



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

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

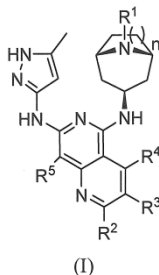


1-0029183

(51)⁷ C07D 519/00; A61K 31/439; A61P 1/04 (13) B

- (21) 1-2017-04714 (22) 26/05/2016
(86) PCT/US2016/034243 26/05/2016 (87) WO 2016/191524 01/12/2016
(30) 62/167,694 28/05/2015 US; 62/312,273 23/03/2016 US
(45) 25/08/2021 401 (43) 25/06/2018 363A
(73) THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC (US)
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) HUDSON, Ryan (GB); KOZAK, Jennifer (CA); FATHEREE, Paul R. (US);
PODESTO, Dante D. (US); BRANDT, Gary E.L. (US); FLEURY, Melissa (CA);
BEAUSOLEIL, Anne-Marie (CA); HUANG, Xiaojun (CA); THALLADI, Venkat R. (IN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

- (54) HỢP CHẤT NAPHTYRIDIN LÀM CÁC CHẤT ỨC CHẾ JAK KINAZA, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHÚNG
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó các biến được nêu trong bản mô tả, hoặc muối được dụng của nó, là các chất ức chế của JAK kinaza. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này, và quy trình và các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất naphtyridin hữu ích làm các chất ức chế JAK kinaza. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này, quy trình và các chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm ruột kết mạn loét là bệnh viêm mạn tính của ruột kết. Bệnh này được đặc trưng bởi chứng viêm và loét của lớp niêm mạc trong trực tràng và ruột già. Các triệu chứng phổ biến bao gồm tiêu chảy, phân có máu, và đau bụng. Diễn biến lâm sàng không liên tục, được đánh dấu bằng các giai đoạn trầm trọng và thuyên giảm xen kẽ. Tỷ lệ mắc bệnh dường như cao hơn ở các nước phát triển so với các nước đang phát triển. Ước tính có khoảng 1,2 triệu người ở các nước công nghiệp phát triển lớn bị bệnh viêm ruột kết mạn loét và con số này dự kiến sẽ tăng lên cùng với sự gia tăng dân số. Bệnh nhân bị bệnh viêm ruột kết mạn loét có nguy cơ cao bị ung thư kết trực tràng (ví dụ, Danese et al. *N Engl J Med*, 2011, 365, 1713-1725).

Mặc dù có các lựa chọn điều trị bệnh khác nhau để thúc đẩy và duy trì sự thuyên giảm của bệnh viêm ruột kết mạn loét (Ulcerative colitis - UC) ở bệnh nhân, nhưng không có lựa chọn nào là lý tưởng. Các phương pháp điều trị liên quan đến sulfasalazin thường có hiệu quả đối với bệnh UC nhẹ, nhưng ít hiệu quả hơn nhiều đối với bệnh từ vừa phải đến nghiêm trọng. Corticosteroid thường được sử dụng để tạo ra sự kích thích nhanh sự thuyên giảm ở bệnh nhân bị bệnh UC từ vừa phải đến nghiêm trọng. Tuy nhiên, việc sử dụng steroid mạn tính để duy trì sự thuyên giảm thường gặp khó khăn do mối liên quan của chúng với các tác dụng bất lợi lâu dài (ví dụ, loãng xương và gãy xương, nhiễm trùng, đục nhân mắt, vết thương chậm lành hơn và ức chế sự sản sinh hoóc-môn tuyến thượng thận). Các chất ức chế miễn dịch toàn thân như azathioprin, cyclosporin và methotrexat có sự khởi phát chậm và hiệu

quả vừa phải ở bệnh nhân bị bệnh UC từ vừa phải đến nặng, nhưng việc sử dụng kéo dài có thể khó giải quyết do hậu quả của việc ức chế miễn dịch toàn thân lâu dài (ví dụ, nguy cơ bị bệnh lây nhiễm và u lympho tăng cao). Các kháng thể kháng TNF α (ví dụ, infliximab và adalimumab), mặc dù đặt tiền và cần tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng có hiệu quả đối với khoảng từ 60 đến 70% bệnh nhân UC mắc bệnh từ vừa phải đến nặng. Tuy nhiên, có đến một phần ba số bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ, trong khi một phần ba số người đáp ứng ban đầu khác phát triển khả năng dung nạp trong vài tuần (Allez et al., *J Crohn's Colitis*, **2010**, 4, 355-366; Rutgeerts et al., *N Engl J Med*, **2005**, 353, 2462-2476). Liệu pháp UC được chấp nhận gần đây nhất, vedolizumab, một kháng thể kháng $\alpha_4\beta_7$ integrin, có hiệu quả ở những bệnh nhân bị UC từ vừa phải đến nặng mặc dù đường dùng ngoài đường tiêu hóa là không tối ưu, và hậu quả của việc ức chế miễn dịch lâu dài thông qua cơ chế này vẫn còn được xác định. Mặc dù có các lựa chọn điều trị hiện có, nhưng khoảng từ 10 đến 20% bệnh nhân bị UC vẫn cần cắt bỏ ruột kết trong vòng 10 năm sau khi chẩn đoán (Targownik et al., *Am J Gastroenterol*, **2012**, 107, 1228-1235). Rõ ràng là vẫn còn một nhu cầu chưa được đáp ứng trong y học về một liệu pháp hiệu quả để thúc đẩy và duy trì sự thuyên giảm bệnh UC từ vừa phải đến nặng mà không cần có những lo ngại về độ an toàn do sự ức chế miễn dịch toàn thân mạn tính.

Trong khi cơ chế cơ bản của bệnh viêm ruột kết mạn loét chưa được hiểu rõ, người ra tin rằng các yếu tố môi trường ở những người nhạy cảm về mặt di truyền gây ra phản ứng không thích hợp (quá mức) của hệ miễn dịch đối với hệ vi sinh vật đường ruột, dẫn đến bệnh viêm ruột kết, tổn thương mô, và các triệu chứng có liên quan đặc trưng của bệnh này.

Mặc dù cơ chế sinh bệnh chính xác của UC chưa rõ ràng, nhưng rõ ràng là các xytokin tiền viêm đóng một vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch (Strober et al., *Gastroenterol*, **2011**, 140, 1756-1767). Nhiều xytokin tiền viêm thường tăng cao nhất trong UC (ví dụ, IL-4, IL-6, IL-13, IL-15, IL-23, IL-24, IFN γ và leptin), dựa trên họ JAK của tyrosin kinaza (tức là, JAK1, JAK2, JAK3 và Tyk2) để truyền tín hiệu. Sự gắn kết của phối tử với thụ thể xytokin kích hoạt sự tự phosphoryl hóa của JAK có liên quan của nó, do đó dẫn đến quá trình phosphoryl hóa chất dẫn truyền

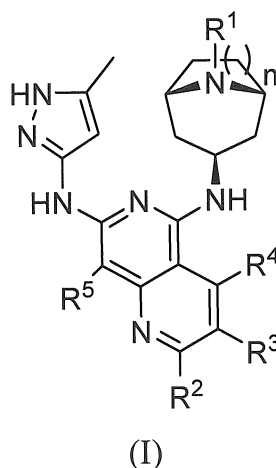
tín hiệu và chất hoạt hóa của protein dẫn truyền (STAT). Các STAT khác nhau hình thành các protein khác nhau (heterodime) hoặc protein giống nhau (homodime) và thúc đẩy sự phiên mã của các gen đích của chúng trong các nhân tế bào để điều hòa các chức năng như chức năng phát triển, biệt hóa và sự chết tế bào (Clark et al., *J Med Chem*, **2014**, 57, 5023-5038).

Việc ức chế họ các enzym JAK có thể ức chế sự truyền tín hiệu của nhiều xytokin tiền viêm quan trọng. Do đó, các chất ức chế JAK có khả năng hữu ích trong điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét và các bệnh viêm khác như bệnh Crohn, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD). Tuy nhiên, do tác dụng điều biến của con đường JAK/STAT đối với hệ miễn dịch, nên sự phơi nhiễm toàn thân với các chất ức chế JAK có thể có tác dụng ức chế miễn dịch toàn thân bất lợi. Do đó, điều mong muốn là cung cấp các chất ức chế JAK mới có hiệu quả tại vị trí tác dụng mà không có các tác dụng toàn thân đáng kể. Đặc biệt, để điều trị các bệnh viêm dạ dày-ruột, như bệnh viêm ruột kết mạn loét, nên cung cấp các chất ức chế JAK mới có thể được sử dụng qua đường miệng và đạt được sự tiếp xúc có liên quan đến việc điều trị bệnh trong ống dạ dày-ruột với mức phơi nhiễm toàn thân tối thiểu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có hoạt tính làm các chất ức chế JAK kinaza.

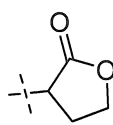
Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

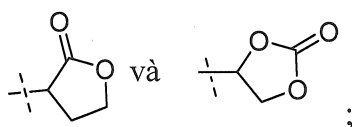


trong đó

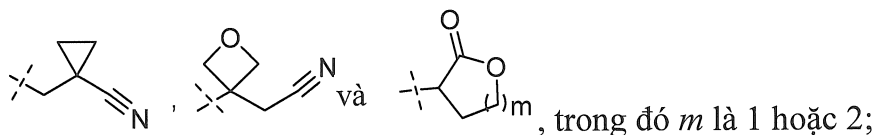
R^1 được chọn từ:

(a) C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ -CN; $-OC_{1-3}$ alkyl; $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl; phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -OH; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN; tetrahydropyranyl; $-C(O)NR^aR^b$, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro hoặc

C_{1-3} alkyl hoặc R^a là hydro và R^b là ; và nhóm được chọn từ



(b) nhóm được chọn từ

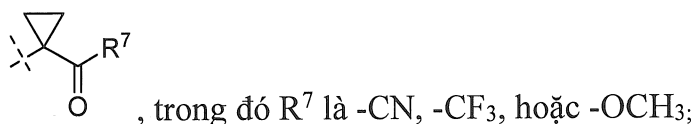


(c) $-C(O)R^6$, trong đó R^6 được chọn từ

C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ -OH, -CN, $-OC_{1-4}$ alkyl, phenyl, và $-NR^eR^f$, trong đó R^e và R^f độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

C_{3-6} cycloalkyl, trong đó C_{3-6} cycloalkyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN; và



(d) $-C(O)OR^8$, trong đó R^8 được chọn từ

C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng -CN, C_{3-6} cycloalkyl, tetrahydrofuranyl, hoặc $-OR^m$, trong đó R^m là hydro hoặc C_{1-3} alkyl; và

C_{1-4} alkenyl; và

(e) $-S(O)_2R^9$, trong đó R^9 được chọn từ

$C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-CN$,
 $-OC_{1-3}alkyl$, phenyl, pyridinyl, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$,

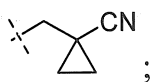
$C_{1-4}alkenyl$,

$C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng
 $C_{1-3}alkyl$,

phenyl,

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo,

dị vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng bao gồm một
 nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng $-CN$ hoặc
 $C_{1-3}alkyl$, trong đó $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-CN$ hoặc $-OC_{1-3}alkyl$;
 và



R^2 được chọn từ hydro, $-OC_{1-3}alkyl$, và $-CH_2-R^{10}$, trong đó R^{10} được chọn
 từ $-OH$, morpholinyl, piperidinyl, trong đó piperidinyl tùy ý được thế bằng hai flo,
 và piperazinyl, trong đó piperazinyl tùy ý được thế bằng metyl;

R^3 được chọn từ hydro, $C_{1-3}alkyl$, $-OC_{1-3}alkyl$, $-C(O)OC_{1-3}alkyl$,
 $-S(O)_2C_{1-3}alkyl$, và $-CH_2S(O)_2C_{1-3}alkyl$;

R^4 là hydro hoặc $-OC_{1-3}alkyl$;

R^5 là hydro hoặc flo; và

n là 1 hoặc 2;

với điều kiện là

khi R^3 là $-OC_{1-3}alkyl$ và mỗi R^2 , R^4 , và R^5 là hydro, R^9 không phải là
 phenyl;

khi R^5 là flo, n là 1, và mỗi R^2 , R^3 , và R^4 là hydro, R^9 không phải là
 phenyl; và

khi R^5 là flo, R^3 là metyl, và mỗi R^2 và R^4 là hydro, R^1 không phải
 là $-C(O)OR^8$;

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

Như được sử dụng dưới đây, cụm từ “hợp chất có công thức (I)” có nghĩa là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó; tức là, cụm từ này dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối được dụng trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) cụ thể ở dạng bazơ tự do tinh thể. 3-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propionitril tinh thể đã được tìm thấy có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 243°C đến 253°C, thường là nằm trong khoảng từ 246°C đến 250°C, bắt đầu phân hủy ở nhiệt độ khoảng 237°C, và có sự thay đổi trọng lượng ít hơn khoảng 0,15% khi được cho tiếp xúc với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 5% đến 90% ở nhiệt độ trong phòng. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất solvat tinh thể của 3-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propionitril.

