| 11-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,3709 | | 0,0609 |
| 11-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1662 | 0,0540 | 0,0553 |
| 11-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyridinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 4,5020 | | 0,8490 |
| 12-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1063 | 0,0815 | 0,0913 |
| 12-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0445 | 0,0566 | 0,0525 |
| 12-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(5-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 9,3430 | | |
| 13-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1226 | 0,0332 | 0,0276 |
| 13-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0279 | 0,0284 | 0,0271 |
| 13-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 7,5500 | | 0,9830 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 14-*(Rac)* | *(Rac)*-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0742 | 0,0444 | 0,0256 |
| 14-P | P-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1034 | 0,0260 | 0,0124 |
| 14-M | M-N-(6-flo-2-pyridinyl)-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 0,4520 |
| 15-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0218 | 0,1210 | 0,0081 |
| 15-P | P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1065 | 0,0194 | 0,0092 |
| 15-M | M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 1,4800 |
| 15-P | P-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0090 | 0,0061 | 0,0095 |
| 15-M | M-1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,8514 | | 0,4450 |
| 16-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0388 | 0,0047 | 0,0053 |
| 16-P | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0158 | 0,0026 | 0,0024 |
| 16-M | M-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 0,7200 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 17-*(Rac)* | *(Rac)*-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 1,1240 | | 0,1910 |
| 17-P | P-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | > 1 | | |
| 17-M | M-N-1,2,4-oxadiazol-3-yl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2919 | | 0,0343 |
| 18-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0399 | 0,0043 | 0,0069 |
| 18-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0175 | 0,0029 | 0,0039 |
| 18-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 3,5630 | | 0,5670 |
| 19-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1169 | 0,0055 | 0,0156 |
| 19-P | P-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0333 | 0,0050 | 0,0074 |
| 19-M | M-1-(3'-(diflometoxy)-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 17,090 | | 1,9400 |
| 20-*(Rac)* | *(Rac)*-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1595 | 0,0067 | 0,0315 |
| 20-P | P-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0393 | 0,0036 | 0,0115 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 20-M | M-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >30,0 | | 2,6700 |
| 21-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0913 | 0,0143 | 0,0178 |
| 21-P | P-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0243 | 0,0077 | 0,0095 |
| 21-M | M-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 4,9390 | | 1,5500 |
| 22-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2550 | | |
| 22-P | P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1064 | 0,0032 | 0,0080 |
| 22-M | M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >30,0 | | > 10,0 |
| 23 | *(Rac)*-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0254 | 0,0070 | 0,0068 |
| 24-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0737 | 0,0067 | |
| 24-P | P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0209 | 0,0052 | 0,0038 |
| 24-M | M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 0,4620 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 25-*(Rac)* | *(Rac)*-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2093 | | |
| 25-P | P-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1757 | 0,0072 | |
| 25-M | M-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 26-*(Rac)* | *(Rac)*-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 26-P | P-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 26-M | M-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 27 | *(Rac)*-N-3-isoxazolyl-1-(2-metoxyphenyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 28-*(Rac)* | *(Rac)*-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 1,6800 | | 0,1990 |
| 28-P | P-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,4988 | | 0,0805 |
| 28-M | M-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >30,0 | | > 10,0 |
| 29-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 1,1750 | | 0,1220 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 29-P | P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,5684 | | 0,0555 |
| 29-M | M-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >30,0 | | > 2,5 |
| 30-P | P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1970 | 0,0133 | 0,0375 |
| 30-M | M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 24,890 | | 3,9100 |
| 30 | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,9934 | | 0,0443 |
| 31 | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1370 | 0,0281 | 0,0362 |
| 31-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2050 | | 0,0369 |
| 31-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 5,0180 | | 2,7300 |
| 32-*(Rac)* | *(Rac)*-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1605 | 0,0237 | 0,0305 |
| 32-P | P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1445 | 0,0184 | 0,0175 |
| 32-M | M-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 20,560 | | 1,0000 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 33-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0533 | 0,0196 | 0,0261 |
| 33-P | P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0213 | 0,0147 | 0,0126 |
| 33-M | M-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | > 10,0 |
| 34-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,4083 | 0,0888 | 0,0485 |
| 34-P | P-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1921 | 0,0092 | 0,0122 |
| 34-M | M-1-(4-(xyclopentyletynyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 9,7200 |
| 35 | *(Rac)*-1-(4'-clo-3'-xyano-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1771 | 0,0040 | 0,0180 |