Theo các khía cạnh riêng rẽ và riêng biệt, sáng chế cũng đề xuất quy trình tổng hợp và hợp chất trung gian được mô tả ở đây, là hữu ích để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế như được mô tả ở đây để sử dụng trong liệu pháp y học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các khía cạnh khác nhau của sáng chế được minh họa bằng các hình vẽ kèm theo.

Fig. 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia x (powder X-ray diffraction - PXRD) của hợp chất 3-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propionitril dạng tinh thể I [dưới đây là dạng I].

Fig. 2 thể hiện nhiệt đồ phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) của dạng tinh thể I.

Fig. 3 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt trọng (thermal gravimetric analysis - TGA) của dạng tinh thể I.

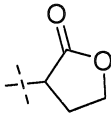
Fig. 4 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp thụ ẩm động (dynamic moisture sorption - DMS) của dạng tinh thể I được quan sát ở nhiệt độ bằng khoảng 25°C.

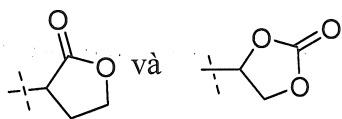
Fig. 5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia x (powder X-ray diffraction - PXRD) của hợp chất 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propionitril solvat dạng tinh thể II.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong số các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất ức chế JAK kinaza có công thức (I), muối được dụng của nó, và các chất trung gian để điều chế chúng. Các phần tử thể và trị số sau đây được dự định để tạo ra các ví dụ đại diện về các khía cạnh khác nhau của sáng chế. Các trị số đại diện này được dự định để xác định thêm các khía cạnh này và không dùng để loại trừ các trị số khác hoặc giới hạn phạm vi của sáng chế.

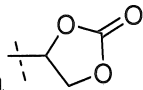
Theo một khía cạnh cụ thể, R^1 là C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ -CN; -OC₁₋₃alkyl; -C(O)OC₁₋₄alkyl; phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -OH; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN; tetrahydropyranyl; -C(O)NR^aR^b, trong đó R^a

và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl hoặc R^a là hydro và R^b là ; và nhóm được chọn từ



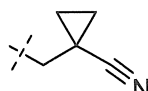
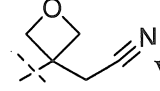
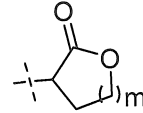
Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc phần tử thế được chọn từ -CN; -OC₁₋₃alkyl;

phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -OH; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy

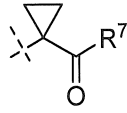
ý được thế bằng -CN; tetrahydropyranyl; $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$; và .

Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo, hoặc -CN, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

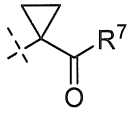
Theo các khía cạnh cụ thể, R^1 là nhóm được chọn từ

,  và , trong đó m là 1 hoặc 2, hoặc trong đó m là 1.

Theo một khía cạnh cụ thể, R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, trong đó R^6 được chọn từ C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc phần tử thế được chọn từ -OH, -CN, $-\text{OC}_{1-4}$ alkyl, phenyl, và $-\text{NR}^e\text{R}^f$, trong đó R^e và R^f độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl; C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN; và , trong đó R^7 là -CN, $-\text{CF}_3$, hoặc $-\text{OCH}_3$.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, trong đó R^6 được chọn từ C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ -OH và phenyl; C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được

thế bằng C_{1-3} alkyl; và , trong đó R^7 là -CN hoặc $-\text{CF}_3$.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, trong đó R^6 là C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo, hoặc với -CN hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

Theo một khía cạnh cụ thể, R^1 là $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, trong đó R^8 được chọn từ C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng -CN, C_{3-6} xycloalkyl, tetrahydrofuranyl, hoặc $-\text{OR}^m$, trong đó R^m là hydro hoặc C_{1-3} alkyl; và C_{1-4} alkenyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, R^1 là $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, trong đó R^9 được chọn từ C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng -CN, $-\text{OC}_{1-3}$ alkyl, phenyl, pyridinyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl; C_{1-4} alkenyl; C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được

thế bằng C_{1-3} alkyl; phenyl; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo; dị vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng -CN hoặc C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng -CN hoặc -OC $_{1-3}$ alkyl; và



Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là -S(O) $_2$ R 9 , trong đó R 9 được chọn từ C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng -CN, -OC $_{1-3}$ alkyl, phenyl, pyridinyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl; C_{1-4} alkenyl; C_{3-6} xycloalkyl, trong đó C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo; dị vòng chứa 4 hoặc 5 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng được liên kết với lưu huỳnh thông qua nguyên tử nitơ và dị vòng tùy ý được thế bằng



Theo một khía cạnh cụ thể khác, R^1 là -S(O) $_2$ R 9 , trong đó R 9 là pyridinyl.

Theo một khía cạnh khác nữa, R^1 được chọn từ -(CH $_2$) $_2$ CN, -CH $_2$ CH $_2$ F, -CH $_2$ C(O)NHCH $_3$, -C(O)CHF $_2$, và -S(O) $_2$ -pyridin-3-yl.

Theo một khía cạnh cụ thể, R 2 được chọn từ hydro, -OC $_{1-3}$ alkyl, và -CH $_2$ -R 10 , trong đó R 10 được chọn từ -OH, morpholinyl, piperidinyl, trong đó piperidinyl tùy ý được thế bằng hai flo, và piperazinyl, trong đó piperazinyl tùy ý được thế bằng metyl.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, R 2 được chọn từ hydro, -OCH $_3$, và -CH $_2$ -R 10 , trong đó R 10 được chọn từ -OH, morpholinyl, piperidinyl, trong đó piperidinyl được thế bằng 2 flo ở vị trí 4, và piperazinyl, trong đó piperazinyl được thế bằng metyl ở vị trí 4.

Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, R 2 là hydro.

Theo một khía cạnh cụ thể, R 3 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, -OC $_{1-3}$ alkyl, -C(O)OC $_{1-3}$ alkyl, -S(O) $_2$ C $_{1-3}$ alkyl, và -CH $_2$ S(O) $_2$ C $_{1-3}$ alkyl.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, R 3 được chọn từ hydro, -CH $_3$, -OCH $_3$, và -C(O)OCH $_3$.

Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, R 3 là hydro.

Theo các khía cạnh cụ thể, R^4 là hydro hoặc $-OC_{1-3}alkyl$; hoặc R^4 là hydro hoặc $-OCH_3$, hoặc R^4 là hydro.

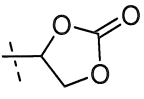
Theo các khía cạnh cụ thể, R^5 là hydro hoặc flo, hoặc R^5 là hydro.

Theo một khía cạnh cụ thể, n là 1. Theo một khía cạnh cụ thể khác, n là 2.

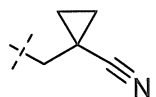
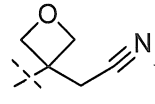
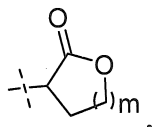
Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 được chọn từ:

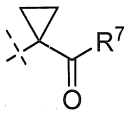
(a) $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc bằng phần tử thế được chọn từ $-CN$; $-OC_{1-3}alkyl$; phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng $-OH$; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng $-CN$;

tetrahydropyranyl; $-C(O)NHCH_3$; và  ;

(b) nhóm được chọn từ

 ,  và  m , trong đó m là 1;

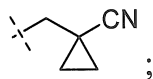
(c) $-C(O)R^6$, trong đó R^6 được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ $-OH$ và phenyl; $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-3}alkyl$; và

trong đó R^7 là $-CN$ hoặc $-CF_3$;  ,

(d) $-C(O)OR^8$ trong đó R^8 được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-CN$, $C_{3-6}xycloalkyl$, tetrahydrofuranyl, hoặc $-OR^m$, trong đó R^m là hydro hoặc $C_{1-3}alkyl$; và $C_{1-4}alkenyl$; và

(e) $-S(O)_2R^9$, trong đó R^9 được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $-CN$, $-OC_{1-3}alkyl$, phenyl, pyridinyl, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$; $C_{1-4}alkenyl$; $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-3}alkyl$; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo; dị vòng chứa 4 hoặc 5 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng được liên kết với lưu huỳnh

thông qua nguyên tử nitơ và dị vòng tùy ý được thế bằng -CN hoặc -CH₂OCH₃; và



R² được chọn từ hydro, -OCH₃, và -CH₂-R¹⁰, trong đó R¹⁰ được chọn từ -OH, morpholiny, piperidiny, trong đó piperidiny được thế bằng hai nguyên tử flo ở vị trí 4, và piperaziny, trong đó piperaziny được thế bằng metyl ở vị trí 4;

R³ được chọn từ hydro, -CH₃, -OCH₃, và -C(O)OCH₃;

R⁴ là hydro hoặc -OCH₃;

R⁵ là hydro hoặc flo; và

n là 1 hoặc 2,

với điều kiện là khi R⁵ là flo, thì R³ là hydro.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó:

R¹ được chọn từ:

(a) C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo, hoặc bằng -CN hoặc -C(O)NHCH₃;

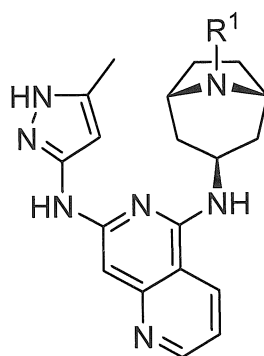
(c) -C(O)R⁶, trong đó R⁶ là C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo; và

(e) -S(O)₂R⁹ trong đó R⁹ là pyridiny;

mỗi R², R³, R⁴, và R⁵ là hydro; và

n là 1 hoặc 2.