| 36 | *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,4230 | | 0,1730 |
| 37 | *(Rac)*-1-(6-(3-clo-5-flophenyl)-5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 1,0300 | 0,1370 | 0,2690 |
| 38-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0878 | 0,0167 | 0,0102 |
| 38-P | P-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0561 | 0,0067 | 0,0109 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 38-M | M-1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 3,1220 | | 0,6620 |
| 39 | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0351 | 0,0152 | 0,0378 |
| 40 | *(Rac)*-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-(6-metyl-4-pyrimidinyl)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2039 | | 0,0423 |
| 41 | P-1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0330 | | 0,0018 |
| 42 | P-1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0766 | | 0,0078 |
| 43 | P-1-(2'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1557 | | 0,0038 |
| 44 | P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0732 | | |
| 45 | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0298 | | |
| 46 | P-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1023 | | |
| 47 | P-1-(4'-clo-2,3'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0951 | | |
| 48 | P-1-(3'-clo-2,4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0803 | | |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 49 | P-1-(3'-clo-2,2'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1684 | | |
| 50 | P-1-(4-(5-clo-6-metoxy-3-pyridinyl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1716 | | |
| 51 | P-1-(2-clo-3',4'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0451 | | <0,002 |
| 52 | P-1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0229 | | 0,0028 |
| 53 | P-1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0052 | | 0,0007 |
| 54 | P-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0069 | | 0,0005 |
| 55-P | P-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,7098 | | |
| 55-M | M-1-(3'-clo-4-metoxy-4'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | >1 | | |
| 56-P | P-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,4933 | | |
| 56-M | M-1-(4'-clo-4-metoxy-3'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | |
| 57-P | P-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,2317 | | |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 57-M | M-1-(3'-clo-4-metoxy-2'-metyl-3-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | |
| 58-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,0780 | 0,0123 | 0,0241 |
| 58-P | P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | 0,1070 | 0,0194 | 0,0092 |
| 58-M | M-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 1,4800 |
| 59 | P-1-(5'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0481 | | 0,0065 |
| 60 | P-1-(4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,4197 | | 0,0375 |
| 61 | P-1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,1951 | | 0,0241 |
| 62 | P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0758 | | 0,0086 |
| 63 | P-1-(3'-clo-2-flo-4',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,3207 | | 0,0222 |
| 64 | P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0661 | | 0,0019 |
| 65 | P-1-(3'-clo-2-flo-2',5-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,2512 | | 0,0085 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 66 | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0371 | 0,0023 | 0,0038 |
| 67 | P-1-(2-flo-5-metoxy-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0758 | | 0,0205 |
| 68 | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-(2,2,2-trifloetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0742 | 0,0024 | 0,0053 |
| 69 | P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0228 | | 0,0169 |
| 70 | P-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0200 | | 0,0062 |
| 71 | P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0294 | 0,0028 | 0,0069 |
| 72 | P-1-(3'-(diflometyl)-2-flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,2651 | | 0,0151 |
| 73 | P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,2319 | | 0,0180 |
| 74 | P-1-(2-flo-2',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0294 | | 0,0077 |
| 75 | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0413 | | 0,0116 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 76 | P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0388 | | 0,0042 |
| 77 | P-1-(3'-clo-2-flo-5-metoxy-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0405 | 0,0013 | 0,0044 |
| 78 | P-1-(2-flo-5-metoxy-3'-metyl-5'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0445 | | 0,0053 |
| 79 | P-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1-(2,3',4'-triflo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0039 | 0,0026 |
| 80 | P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0054 | 0,0139 |
| 81 | P-1-(2,4'-diflo-5-metoxy-3'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0039 | 0,0086 |
| 82 | P-1-(2-flo-4',5-dimetoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0156 | 0,0258 |
| 83 | P-1-(2-flo-3',5-dimetoxy-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0034 | 0,0051 |
| 84 | P-1-(3'-(diflometyl)-2,5'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0083 | 0,0171 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 85 | P-1-(3'-(diflometyl)-2,4'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0043 | 0,0174 |
| 86 | P-1-(3'-(diflometyl)-2,4',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0071 | 0,0143 |
| 87 | P-1-(4'-(diflometyl)-2,3'-diflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0124 | 0,0190 |
| 88 | P-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1-(2,3',5'-triflo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,4746 | | 0,0312 |
| 89 | P-1-(3'-clo-2-flo-5,5'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0199 | 0,0013 | 0,0088 |
| 90 | P-1-(2-flo-3',5,5'-trimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,1637 | 0,0032 | 0,0365 |
| 91-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0299 | | 0,0112 |
| 91-P | P-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0169 | 0,0034 | 0,0035 |
| 91-M | M-1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,6813 | | 0,1540 |
| 92-*(Rac)* | *(Rac)*-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0635 | | 0,0236 |

| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 92-P | P-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,0414 | | 0,0059 |
| 92-M | M-1-(2-clo-4'-flo-5-metoxy-3'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 3,0080 | | 0,2820 |
| 93-P | P-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 0,1157 | | 0,0218 |
| 93-M | M-1-(4'-flo-5-metoxy-2,3'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | 1,8010 | | 0,2700 |
| 94 | P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-N-(isoxazol-3-yl)-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0187 | 0,0335 |
| 95 | P-1-(5-flo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0210 | 0,0365 |
| 96-P | P-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | 0,0090 | 0,0339 |
| 96-M | M-1-(5-clo-2-metoxy-4-(3,3,3-triflopropyl)phenyl)-2-oxo-N-(pyridazin-3-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | | 0,8560 |
| Hợp chất điều chế 8a | 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit; | | | 4,2400 |
| Hợp chất điều chế 8b | 1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit; | | | 1,1200 |
| Hợp chất điều chế 8c | 1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 2,8800 |

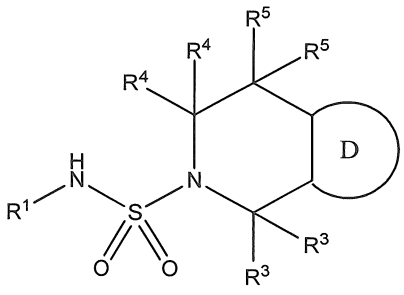
| Ví dụ số | Tên hợp chất | hNav1.7 PX $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWQ $IC_{50}$ (μM) | hNav1.7 IWB $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|
| Hợp chất điều chế 8c-P | P-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | 0,7680 |
| Hợp chất điều chế 8c-M | M-1-(4-bromo-5-clo-2-metoxyphenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit | | | >25 |
| Hợp chất điều chế 8f-P | P-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | | 0,193 |
| Hợp chất điều chế 8f-M | M-1-(4-bromo-5-flo-2-metoxyphenyl)-2-oxo-N-(pyrimidin-4-yl)-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(5H)-sulfonamit | | | > 25 |

Sáng chế trên đây được mô tả tương đối chi tiết bằng cách minh họa và bằng ví dụ nhằm mục đích giải thích rõ ràng và dễ hiểu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các thay đổi hoặc cải biến có thể được thực hiện nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả nêu trên là nhằm mục đích minh họa và không hạn chế phạm vi sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế nên được xác định mà không tham chiếu đến phần mô tả nêu trên, thay vào đó phạm vi này được xác định tham chiếu đến yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với phạm vi đầy đủ về các dạng tương đương mà yêu cầu bảo hộ này được chỉ định đến.

Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các công bố được trích dẫn ở đây được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn phục vụ cho tất cả các mục đích trong cùng phạm vi như thể từng patent, đơn yêu cầu cấp patent hoặc công bố riêng lẻ cũng được bộc lộ riêng lẻ.

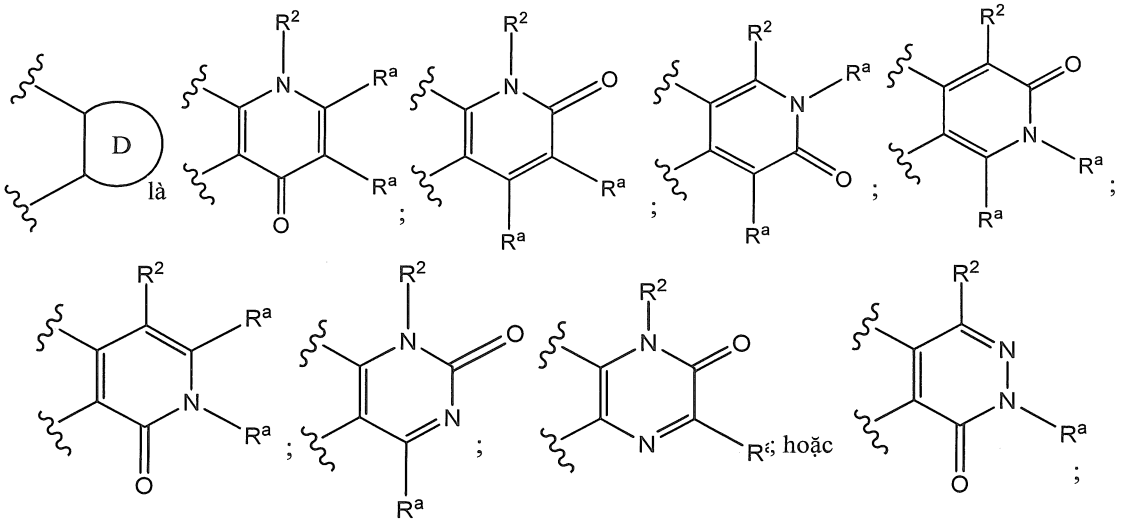
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó,



(I);

trong đó nhóm:



$R^1$ là aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -C(=O)$OR^a$, hoặc -$(CR^bR^b)_nNR^aR^a$;

$R^2$ là $C_{1-6}$alkyl, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S, hoặc nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl

có thể là một phần của nhóm C=O, và nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế $R^6$ độc lập được chọn từ halo, -CN, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -OH, -O-$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_mA$, -$C_{2-6}$alkenyl-A, -$C_{2-6}$alkynyl-A, hoặc -$O(CR^bR^b)_m$-A;

mỗi nhóm $R^3$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

mỗi nhóm $R^4$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

mỗi nhóm $R^5$ độc lập được chọn từ H, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, hoặc halo;

A là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 9 cạnh, hoặc hoặc nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ halo, -$NR^aR^a$, -$C_{1-6}$alkyl, -O-$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_m$OH, hydroxy$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -O-halo$C_{1-6}$alkyl, -CN, -C(=O)$NR^aR^a$, -O-$(CR^bR^b)_m$B hoặc -$(CR^bR^b)_m$B;

B là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, hoặc nhóm xycloalkyl có 3 đến 5 cạnh, trong đó nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S; và nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^8$ độc lập được chọn từ halo, -$NR^aR^a$, -$C_{1-6}$alkyl, -O$C_{1-6}$alkyl, hydroxy$C_{1-6}$alkyl, -$CF_3$, -$CHF_2$, -$CH_2F$, -$OCF_3$, -$OCHF_2$, -$OCH_2F$, -CN hoặc -C(=O)$NR^aR^a$;

mỗi nhóm $R^a$ độc lập là H, halo, -CN, -$NR^cR^c$, -OH, -$C_{1-6}$alkyl, -$C_{1-6}$haloalkyl, -O$C_{1-6}$haloalkyl, hoặc -O$C_{1-6}$alkyl;