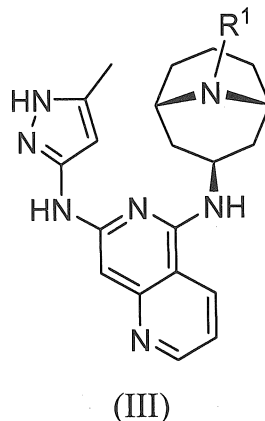
Theo một khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó biến R¹ là như được xác định trong bản mô tả.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III):



trong đó biến R^1 là như được xác định trong bản mô tả.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 23 và các bảng từ 1 đến 8 dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các hợp chất sau đây:

3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-8-yl)propanitril,

N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-floetyl)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(pyridin-3-ylsulfonyl)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

2-(dimethylamino)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixcyclo[3.3.1]nonan-9-yl)etan-1-on,

2,2-diflo-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-8-yl)etan-1-on,

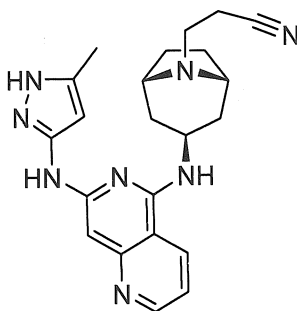
N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-((2-metoxetyl)sulfonyl)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-9-(pyridin-3-ylsulfonyl)-9-azabixcyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

isobutyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((2-(hydroxymetyl)-7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat,

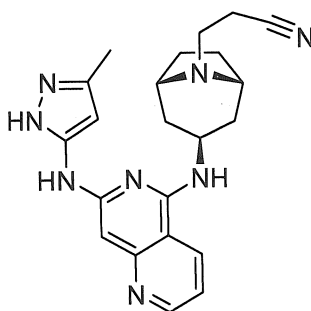
N-metyl-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl)axetamit, và muối được dụng của nó.

Các cấu trúc hóa học được gọi tên trong bản mô tả theo danh pháp IUPAC như được thực hiện trong phần mềm ChemDraw (PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA). Ví dụ, hợp chất trong ví dụ 1:



được gọi tên là 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril. Ký hiệu (1*R*,3*s*,5*S*) mô tả sự định hướng *exo* của nhóm naphtyridinylamino đối với nhóm 8-azabixyclo-[3.2.1]octan. Tất cả các hợp chất theo sáng chế theo sự định hướng *exo*.

Ngoài ra, gốc pyrazolyl của các hợp chất có công thức (I) tồn tại ở dạng tautome. Ví dụ, hợp chất trong ví dụ 1 có thể được thể hiện tương đương dưới dạng:



Theo danh pháp IUPAC, các hợp chất đại diện này làm tăng số lượng khác nhau của các nguyên tử trong phần pyrazolyl. Hợp chất đại diện nêu trên được gọi tên là 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril, mà các số gạch dưới xác định vị trí mà tên của hợp chất này khác với tên của hợp chất đại diện thứ nhất. Nên được hiểu rằng mặc dù các công thức cấu tạo được thể hiện, hoặc được gọi tên, dưới dạng cụ thể, nhưng sáng chế cũng vẫn bao gồm tautome của nó.

Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó, các hợp chất như vậy (và các hợp chất trung gian của nó) có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp racemic; chất đồng phân lập thể tinh khiết (tức là, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang); hỗn hợp chứa nhiều chất đồng phân lập thể và các hợp chất tương tự. Các hợp chất không đối xứng được thể hiện hoặc được gọi tên ở đây mà không có cấu trúc hóa học lập thể xác định ở tâm không đối xứng được dùng để bao gồm các biến thể đồng phân lập thể bất kỳ hoặc tất cả các biến thể đồng phân lập thể có thể có ở tâm lập thể không xác định trừ khi có quy định khác. Phần mô tả hoặc gọi tên chất đồng phân lập thể cụ thể có nghĩa là tâm lập thể được chỉ rõ có cấu trúc hóa học lập thể được chỉ định với cách hiểu là các lượng nhỏ của chất đồng phân lập thể khác cũng có thể có mặt trừ khi có quy định khác, với điều kiện là tính hữu dụng của hợp chất được mô tả hoặc được gọi tên không bị loại trừ do sự có mặt của một chất đồng phân lập thể khác.

Các hợp chất có công thức (I) cũng chứa một số nhóm bazơ (ví dụ, nhóm amino) và do đó, các hợp chất như vậy có thể tồn tại dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới các dạng muối khác nhau, dạng muối được thêm một proton như vậy, dạng muối được thêm hai proton, dạng muối được thêm ba proton, hoặc hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng như vậy được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I), tức là, các hợp chất có công thức (I) tại đó nguyên tử được thay thế hoặc được làm giàu bằng nguyên tử có số lượng nguyên tử tương tự nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử chiếm ưu thế trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất có công thức (I) gồm, nhưng không giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , và ^{18}F . Được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (I) được làm giàu triti hoặc cacbon-14, các hợp chất có thể được sử dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu phân bố mô. Cũng được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (I) được làm giàu deuteri đặc biệt là ở vị trí chuyển hóa, các hợp chất được mong đợi có độ ổn định chuyển hóa cao hơn. Ngoài ra, được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (I) được làm giàu chất đồng

vị phát xạ positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , các hợp chất có thể được sử dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu ghi hình cắt lớp positron (Positron Emission Tomography - PET).

Định nghĩa

Khi mô tả sáng chế bao gồm các khía cạnh và phương án khác nhau của nó, các thuật ngữ sau đây có các nghĩa như dưới đây, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no hóa trị một có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc hỗn hợp của chúng. Trừ khi có quy định khác, các nhóm alkyl như vậy thường chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkyl đại diện gồm, ví dụ, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (n-Pr) hoặc (nPr), isopropyl (i-Pr) hoặc (iPr), n-butyl (n-Bu) hoặc (nBu), sec-butyl, isobutyl, tert-butyl (t-Bu) hoặc (tBu), n-pentyl, n-hexyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2-ethylbutyl, 2,2-dimethylpentyl, 2-propylpentyl, và các nhóm tương tự.

Khi số lượng cụ thể của nguyên tử cacbon được dùng cho một thuật ngữ cụ thể, thì số lượng nguyên tử cacbon được thể hiện trước thuật ngữ này. Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₃ alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử cacbon này có cấu hình chấp nhận được về mặt hóa học, bao gồm các cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm hóa trị một -O-alkyl, trong đó alkyl được xác định ở trên. Các nhóm alkoxy đại diện bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm vòng cacbon no hóa trị một có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Trừ khi có quy định khác, các nhóm xycloalkyl như vậy thường chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl đại diện gồm, ví dụ, xyclopropyl (cPr), xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, adamantyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "dị vòng", hoặc "nhân dị vòng" dùng để chỉ nhóm không thơm vòng không no một phần hoặc no hóa trị một, có tổng số từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng, trong đó nhân này chứa từ 2 đến 9 nguyên tử cacbon trong vòng và từ 1 đến 4

nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Nhóm dị vòng có thể là đơn vòng hoặc đa vòng (tức là, được ngưng tụ hoặc được bắc cầu). Các nhóm dị vòng đại diện gồm, ví dụ, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholyl, indolin-3-yl, 2-imidazolinyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, quinuclidinyl, 7-azanorbornanyl, nortropanyl, và các nhóm tương tự, trong đó điểm gắn là tại nguyên tử cacbon hoặc nitơ trong vòng có sẵn bất kỳ. Trường hợp điểm gắn của nhóm dị vòng rõ ràng, thì các nhóm này theo cách khác có thể được đề cập đến dưới dạng các dạng không hóa trị, tức là pyrrolidin, piperidin, piperazin, imidazol, tetrahydropyran v.v..

Thuật ngữ “lượng cho tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ một lượng đủ để cho tác dụng điều trị khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị.

Thuật ngữ “việc điều trị” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa (như bệnh viêm dạ dày ruột), ở bệnh nhân, như động vật có vú (cụ thể là người) bao gồm một hoặc nhiều bước sau đây:

(a) ngăn ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa không xuất hiện, tức là, ngăn ngừa sự tái xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý y khoa hoặc điều trị phòng ngừa cho bệnh nhân có khuynh hướng bị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý y khoa;

(b) cải thiện bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa, tức là, loại trừ hoặc làm suy giảm bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa ở bệnh nhân, bao gồm bước làm mất các tác dụng của các chất điều trị bệnh khác;

(c) kìm hãm bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa, tức là, làm chậm hoặc làm ngừng sự tiến triển của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa ở bệnh nhân; hoặc

(d) làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý y khoa ở bệnh nhân.

Thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ muối có thể chấp nhận được để dùng cho bệnh nhân hoặc động vật có vú, như người (ví dụ, các muối có độ an toàn chấp nhận được cho động vật có vú đối với chế độ liều dùng nhất định). Các muối

được dùng đại diện bao gồm các muối của axit axetic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit citric, axit etansulfonic, axit edisyllic, axit fumaric, axit gentisic, axit gluconic, axit glucoronic, axit glutamic, axit hipuric, axit bromhydric, axit clohydric, axit isethionic, axit lactic, axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit naphthalensulfonic, axit naphthalen-1,5-disulfonic, axit naphthalen-2,6-disulfonic, axit nicotinic, axit nitric, axit orotic, axit pamoic, axit pantothenic, axit phosphoric, axit succinic, axit sulfuric, axit tartaric, axit p-toluensulfonic và axit xinafoic, và các hợp chất tương tự.

Thuật ngữ “muối của nó” dùng để chỉ hợp chất được tạo ra khi hydro của axit được thay thế bằng cation, như cation kim loại hoặc cation hữu cơ và các hợp chất tương tự. Ví dụ, cation có thể là dạng được thêm proton của hợp chất có công thức (I), tức là dạng trong đó một hoặc nhiều nhóm amino được thêm proton bằng axit. Thông thường, muối là muối được dùng, mặc dù điều này không được yêu cầu đối với muối của các hợp chất trung gian mà không được dự định để sử dụng cho bệnh nhân.

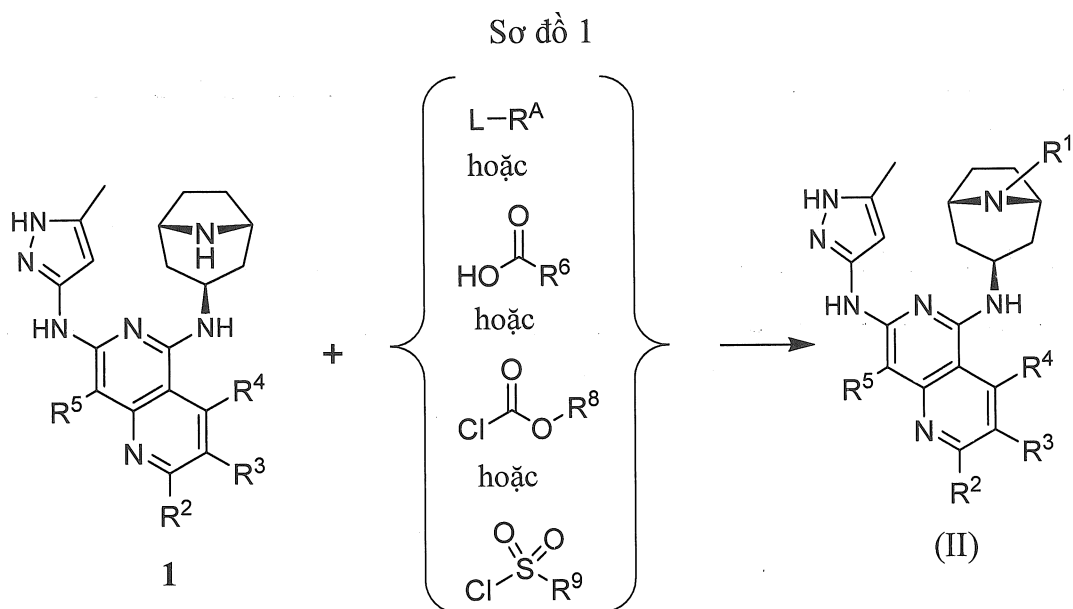
Thuật ngữ "nhóm bảo vệ amino" dùng để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn chặn các phản ứng không mong muốn tại nguyên tử nitơ của amino. Nhóm bảo vệ amino đại diện gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm formyl; nhóm axyl, ví dụ nhóm alkanoyl, như các nhóm axetyl và tri-floaxetyl; alkoxycarbonyl, như các nhóm *tert* butoxycarbonyl (Boc); arylmethoxycarbonyl, như các nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); các nhóm arylmetyl, như các nhóm benzyl (Bn), trityl (Tr), và 1,1-di-(4'-methoxyphenyl)metyl; silyl, như trimetylsilyl (TMS), *tert*-butyldimetylsilyl (TBDMS), [2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl (SEM); và các nhóm tương tự. Nhiều nhóm bảo vệ, và việc đưa vào và loại bỏ chúng, được mô tả trong T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York

Quy trình tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế, và các hợp chất trung gian của chúng, có thể được điều chế theo các phương pháp và quy trình chung dưới đây bằng cách sử dụng nguyên liệu và chất phản ứng được điều chế theo cách thông thường hoặc có bán trên thị trường. Các phần tử thể và các biến (ví dụ, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , v.v.) được sử dụng trong các sơ đồ sau đây có các nghĩa tương tự với các phần tử thể và các biến được nêu trong các phần khác của bản mô tả trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, các hợp chất có nguyên tử axit hoặc bazơ hoặc nhóm chức có thể được sử dụng hoặc có thể được tạo ra dưới dạng muối trừ khi có quy định khác (trong một số trường hợp, việc sử dụng muối trong phản ứng cụ thể sẽ cần đến việc biến đổi muối thành dạng không phải muối, ví dụ, bazơ tự do, bằng cách sử dụng các quy trình thông thường trước khi tiến hành phản ứng).