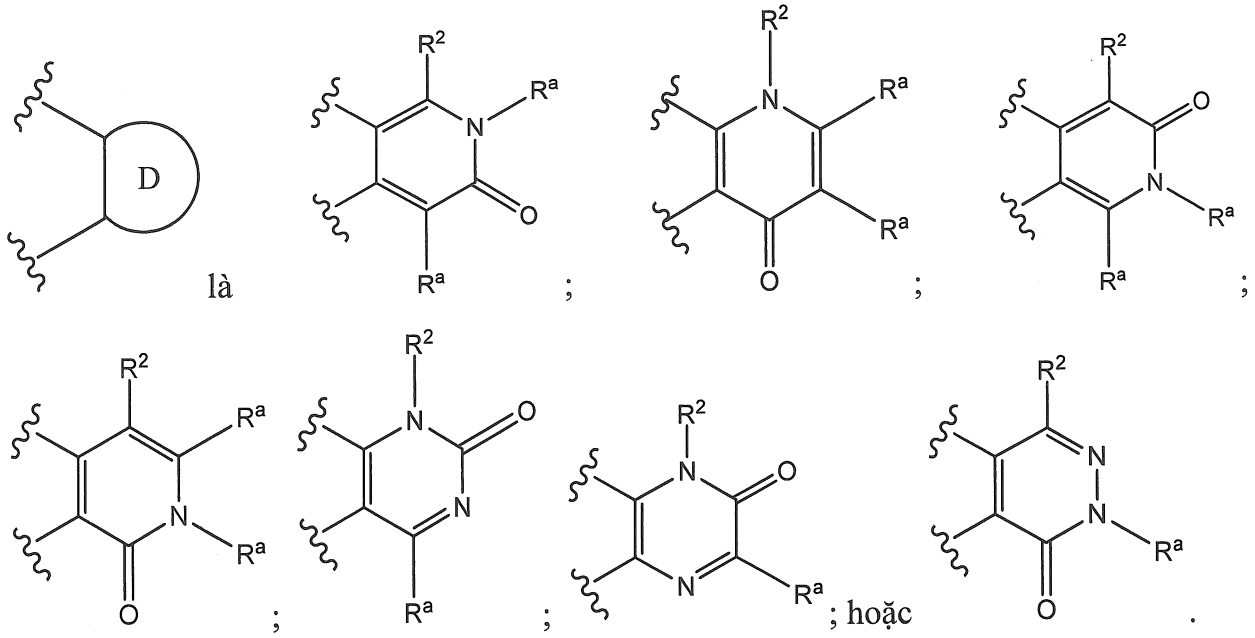
mỗi nhóm $R^b$ độc lập là H, halo, -CN, -$NR^cR^c$, -OH, -$C_{1-6}$alkyl, -$C_{1-6}$haloalkyl, -O$C_{1-6}$haloalkyl, hoặc -O$C_{1-6}$alkyl;

mỗi nhóm $R^c$ độc lập là H hoặc -$C_{1-6}$alkyl;

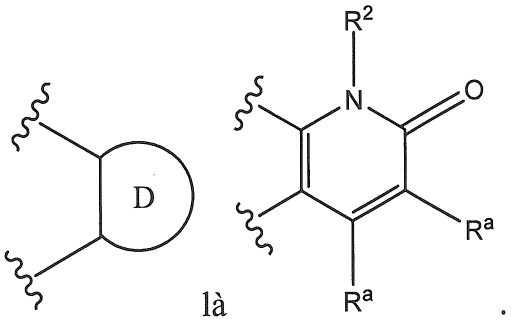
mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

mỗi m độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó nhóm:




3. Hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó nhóm:




4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ là nhóm aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ là phenyl hoặc pyridinyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc

muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ được thế bằng from 1 đến 3 phần tử thế $R^6$ độc lập được chọn từ -$OC_{1-6}$alkyl, halo, -$C_{1-6}$alkyl, halo$C_{1-6}$alkyl, -$(CR^bR^b)_m$-A, hoặc -$C_{2-6}$alkynyl-A.