Mặc dù một phương án cụ thể của sáng chế có thể được thể hiện hoặc mô tả trong các quy trình sau đây, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các phương án hoặc khía cạnh khác của sáng chế cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các quy trình như vậy hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp, chất phản ứng, và nguyên liệu khác đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể, sẽ cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các con đường xử lý khác nhau trong đó các chất phản ứng được kết hợp theo các thứ tự khác nhau để tạo ra các hợp chất trung gian khác nhau trên con đường để tạo ra các sản phẩm cuối cùng.

Phương pháp chung để điều chế các hợp chất cuối cùng theo sáng chế sử dụng hợp chất trung gian chính 1 như được minh họa trong sơ đồ 1. Các biến R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , và R^9 được xác định như trong công thức (I), R^A là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế, và L là nhóm rời chuyển. Để đơn giản, sơ đồ này thể hiện các hợp chất trong đó biến n có công thức (I) được xác định là 1, tức là nhóm hai vòng là 8-azabixcyclo[3.2.1]octyl. Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế các hợp chất trong đó biến n là 2.



Để điều chế các hợp chất trong đó R^1 là nhóm alkyl được thể tùy ý như được xác định trong lựa chọn (a), phản ứng alkyl hóa thường sử dụng nhóm rời chuyển L là halogen, chủ yếu là brom hoặc iot, mặc dù các nhóm rời chuyển thay thế như hydroxy hoặc triflometansulfonat (thường là triflat) cũng có thể được sử dụng. Phản ứng này thường được tiến hành bằng cách cho hợp chất trung gian 1 tiếp xúc với lượng dư của chất phản ứng $L-R^A$ trong chất pha loãng trơ với sự có mặt của một lượng dư bazơ. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến khoảng 60°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành.

Theo cách khác, phản ứng cộng Michael có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất, trong đó R^1 là nhóm xanoethyl. Ví dụ, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, để điều chế hợp chất trong đó R^1 là $-(CH_2)_2CN$, hợp chất trung gian 1 được cho tiếp xúc với một lượng dư, ví dụ từ 1,1 đến 1,5 đương lượng, acrylonitril với sự có mặt của một lượng dư bazơ, ví dụ diisopropyletylamin hoặc diazobixycloundexen. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 3 đến khoảng 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành. Trong các trường hợp nhất định, hữu ích là điều chế các hợp chất trong đó R^1 là nhóm alkyl được thể tùy ý bằng phản ứng amin hóa khử với aldehyt được lựa chọn một cách thích hợp.

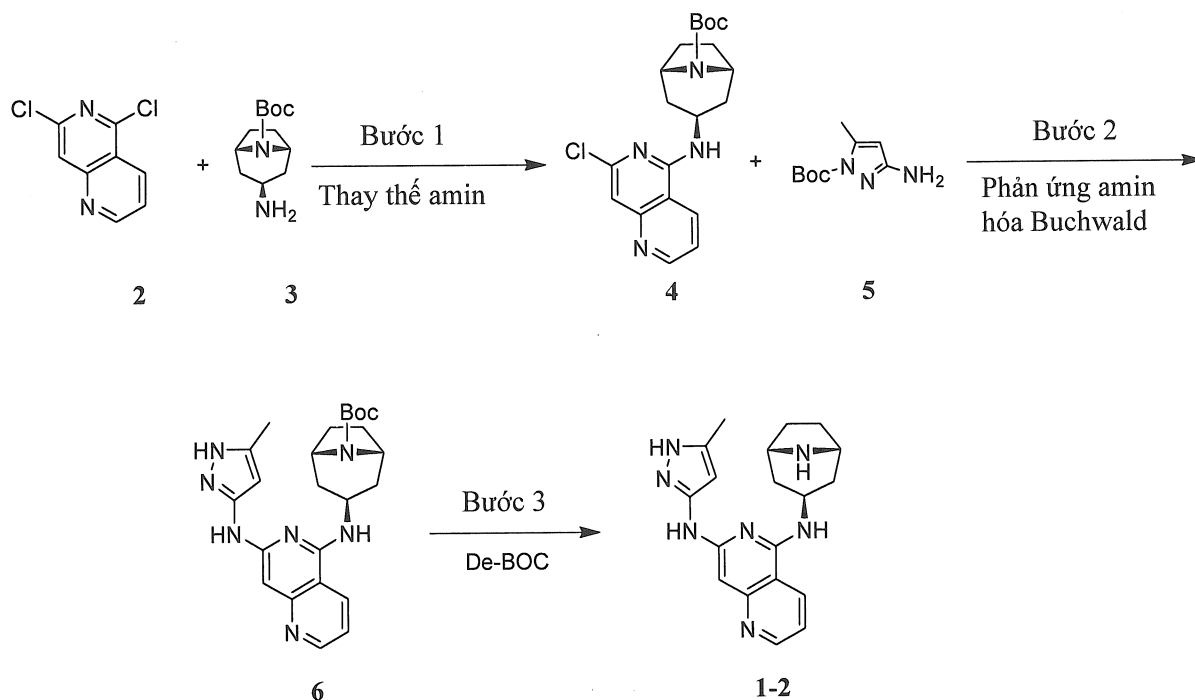
Các hợp chất trong đó R^1 được xác định là $-C(O)R^6$ có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian **1** tiếp xúc với một lượng dư vừa phải của chất phản ứng axit carboxylic $HO-C(O)-R^6$ trong các điều kiện kết hợp amit điển hình. Phản ứng này thường được tiến hành với sự có mặt của một lượng dư bazơ bằng cách sử dụng chất hoạt hóa như *N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflorophosphat (HATU). Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ khoảng 3 đến khoảng 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành.

Chất phản ứng cloroformat $Cl-C(O)OR^8$ có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất carbamat, trong đó R^1 được xác định là $-C(O)OR^8$. Thông thường, hợp chất trung gian **1** được cho tiếp xúc với khoảng 1 đương lượng của cloroformat với sự có mặt của một lượng dư bazơ ở nhiệt độ khoảng chừng $0^\circ C$. Phản ứng này thường được tiến hành trong khoảng thời gian từ khoảng 1 đến khoảng 3 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành.

Các hợp chất sulfonamid trong đó R^1 được xác định là $-S(O)_2R^9$ thường được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian **1** tiếp xúc với khoảng từ 1 đến khoảng 1,1 đương lượng của sulfonylclorua có dạng $Cl-S(O)_2R^9$ với sự có mặt của một lượng dư bazơ ở nhiệt độ khoảng chừng $0^\circ C$. Phản ứng này thường được tiến hành trong thời gian khoảng từ 1 đến khoảng 24 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành.

Phản ứng nêu làm ví dụ để điều chế hợp chất trung gian **1-2**, trong đó mỗi biến R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là hydro được minh họa trong sơ đồ 2.

Sơ đồ 2

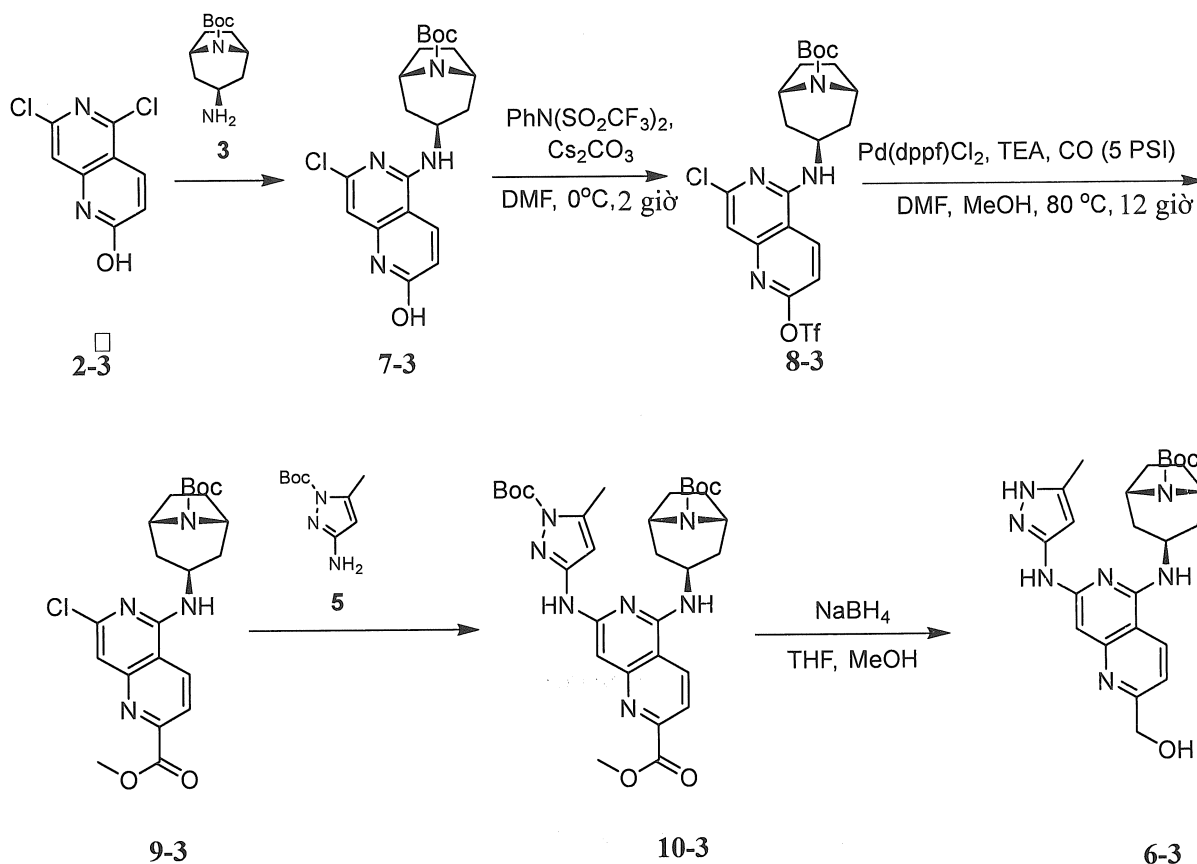


Trong phản ứng thay thế amin trong bước 1, di-clo-naphtyridin **2** được cho phản ứng với một lượng dư nhỏ của amino-8-azabixyclo-[3.2.1]octan được bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl (Boc) **3** với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất trung gian **4**. Hợp chất trung gian amino-metyl-pyrazol được bảo vệ Boc **5** sau đó được cho phản ứng với hợp chất trung gian **4** trong các điều kiện amin hóa Buchwald tiêu chuẩn. Ví dụ, hợp chất trung gian **4** được kết hợp với hợp chất trung gian pyrazol **5** với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1,5 đương lượng với sự có mặt của bazơ, như xezi cacbonat, và chất xúc tác paladi. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ tăng cao, nằm trong khoảng từ khoảng 85°C đến khoảng 110°C trong khoảng thời gian từ khoảng 24 đến khoảng 48 giờ hoặc cho đến khi phản ứng về cơ bản là hoàn thành. Nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ khỏi metylpyrazol trong quá trình diễn biến của phản ứng Buchwald, như được thể hiện trong sơ đồ 2, hoặc nhóm bảo vệ Boc có thể vẫn còn trên metylpyrazol và được loại bỏ cùng với nhóm bảo vệ trên nhóm 8-azabixylooctyl trong bước cuối cùng. Trong bước cuối cùng, nhóm hoặc các nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng phương pháp xử lý tiêu chuẩn bằng axit, thường là axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dioxan.

Như được mô tả trong các ví dụ kèm theo, việc điều chế hợp chất trung gian **1**, trong đó một hoặc nhiều R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là nguyên tử khác nguyên tử hydro có thể tuân theo trình tự các bước được thể hiện trong sơ đồ 2, bắt đầu với chất phản ứng di-clo-naphtyridin được thể tương tự với hợp chất trung gian **2**. Hợp chất trung gian **2** được thể có thể có bán trên thị trường hoặc được điều chế dễ dàng từ các chất phản ứng thương mại bằng các quy trình chuẩn.

Sẽ cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các con đường xử lý khác nhau trong đó các chất phản ứng được kết hợp theo các thứ tự khác nhau để tạo ra các chất trung gian khác nhau trên đường để tạo ra các sản phẩm cuối cùng. Đối với các phần tử thế nhất định, R^2 , R^3 , R^4 , hoặc R^5 có thể được ưu tiên để bắt đầu với hợp chất trung gian naphtyridin được thể bằng tiền chất của phần tử thế mong muốn, tiến hành phản ứng thay thế amin để bổ sung nhóm amino-8-azabixylooctyl được bảo vệ vào, và biến đổi tiền chất này thành phần tử thế mong muốn hoặc một bước cách xa phần tử thế mong muốn trước khi bổ sung nhóm pyrazol vào. Một ví dụ cụ thể, quy trình để tạo ra hợp chất trung gian **6-3**, tiền chất được bảo vệ Boc thành hợp chất trung gian **2** được thể, trong đó R^2 là $-\text{CH}_2\text{OH}$ và mỗi R^3 , R^4 , và R^5 là hydro, được phác họa trong sơ đồ 3 dưới đây và được mô tả rõ ràng trong các quy trình điều chế 5 và 6.

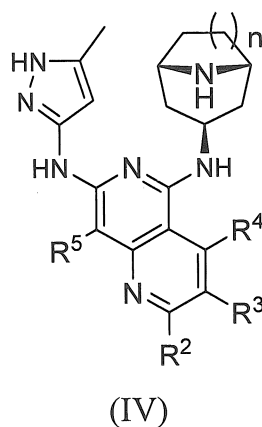
Sơ đồ 3



Nhóm amino-8-azabixylooctyl được bảo vệ **3** được bổ sung vào di-clo-naphtyridin **2-3** được thế hydroxyl để tạo ra hợp chất trung gian **7-3**. Với nhóm 8-azabixylooctyl được thiết lập, phần tử thế hydroxyl được biến đổi liên tục thành triflat, **8-3**, và sau đó thành methyl este, **9-3**, trước khi bổ sung aminopyrazol **5** được bảo vệ vào để tạo ra hợp chất trung gian **10-3**, mà được hydro hóa để tạo ra hợp chất trung gian **6-3** được bảo vệ mang phần tử thế R² của -CH₂OH.

Các quy trình tổng hợp bổ sung để điều chế các hợp chất theo sáng chế trong đó các phần tử thế R², R³, R⁴ hoặc R⁵ là nguyên tử khác với nguyên tử hydro và các quy trình điều chế các hợp chất trong đó biến *n* là 2, được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Do đó, theo một khía cạnh về phương pháp, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, phương pháp này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IV):



phản ứng với (i) hợp chất có công thức $L-R^A$, trong đó L là nhóm rời chuyển và R^A là alkyl được thể tùy ý như được xác định đối với R^1 trong lựa chọn (a) hoặc phân tử thể trong lựa chọn (b), hoặc (ii) $HO-C(O)R^6$, hoặc (iii) $Cl-C(O)OR^8$, hoặc (iv) $Cl-S(O)_2R^9$ để tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Theo các khía cạnh riêng rẽ và tách biệt, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), trong đó các biến này có trị số bất kỳ trong số các trị số được mô tả ở trên và hợp chất có công thức (IV), trong đó mỗi R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là hydro.

Dạng tinh thể

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril (Ví dụ 1) dưới dạng bazơ tự do tinh thể hoặc solvat của nó.

Dạng tinh thể I theo sáng chế là bazơ tự do tinh thể của hợp chất trong ví dụ 1. Theo một khía cạnh, dạng I được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction - PXRD) có các đỉnh nhiễu xạ có ý nghĩa, trong số các đỉnh khác, ở các trị số 2θ bằng $7,87\pm 0,20$, $12,78\pm 0,20$, $15,78\pm 0,20$, và $20,41\pm 0,20$. Dạng I có thể được mô tả thêm bằng mẫu PXRD có hai hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bổ sung, bao gồm ba hoặc nhiều hơn ba và bốn hoặc nhiều hơn bốn đỉnh nhiễu xạ bổ sung ở các trị số 2θ được lựa chọn từ $10,80\pm 0,20$, $13,47\pm 0,20$, $13,64\pm 0,20$, $14,66\pm 0,20$, $15,11\pm 0,20$, $15,54\pm 0,20$, $17,75\pm 0,20$, $21,00\pm 0,20$, $22,22\pm 0,20$, $22,93\pm 0,20$, và $23,65\pm 0,20$. Theo một khía cạnh khác, dạng I được đặc trưng bởi mẫu PXRD có các

đỉnh nhiễu xạ ở các trị số 2θ bằng $7,87 \pm 0,20$, $10,80 \pm 0,20$, $12,78 \pm 0,20$, $13,47 \pm 0,20$, $13,64 \pm 0,20$, $14,66 \pm 0,20$, $15,11 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $15,78 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $20,41 \pm 0,20$, $21,00 \pm 0,20$, $22,22 \pm 0,20$, $22,93 \pm 0,20$, và $23,65 \pm 0,20$.

Như đã biết trong lĩnh vực nhiễu xạ bột tia X, các vị trí đỉnh của phổ PXRD tương đối ít nhạy cảm với các chi tiết thử nghiệm, như các chi tiết về điều chế mẫu và cấu tạo của thiết bị, hơn là chiều cao đỉnh tương đối. Do đó, theo một khía cạnh, dạng tinh thể I được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X trong đó các vị trí đỉnh về cơ bản phù hợp với các vị trí được thể hiện trên Fig. 1.

Cấu trúc của dạng tinh thể I còn được đặc trưng bằng phép phân tích nhiễu xạ tia x tinh thể đơn. Các tinh thể thuộc hệ thống tinh thể đơn nghiêng và nhóm khoảng cách $P2_1/n$. Các kích thước của ô đơn vị là: $a = 8,8240(10)$ Å, $b = 22,4866(3)$ Å, $c = 10,2464(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 93,2360(10)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, thể tích = $2029,87(5)$ Å³. Tỷ trọng được tính là $1,317$ g/cm³. Các tinh thể chứa bốn phân tử trên mỗi ô đơn vị. Cấu trúc này xác nhận rằng các tinh thể không chứa nước hoặc các phân tử dung môi khác và cấu trúc phân tử phù hợp với cấu trúc của hợp chất trong ví dụ 1 như được mô tả ở đây. Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X được dự đoán từ các vị trí nguyên tử thu được là phù hợp hoàn hảo với các kết quả được quan sát.

Theo một khía cạnh khác, dạng tinh thể I được đặc trưng bởi tính chất của nó khi được tiếp xúc với nhiệt độ cao. Như được chứng minh trên Fig. 2, vết đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) được ghi lại ở tốc độ gia nhiệt bằng 10°C trên mỗi phút thể hiện đỉnh trong dòng nhiệt thu nhiệt, được nhận biết là nhiệt độ chuyển tiếp nóng chảy, nằm trong khoảng từ khoảng 243°C đến khoảng 253°C , bao gồm từ khoảng 246°C đến khoảng 250°C . Vết phân tích nhiệt trọng lượng (thermal gravimetric analysis - TGA) trên Fig. 3 cho thấy không có sự giảm trọng lượng đáng kể ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ khởi đầu phân hủy ở khoảng 237°C .

Dạng tinh thể I đã được chứng minh là có profin hấp/giải hấp thuận nghịch với xu hướng hút ẩm đặc biệt nhỏ. Dạng I chứng minh sự tăng trọng lượng ít hơn khoảng $0,14\%$ trong khoảng độ ẩm từ 5% đến 90% độ ẩm tương đối và sự tăng trọng lượng ít hơn khoảng $0,07\%$ trong khoảng độ ẩm từ 5% đến 90% độ ẩm tương đối ở

nhệt độ trong phòng, như được thể hiện trên Fig. 4. Không quan sát thấy hiện tượng trễ trong hai chu kỳ hấp phụ và giải hấp. Dạng I được xem là không hút ẩm.

Dạng tinh thể I được thể hiện là ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ và độ ẩm tăng cao. Sau thời gian 3 tháng ở các điều kiện nhiệt độ tăng cao bằng 40°C và độ ẩm tương đối là 75%, không quan sát thấy những thay đổi có ý nghĩa thống kê về hàm lượng hóa học cũng như trong profin tạp chất.

Dạng tinh thể II là solvat tinh thể của hợp chất trong ví dụ 1, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X trên Fig. 5 với các đỉnh nhiễu xạ có ý nghĩa, trong số các đỉnh khác, ở trị số 2θ bằng $9,76 \pm 0,20$, $15,06 \pm 0,20$, $16,61 \pm 0,20$, $20,40 \pm 0,20$, và $21,99 \pm 0,20$. Như được mô tả trong ví dụ 18 dưới đây, solvat dạng II chứa metanol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 6% đến khoảng 7%, *N,N*-dimetylformamit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 2,5%, và nước với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1,5%.

Solvat có dạng II có thể được điều chế bằng cách bổ sung hỗn hợp của metanol và nước, thông thường thì tỷ lệ giữa metanol và nước nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến 3:1, vào sản phẩm của phản ứng của *N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin (hợp chất 1-2 trong sơ đồ 2) với acrylonitril hoặc với bromopropionitril, thường được tiến hành trong dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 25°C trong thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 24 giờ, được lọc, và rửa bằng metanol hoặc hỗn hợp của metanol và nước, như hỗn hợp của metanol và nước với tỷ lệ 1:1, 2:1, hoặc 3:1 để tạo ra solvat dạng II. Etanol solvat có thể được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc solvat dạng II trong etanol.