7. Hợp chất theo điểm 6, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó nhóm $R^6$ -$(CR^bR^b)_m$-A nêu trên, A là vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó vòng này được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, metoxy, -$CF_3$, -$CHF_2$, -$CH_2F$, -$OCF_3$, -$OCHF_2$, -$OCH_2F$, -$OCH_2CF_3$, hoặc -CN; mỗi nhóm $R^b$ độc lập là H hoặc -$C_{1-6}$alkyl; và m bằng 0 hoặc 1.

8. Hợp chất theo điểm 6, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó trong nhóm $R^6$ -$C_{2-6}$alkynyl-A nêu trên, A là vòng $C_{3-8}$xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ được chọn từ clo, flo, metyl, metoxy, -$CF_3$, -$CHF_2$, -$CH_2F$, -$OCF_3$, -$OCHF_2$, -$OCH_2F$, hoặc -CN.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ là vòng phenyl hoặc pyridinyl được thế bằng 3 phần tử thế $R^6$ bao gồm:

(a) *ortho* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ metyl, metoxy hoặc etoxy;

(b) *meta* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ không có mặt, metyl, F, hoặc Cl; và

(c) *para* trên vòng D: $R^6$ được chọn từ vòng halo, phenyl, hoặc vòng pyridyl;

trong đó mỗi vòng trong số các vòng phenyl hoặc pyridyl này được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế $R^7$ được chọn từ F, Cl, metyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, -$CF_3$, -$CHF_2$, -$CH_2F$, -$OCF_3$, -$OCHF_2$, -$OCH_2F$, hoặc -CN.

10. Hợp chất theo điểm 9, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ nêu trên là vòng phenyl hoặc vòng pyridinyl.

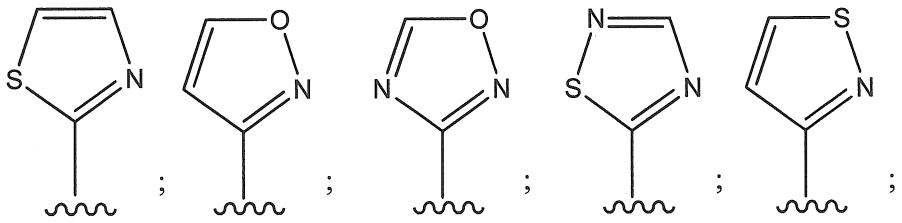
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc

muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm $R^3$, $R^4$, và $R^5$ độc lập được chọn từ H hoặc metyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^1$ là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^1$ là vòng isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^1$ là:




trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc -$C_{1-6}$alkyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(5-flo-2-metoxy-4-(2-metoxy-5-(triflometyl)-3-pyridinyl)phenyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-2-pyrimidinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4'-triflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(3'-clo-2,5'-diflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(4'-clo-2-flo-5-metoxy-3'-metyl-4-biphenylyl)-2-oxo-N-1,3-thiazol-2-yl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2,3'-diflo-5-metoxy-5'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(3'-xyclopropyl-2-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2-flo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-2-oxo-N-3-pyridazinyl-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

2-oxo-N-3-pyridazinyl-1-(2,3',4',5'-tetraflo-5-metoxy-4-biphenylyl)-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2,4'-dicloro-3',5-dimetoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2,3'-dicloro-5'-flo-5-metoxy-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit;

1-(2-clo-5-metoxy-3'-(triflometyl)-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit; và

1-(2-flo-3',5-dimetoxy-4'-metyl-4-biphenylyl)-N-3-isoxazolyl-2-oxo-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6(2H)-sulfonamit, và trong đó mỗi hợp chất là chất đồng phân cản quay P.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân cản quay của nó, hoặc hỗn hợp của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.