Dạng tinh thể I không được solvat hóa thường được điều chế từ dạng solvat của hợp chất trong ví dụ 1, tốt hơn là solvat có dạng II. Trong quy trình điển hình, solvat dạng II thường được kết hợp với dung môi không proton để tạo ra huyền phù đặc. Các dung môi hữu ích gồm, nhưng không giới hạn ở, dioxan, toluen, butyl axetat, và axeton. Huyền phù đặc thường được tạo ra ở nồng độ nằm trong khoảng từ 50 mg solvat trên mililit dung môi đến khoảng 85 mg/mL. Huyền phù đặc có thể được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 40°C đến khoảng 110°C

trong thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 3 ngày, được lọc, và được rửa để tạo ra chất rắn tinh thể dạng I. Như được mô tả trong các ví dụ 19 và 20 dưới đây, axeton được tìm thấy là dung môi đặc biệt hữu ích.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể I, phương pháp này bao gồm (a) bước tạo ra huyền phù đặc chứa solvat tinh thể của 3-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propionitril trong dung môi được lựa chọn từ trong số dioxan, toluen, butyl axetat, và axeton, (b) bước gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 40°C đến khoảng 110°C trong thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 3 ngày, và (c) bước tách dạng tinh thể I khỏi huyền phù đặc.

Dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của chúng thường được sử dụng dưới dạng dược phẩm hoặc chế phẩm. Dược phẩm như vậy có thể được sử dụng cho bệnh nhân bằng đường dùng có thể chấp nhận được bất kỳ gồm, nhưng không giới hạn ở, chế độ dùng qua đường miệng, qua trực tràng, qua mũi, xông hít, khu trú (bao gồm qua da) và các chế độ dùng ngoài đường tiêu hóa.

Do đó, theo một trong số các khía cạnh về dược phẩm, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang hoặc tá dược được dụng và hợp chất có công thức (I), trong đó, như được nêu ở trên, "hợp chất có công thức (I)" dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Tùy ý, dược phẩm như vậy có thể chứa các chất bào chế và/hoặc chất điều trị bệnh khác nếu cần. Khi bàn luận về các dược phẩm và cách sử dụng chúng, "hợp chất theo sáng chế" cũng có thể được đề cập đến ở đây dưới dạng "hoạt chất". Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" được dự định là bao gồm tất cả các hợp chất được bao gồm bởi công thức (I) cũng như các dạng được bao gồm trong các công thức (II) và (III) và muối được dụng của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế thường chứa một lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng dược phẩm có thể chứa nhiều hơn lượng cho tác dụng điều

trị bệnh, tức là, chế phẩm khối, hoặc ít hơn lượng cho tác dụng điều trị bệnh, tức là, các liều đơn vị riêng lẻ được chỉ định cho nhiều lần sử dụng để đạt được lượng cho tác dụng điều trị bệnh.

Thông thường, dược phẩm như vậy sẽ chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 95% trọng lượng; tốt hơn là, chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 70% trọng lượng; và tốt hơn nữa là từ khoảng 10 đến khoảng 60% trọng lượng.

Tá dược hoặc chất mang thông thường bất kỳ có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Việc lựa chọn chất mang hoặc tá dược cụ thể, hoặc hỗn hợp của chất mang hoặc tá dược, sẽ phụ thuộc vào chế độ dùng được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân cụ thể hoặc dạng tình trạng bệnh lý y khoa hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Về mặt này, việc bào chế dược phẩm thích hợp cho chế độ dùng cụ thể sẽ nằm trong hiểu biết của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực y học. Ngoài ra, các chất mang hoặc tá dược được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế đều có bán trên thị trường. Để minh họa thêm, các kỹ thuật bào chế thông thường được mô tả trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); và H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Các ví dụ đại diện về nguyên liệu có thể thích hợp làm chất mang dược dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên liệu sau đây: đường, như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza, như xenluloza vi tinh thể, và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột tan; tá dược, như bơ cacao và sáp thuốc đạn; dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu hạt vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đậu nành; glycol, như propylen glycol; rượu polyhydric, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; este, như etyl oleat và etyl laurat; thạch; chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa pyrogen; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic; dung

dịch đệm phosphat; và các chất có khả năng tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm.

Dược phẩm thường được bào chế bằng cách trộn hoặc phối trộn kỹ và cẩn thận hoạt chất với chất mang dược dụng và một hoặc nhiều thành phần tùy ý. Sau đó hỗn hợp đã phối trộn đều tạo thành được tạo hình hoặc được nạp vào các viên nén, viên nang, viên tròn và các dạng tương tự bằng cách sử dụng quy trình và thiết bị thông thường.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bao gói ở dạng liều đơn vị. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ liều riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp để sử dụng theo liều cho bệnh nhân, tức là, mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều đơn vị bổ sung. Ví dụ, các dạng liều đơn vị như vậy có thể là viên nang, viên nén, viên tròn, và các dạng tương tự, hoặc các bao gói dạng đơn vị có thể thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể thích hợp để dùng qua đường miệng. Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nén, viên tròn, viên thuốc hình thoi, viên nhộng, viên bao đường, bột, hạt nhỏ; hoặc dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch ở dạng lỏng nền nước hoặc không phải nền nước; hoặc dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nhũ tương nước trong dầu; hoặc dưới dạng cồn ngọt hoặc si-rô; và các dạng tương tự; mỗi dạng chứa một lượng định trước của hợp chất theo sáng chế dưới dạng hoạt chất.

Khi được dự định để dùng qua đường miệng dưới dạng liều rắn (tức là, dưới dạng viên nang, viên nén, viên tròn và các dạng tương tự), dược phẩm theo sáng chế thường sẽ chứa hoạt chất và một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat. Tùy ý hoặc theo cách khác, các dạng liều rắn như vậy cũng có thể chứa: chất độn hoặc chất kéo dài, như tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza, dicanxi phosphat, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; chất kết dính, như carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza và/hoặc keo acacia; chất giữ độ ẩm, như glyxerol; chất gây rã, như crosscarmeloza natri, crospovidon, thạch-thạch, canxi cacbonat, tinh bột khoai

tây hoặc tinh bột tapioca, axit alginic, silicat nhất định, và/hoặc natri cacbonat; chất kìm hãm dung dịch, như parafin; chất tăng cường hấp thụ, như các hợp chất amoni bậc bốn; chất thấm ướt, như rượu xetylic và/hoặc glyxerol monostearat; chất hấp thụ, như cao lanh và/hoặc đất sét bentonit; chất bôi trơn, như bột tan, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và/hoặc hỗn hợp của chúng; chất nhuộm màu; và chất đệm.

Chất giải phóng, chất thấm ướt, chất bao, chất tạo ngọt, chất tạo hương và tạo mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về chất chống oxy hóa được dụng bao gồm: chất chống oxy hóa có thể hòa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfat, natri sulfit và các hợp chất tương tự; chất chống oxy hóa có thể hòa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, lexithin, propyl galat, alpha-tocopherol, và các hợp chất tương tự; và chất chelat hóa kim loại, như axit xitric, etylendiamin axit tetraaxetic, sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các hợp chất tương tự. Chất bao dùng cho viên nén, viên nang, viên tròn và các dạng tương tự, bao gồm các dạng được sử dụng cho các lớp bao tan trong ruột, như xenluloza axetat phtalat, polyvinyl axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, axit metacrylic, copolyme este của axit metacrylic, xenluloza axetat trimelit, carboxymetyl etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat succinat, và các hợp chất tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế để đem lại sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát cho hoạt chất bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropyl metyl xenluloza theo các tỷ lệ thay đổi; hoặc các chất nền polyme, liposom và/hoặc trung thể khác. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể được bào chế sao cho chúng chỉ giải phóng hoạt chất, hoặc tốt hơn là, trong phần nhất định của ống dạ dày-ruột, tùy ý, theo cách trì hoãn. Các ví dụ về các dược phẩm gắn vào mà có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược được mô tả ở trên.

Các dạng liều lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, si-rô và cồn ngọt được dùng. Dạng liều lỏng thường bao gồm hoạt chất và chất pha loãng trợ, như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cây trồng giàn đứng, hạt bông, cây thân củ mọc dưới đất, ngô, mầm, ôliu, thầu dầu và dầu hạt vừng), axit oleic, glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, một số dược phẩm lỏng có thể được biến đổi, ví dụ, bằng cách sấy phun, thành bột, được sử dụng để điều chế các dạng liều rắn bằng các quy trình thông thường.

Hỗn dịch, ngoài thành phần hoạt tính, còn có thể chứa các chất tạo hỗn dịch như, ví dụ, rượu isostearylic được etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch-thạch và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc trong bụng). Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, hoạt chất thường được phối trộn với chất dẫn thuốc thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, dung dịch vô trùng chứa nước, nước muối, rượu có phân tử lượng thấp như propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật, gelatin, este của axit béo như etyl oleat, và các hợp chất tương tự. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, chất hòa tan, chất ổn định, chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, chất đệm, hoặc chất phân tán. Các dược phẩm này có thể được làm cho vô trùng bằng cách sử dụng môi trường tiệt vô trùng, chất vô trùng, lọc, bức xạ, hoặc nhiệt.

Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế được bào chế để sử dụng bằng cách hít. Dược phẩm thích hợp để sử dụng bằng cách hít thường sẽ ở dạng sol khí hoặc bột. Các dược phẩm này thường được dùng bằng cách sử dụng các thiết bị phân phối đã biết, như ống hít định liều, ống hít bột khô, ống phun hoặc thiết bị phân phối tương tự.

Khi được sử dụng bằng cách hít sử dụng vật chứa nén, dược phẩm theo sáng chế thường sẽ chứa hoạt chất và chất đẩy thích hợp, như diclodiđometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Ngoài ra, dược phẩm có thể có dạng viên nang hoặc ống xông (được tạo thành, ví dụ, từ gelatin) chứa hợp chất theo sáng chế và bột thích hợp để sử dụng trong ống hít bột. Nền bột thích hợp gồm, ví dụ, lactoza hoặc tinh bột.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng qua da bằng cách sử dụng các hệ thống phân phối qua da đã biết và tá dược. Ví dụ, hoạt chất có thể được phối trộn với chất tăng cường thẩm, như propylen glycol, polyetylen glycol monolaurat, azaxycloalkan-2-on và các chất tương tự, và được kết hợp vào miếng dán hoặc hệ thống phân phối tương tự. Tá dược bổ sung bao gồm các chất tạo gel, chất nhũ hóa và dung dịch đệm, có thể được sử dụng trong các dược phẩm dùng qua da nếu cần.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn. Chế phẩm thuốc đạn thông thường thường bao gồm hoạt chất với chất kết dính và/hoặc chất bôi trơn như gelatin hoặc bơ cacao hoặc sáp hoặc chất béo tổng hợp hoặc thực vật nóng chảy thấp khác.

Các ví dụ không giới hạn sau đây minh họa dược phẩm đại diện của sáng chế.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng của viên nén

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó được phối trộn khô với xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyrrolidon, và croscarmeloza natri với tỷ lệ bằng 4:5:1:1 và được nén thành viên nén để tạo ra liều đơn vị chứa, ví dụ, 5 mg, 20 mg hoặc 40 mg hoạt chất trong mỗi viên nén.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng của viên nang

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó được kết hợp với xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyrrolidon, và croscarmeloza natri với tỷ lệ bằng 4:5:1:1 bằng cách tạo hạt ướt và được nạp vào viên nang gelatin hoặc hydroxypropyl methylxenluloza để tạo ra liều đơn vị chứa, ví dụ, 5 mg, 20 mg hoặc 40 mg hoạt chất trong mỗi viên nang.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng của viên nén

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó được tạo hạt khô hoặc ướt với xenluloza vi tinh thể, lactoza, hydroxypropylmetyl xenluloza, crospovidon, và magie stearat. Chế phẩm bào chế theo % trọng lượng/trọng lượng là hợp chất theo sáng chế (4%), xenluloza vi tinh thể (45%), lactoza (36%), hydroxypropylmetyl xenluloza (10%), crospovidon (3%), và magie stearat (2%). Hỗn hợp phối trộn đã được tạo hạt khô hoặc ướt được nén thành viên nén để tạo ra liều đơn vị chứa 10 mg hoạt chất trong mỗi viên nén 250 mg.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng của viên nén

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó được tạo hạt khô hoặc ướt với xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylmetyl xenluloza, crospovidon, và magie stearat. Chế phẩm bào chế theo % trọng lượng/trọng lượng là hợp chất theo sáng chế (40%), xenluloza vi tinh thể (45%), hydroxypropylmetyl xenluloza (10%), crospovidon (3%), và magie stearat (2%). Hỗn hợp đã được tạo hạt ướt hoặc khô được nén thành viên nén để tạo ra liều đơn vị chứa 100 mg hoạt chất trong mỗi viên nén 250mg.

Chế phẩm lỏng

Chế phẩm lỏng chứa hợp chất theo sáng chế (0,1%), nước (98,9%) và axit ascorbic (1,0%) được tạo ra bằng cách bổ sung hợp chất theo sáng chế vào hỗn hợp chứa nước và axit ascorbic.

Dạng liều dùng qua đường miệng được bao tan trong ruột

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong dung dịch nền nước chứa polyvinyl pyrrolidon và được phủ phun trên xenluloza vi tinh thể hoặc hạt đường với tỷ lệ bằng 1:5 trọng lượng/trọng lượng hoạt chất:hạt và sau đó tăng trọng lượng khoảng 5% của lớp bao tan trong ruột chứa copolyme acrylic, ví dụ hỗn hợp của các copolyme acrylic có sẵn dưới tên thương mại Eudragit-L® và Eudragit-S®, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat được áp dụng. Các hạt được bao tan

trong ruột được nạp vào viên nang gelatin hoặc hydroxypropyl methylxenluloza để tạo ra liều đơn vị chứa, ví dụ, 30 mg hoạt chất trong mỗi viên nang.

Dạng liều dùng qua đường miệng được bao tan trong ruột

Lớp bao tan trong ruột chứa hỗn hợp của Eudragit-L® và Eudragit-S®, hoặc hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat được sử dụng cho dạng liều dùng qua đường miệng của viên nén hoặc dạng liều dùng qua đường miệng của viên nang được mô tả ở trên.

Tính hữu dụng

Các hợp chất theo sáng chế được thể hiện là các chất ức chế có hoạt lực thuộc họ JAK của các enzym: JAK1, JAK2, JAK3, và TYK2. Việc ức chế họ enzym JAK có thể ức chế sự truyền tín hiệu của nhiều xytokin tiền viêm quan trọng. Do đó, các chất ức chế JAK theo sáng chế được mong đợi là hữu ích trong điều trị các bệnh viêm như bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Các hợp chất theo sáng chế được thiết kế nhằm để hấp thụ kém để giảm thiểu sự phơi nhiễm toàn thân. Như được mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây, sự hấp thụ và phân phối các hợp chất thông thường được xây dựng biên dạng kỹ trong các thử nghiệm cận lâm sàng. Các hợp chất đã chọn được thử nghiệm trong các con chuột thường được đặt canun thể hiện sự hấp thụ thấp vào huyết tương ở tĩnh mạch cửa. Ngoài ra, các hợp chất được thiết kế để có tác dụng tại vị trí tác dụng trong ống dạ dày-ruột. Các hợp chất đã chọn thể hiện tỷ lệ tiếp xúc trong ruột kết so với tiếp xúc trong huyết tương ở chuột thường lớn hơn khoảng 450. Cụ thể, hợp chất trong ví dụ 1 đã chứng minh sự tiếp xúc trong toàn bộ ống dạ dày-ruột cao hơn đáng kể so với sự tiếp xúc trong huyết tương khi sử dụng theo liều qua đường miệng trong các loài cận lâm sàng. Ngoài ra, hợp chất trong ví dụ 1 đã được đánh giá ở các đối tượng người khỏe mạnh và được phát hiện ra là có nồng độ thuốc cao trong các mẫu phân cho thấy sự tiếp xúc đáng kể trong ống dạ dày-ruột.

Bệnh viêm ruột kết do oxazolon gây ra là mô hình thử nghiệm mà có sự tương đồng mô với bệnh viêm ruột kết mạn loét ở người. Như được mô tả dưới đây, hợp chất trong ví dụ 1, trong số các hợp chất khác theo sáng chế, chứng minh hoạt tính trong mô hình bệnh viêm ruột kết do oxazolon gây ra ở chuột nhắt. Hơn nữa, khi được thử nghiệm trong mô hình ức chế miễn dịch ở chuột nhắt, mà thăm dò hoạt tính chức năng toàn thân, thì hợp chất này cho thấy tác dụng ức chế miễn dịch tối thiểu ở cùng một liều lượng cần thiết để chứng minh hiệu quả trong mô hình oxazolon. Do đó, hợp chất này chứng minh được hoạt tính chống bệnh viêm ruột kết mà không biểu hiện các tác dụng toàn thân trong các mô hình cận lâm sàng.

Được mong đợi rằng tỷ lệ ruột kết so với huyết tương cao đạt được bằng các hợp chất này sẽ tạo ra hoạt tính chống viêm mạnh, được dẫn truyền ở mức nhỏ nhất mà không có các tác dụng bất lợi, có liên quan được dẫn truyền toàn thân. Các hợp chất này được mong đợi là hữu ích đối với các chỉ định viêm dạ dày-ruột khác nhau gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh viêm ruột kết mạn loét (bệnh viêm trực kết tràng xichma, bệnh viêm kết tràng toàn bộ, bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh viêm ruột kết bên trái), bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết liên quan đến sự biến đổi collagen, bệnh viêm ruột kết tế bào lympho, bệnh Behcet, bệnh về bụng, bệnh viêm ruột kết do điều trị bệnh ung thư điểm kiểm tra gây ra, (ví dụ, bệnh viêm ruột kết do chất ức chế CTLA-4 gây ra), chứng viêm ruột hồi, viêm thực quản tăng bạch cầu eosin, bệnh viêm ruột kết có liên quan đến bệnh vật cấy ghép phản ứng lại vật chủ, và bệnh viêm ruột kết lây nhiễm. Bệnh viêm ruột kết mạn loét (Reimund et al., *J Clin Immunology*, **1996**, *16*, 144-150), bệnh Crohn (Woywodt et al., *Eur J Gastroenterology Hepatology*, **1999**, *11*, 267-276), bệnh viêm ruột kết liên quan đến sự biến đổi collagen (Kumawat et al., *Mol Immunology*, **2013**, *55*, 355-364), bệnh viêm ruột kết tế bào lympho (Kumawat et al., **2013**), bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin (Weinbrand-Goichberg et al., *Immunol Res*, **2013**, *56*, 249-260), bệnh viêm ruột kết có liên quan đến bệnh vật cấy ghép phản ứng lại vật chủ (Coghill et al., *Blood*, **2001**, *117*, 3268-3276), bệnh viêm ruột kết lây nhiễm (Stallmach et al., *Int J Colorectal*, **2004**, *19*, 308-315), bệnh Behcet (Zhou et al., *Autoimmun Rev*, **2012**, *11*, 699-704), bệnh về bụng (de Nitto et al., *World J Gastroenterol*, **2009**, *15*, 4609-4614), bệnh

viêm ruột kết do điều trị bệnh ung thư điểm kiểm tra gây ra (ví dụ, bệnh viêm ruột kết do chất ức chế CTLA-4 gây ra; (Yano et al., *J Translation Med*, **2014**, *12*, 191), và chứng viêm ruột hồi (Yamamoto et al., *Dig Liver Dis*, **2008**, *40*, 253-259) được đặc trưng bởi sự tăng cao các mức xytokin tiền viêm nhất định. Do nhiều xytokin tiền viêm truyền tín hiệu thông qua sự hoạt hóa JAK, các hợp chất được mô tả theo sáng chế có thể có thể làm giảm viêm và làm giảm triệu chứng.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế được mong đợi là hữu ích trong việc kích thích và duy trì sự thuyên giảm của bệnh viêm ruột kết mạn loét, và trong việc điều trị bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết do chất ức chế CTLA-4 gây ra, và các tác động bất lợi đến dạ dày-ruột đối với bệnh bệnh vật cấy ghép phản ứng lại vật chủ.

Khi được sử dụng để điều trị bệnh viêm dạ dày ruột, các hợp chất theo sáng chế thường sẽ được sử dụng qua đường miệng theo liều đơn hằng ngày hoặc nhiều liều mỗi ngày, mặc dù các đường dùng khác có thể được sử dụng. Lượng hoạt chất được dùng trong mỗi liều hoặc tổng lượng được dùng mỗi ngày thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, trong các trường hợp có liên quan, bao gồm tình trạng bệnh lý cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng và hoạt tính tương đối của nó, độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các liều hoạt chất thích hợp để điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét và các rối loạn viêm dạ dày-ruột khác được mong đợi là nằm trong khoảng từ 1 đến 400 mg/ngày, bao gồm hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 300 mg/ngày và từ khoảng 20 đến 70 mg mỗi ngày đối với người có cân nặng trung bình 70 kg.

Liệu pháp kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất hoạt động theo cùng một cơ chế hoặc theo các cơ chế khác nhau để điều trị hiệu quả các rối loạn viêm dạ dày-ruột. Các nhóm chất hữu ích đối với liệu pháp kết hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, aminosalixylat, steroid, các chất ức chế miễn

dịch toàn thân, các kháng thể kháng TNF α , kháng thể kháng VLA-4, kháng thể kháng integrin $\alpha 4\beta 7$, các chất kháng khuẩn, và các thuốc chống bệnh ỉa chảy.

Aminosalixylat có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất ức chế JAK này gồm, nhưng không giới hạn ở, mesalamin, osalazin và sulfasalazin. Các ví dụ về steroid gồm, nhưng không giới hạn ở, prednison, prednisolon, hydrocortison, budesonit, beclomethason, và fluticason. Các chất ức chế miễn dịch toàn thân hữu ích để điều trị các rối loạn viêm gồm, nhưng không giới hạn ở cyclosporin, azathioprin, methotrexat, 6-mercaptopurin, và tacrolimus. Ngoài ra, các kháng thể kháng TNF α , gồm, nhưng không giới hạn ở, infliximab, adalimumab, golimumab, và certolizumab, có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp. Các hợp chất hữu ích hoạt động theo các cơ chế khác bao gồm các kháng thể kháng VLA-4, như natalizumab, kháng thể kháng integrin $\alpha 4\beta 7$, như vedolizumab, các chất kháng khuẩn, như rifaximin, và thuốc chống bệnh ỉa chảy, như loperamid. (Mozaffari et al. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2014**, *14*, 583-600; Danese, *Gut*, **2012**, *61*, 918-932; Lam et al., *Immunotherapy*, **2014**, *6*, 963-971.)

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp trị liệu để sử dụng trong điều trị các rối loạn viêm dạ dày-ruột, hỗn hợp này chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác hữu ích để điều trị các rối loạn viêm dạ dày-ruột. Ví dụ, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất được chọn từ trong số aminosalixylat, steroid, các chất ức chế miễn dịch toàn thân, các kháng thể kháng TNF α , kháng thể kháng VLA-4, kháng thể kháng integrin $\alpha 4\beta 7$, các chất kháng khuẩn, và các thuốc chống bệnh ỉa chảy. (Các) chất thứ hai, được bao gồm, với lượng cho tác dụng điều trị bệnh, nghĩa là với lượng mà tạo ra tác dụng có lợi ích trị liệu khi được sử dụng đồng thời với hợp chất theo sáng chế.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác hữu ích để điều trị các rối loạn viêm dạ dày-ruột.

Khi được sử dụng trong liệu pháp kết hợp, các chất này có thể được bào chế trong một dược phẩm duy nhất, như được mô tả ở trên, các chất này có thể được cấp

trong các dược phẩm riêng biệt được sử dụng đồng thời hoặc ở các thời điểm riêng rẽ, bằng các đường dùng giống hoặc khác nhau. Khi được sử dụng riêng rẽ, các chất này được dùng đủ và đúng lúc để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn. Các dược phẩm này có thể được bao gói riêng rẽ hoặc có thể được bao gói cùng nhau dưới dạng bộ kit. Hai hoặc nhiều chất điều trị bệnh trong bộ kit có thể được dùng bằng các đường dùng giống hoặc khác nhau.

Các hợp chất theo sáng chế đã được chứng minh là các chất ức chế hiệu quả của các enzym JAK1, JAK2, JAK3, và TYK2 trong các thử nghiệm gắn kết enzym và có hoạt tính chức năng hiệu quả mà không có tính gây độc tế bào trong các thử nghiệm tế bào, như được mô tả trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sinh học và tổng hợp sau đây được đưa ra để minh họa cho sáng chế, và không được hiểu theo bất kỳ cách nào làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ dưới đây, các từ viết tắt sau đây có nghĩa sau đây trừ khi có quy định khác. Các từ viết tắt không được định nghĩa dưới đây sẽ có nghĩa được chấp nhận chung.

ACN	=	axetonitril
DCM	=	diclometan
DIPEA	=	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMF	=	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	=	dimetyl sulfoxit
EtOAc	=	etyl axetat
H	=	giờ
HATU	=	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronihexaflophosphat
min	=	phút
NMP	=	<i>N</i> -metyl-2-pyrolidon
Pd(dppf)Cl ₂	=	diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen)dipaladi(II)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	=	tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0)
PdXPhos	=	clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II)
RT	=	nhiệt độ trong phòng
Selectfluor	=	1-clometyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan bis(tetrafluoroborat)
TEA	=	triethylamin
TFA	=	axit trifluoroacetic
THF	=	tetrahydrofuran
bis(pinacolato)diboron	=	4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl]
Xantphos	=	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
Xphos	=	dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Các chất phản ứng và dung môi được mua từ các nhà cung cấp thương mại (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Quá trình diễn biến của các hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography - TLC), phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao phân tích (HPLC phân tích), và phương pháp khối phổ. Hỗn hợp phản ứng được tạo thành như được mô tả cụ thể trong mỗi phản ứng; thông thường chúng được tinh chế bằng các phương pháp chiết và tinh chế khác như phương pháp kết tinh phụ thuộc dung môi và nhiệt độ, và phương pháp kết tủa. Ngoài ra, hỗn hợp phản ứng thường được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột hoặc bằng phương pháp HPLC điều chế, thường sử dụng các cột nạp C18 hoặc BDS và dung môi rửa giải thông thường. Các điều kiện HPLC điều chế thông thường được mô tả dưới đây.

Việc đặc trưng hóa các sản phẩm phản ứng thường được tiến hành bằng phép đo phổ khối và phổ ^1H -NMR. Đối với phép phân tích NMR, các mẫu được hòa tan trong dung môi được đơteri hóa (như CD_3OD , CDCl_3 , hoặc d_6 -DMSO), và phổ ^1H -NMR được thu bằng thiết bị Varian Gemini 2000 (400 MHz) trong các điều kiện quan sát tiêu chuẩn. Việc nhận biết khối phổ của các hợp chất được tiến hành bằng

phương pháp ion hóa phun điện tử (ESMS) bằng thiết bị Applied Biosystems (Foster City, CA) mô hình API 150 EX hoặc thiết bị Waters (Milford, MA) 3100, được kết hợp với các hệ thống tự tinh chế.

Các điều kiện HPLC điều chế

Phương pháp 1

Cột:	C18, 5 μ m 21,2 x 150 mm hoặc C18, 5 μ m 21 x 250 mm hoặc C14 5 μ m 21x150 mm
Nhiệt độ cột:	Nhiệt độ trong phòng
Tốc độ dòng chảy:	20,0 mL/phút
Pha động:	A = Nước + TFA 0,05% B = ACN + TFA 0,05%,
Thể tích phun:	(100-1500 μ L)

Bước sóng phát hiện: 214 nm

Các hợp chất thô được hòa tan trong nước: axit axetic tỷ lệ 1:1 với lượng khoảng 50 mg/mL. Tiến hành thử nghiệm ở quy mô phân tích 4 phút bằng cách sử dụng cột C18 2,1 x 50 mm sau đó tiến hành ở quy mô điều chế 15 hoặc 20 phút bằng cách sử dụng kỹ thuật phun 100 μ L với gradien dựa trên % lưu giữ B khi tiến hành thử nghiệm ở quy mô phân tích. Các gradien chiết là phụ thuộc vào mẫu. Các mẫu có các tạp chất trong đường truyền khép kín được kiểm tra bằng cột C18 21 x 250 mm và/hoặc cột C14 21 x 150 mm để tách tốt nhất. Các phần cất chứa sản phẩm mong muốn được nhận biết bằng phương pháp phân tích phổ khối.

Các điều kiện HPLC điều chế

Phương pháp 2

Cột:	Synergi 200 x 50 mm 10 μ m
Nhiệt độ cột:	Nhiệt độ trong phòng
Tốc độ dòng chảy:	80 mL/phút
Pha động:	A = Nước + TFA 0,1%

B = ACN

Thể tích phun: 8 mL
 Bước sóng phát hiện: 220 nm và 254 nm
 Gradient: từ 25% đến 45% B

Các điều kiện HPLC phân tích

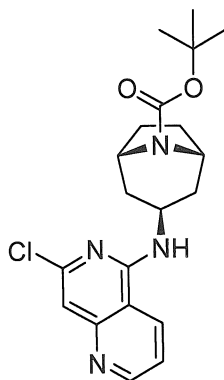
Phương pháp 3

Cột: LUNA C18 (2), 150 x 4,60 mm, 3 μ m
 Nhiệt độ cột: 37°C
 Tốc độ dòng chảy: 1,0 mL/phút
 Thể tích phun: 5 μ L
 Chuẩn bị mẫu: Hòa tan trong 1:1 ACN:nước
 Pha động: A = Nước:ACN:TFA (98:2:0,05)
 B = Nước:ACN:TFA (2:98:0,05)

Bước sóng phát hiện: 254 nm

Gradient: tổng cộng 30 phút (thời gian (phút)/% B): 0/2, 10/20, 24/90,
 26/90, 27/2, 30/2

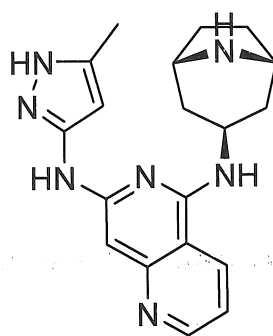
Quy trình điều chế 1: *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



5,7-diclo-1,6-naphtyridin, (289,1 mg, 1,45 mmol), *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (362 mg, 1,60 mmol), DIPEA (0,76 mL, 4,36 mmol), và DMSO (7,26 mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Lọ nhỏ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C và được khuấy

trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các phần cất hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra dầu màu nâu, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (cột 24 g; 0-80% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (455,2 mg, hiệu suất 69%; độ tinh khiết 85%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{25}ClN_4O_2$ 389,17, 391,16, trên thực tế 391,5.

Quy trình điều chế 2: N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



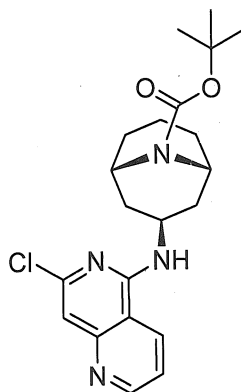
(a) *tert*-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((1-((*tert*-butoxycarbonyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

tert-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-clo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (474,6 mg, 1,22 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (289 mg, 1,46 mmol), clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2'-4'-6'-tri- (58 mg, 0,073 mmol), và xezi cacbonat (517 mg, 1,59 mmol) được bổ sung vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Lọ nhỏ này được bịt kín bằng vách cao su và khí quyển được làm sạch bằng khí nitơ. Dioxan (6,10 mL) sau đó được bổ sung thông qua ống tiêm, và vách được thay thế nhanh bằng nắp màu trắng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong thời gian 26 giờ và được làm mát đến RT. Hỗn dịch này được pha loãng với nước và nước muối và được chiết bằng EtOAc (4 x 20 mL). Các phần cất hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra chất rắn sủi bọt màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{29}H_{39}N_7O_4$ 550,31, trên thực tế 550,8.

(b) N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin

Bổ sung DCM (3,05 mL) vào sản phẩm trong bước trước đó (671 mg, 1,22 mmol) sau đó bổ sung TFA (3,05 mL) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 4 giờ và được cô để tạo ra dầu đặc, màu đỏ. Dầu thô được hòa tan trong dung dịch 15% của axit axetic trong nước chứa 0,1 mL ACN (10 mL) và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra muối di-TFA của sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu đỏ/màu cam (705 mg, hiệu suất 73%; độ tinh khiết 97%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{19}H_{23}N_7$ 350,20, trên thực tế 350,5.

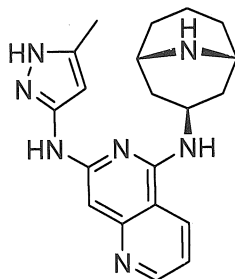
Quy trình điều chế 3: *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



Bổ sung 5,7-diclo-1,6-naphtyridin, (510 mg, 2,56 mmol), *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-9-azabixclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (677 mg, 2,82 mmol), DIPEA (1,34 mL, 7,69 mmol), và DMSO (8,54 mL) vào lọ nhỏ dung tích 40 mL. Lọ nhỏ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và nước muối và được chiết bằng EtOAc (4 x 30 mL). Các phần cất hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu được hòa tan với lượng tối thiểu của DCM và được hấp thụ trên Celite®, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (cột 40g; EtOAc 0-100% trong hexan) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (901,6 mg,

hiệu suất 86%; độ tinh khiết 99%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{21}H_{27}ClN_4O_2$ 403,18, trên thực tế 403,3.

Quy trình điều chế 4: N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



(a) *tert*-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat

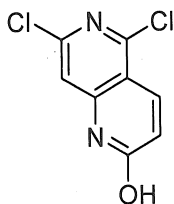
Bổ sung sản phẩm trong quy trình điều chế 3 (876,4 mg, 2,18 mmol), sản phẩm cộng *tert*-butyl 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (515 mg, 2,61 mmol), clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2'-4'-6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoethyl)phenyl]paladi(II) methyl *tert*-butylete (104 mg, 0,131 mmol), và xezi cacbonat (921 mg, 2,83 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 mL. Bình thót cổ này được bịt kín bằng vách cao su và khí quyển được làm sạch bằng khí nitơ. Dioxan (21,75 mL) được bổ sung vào thông qua ống tiêm. Bình ngưng có bình cầu nitơ được gắn vào được bổ sung vào bình thót cổ, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến RT, được pha loãng với nước muối, và được chiết bằng EtOAc (4 x 30 mL). Các phần cất hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô để tạo ra chất rắn màu nâu thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(b) N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin

Bổ sung DCM (5,44 mL) và TFA (5,44 mL) vào sản phẩm trong bước trước đó (1,226 g, 2,175 mmol). Bình thót cổ đã được đầy bằng vách cao su được chọc thủng bằng một cái kim. Dung dịch này được khuấy ở RT trong thời gian 4 giờ và

được cô để tạo ra dầu màu đỏ thẫm. Nguyên liệu thô được hòa tan trong nước:axit axetic:dung dịch axetonitril 3:1:0,25 (18 mL), được lọc, và được tinh chế theo hai mẻ bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra muối 2TFA của sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu đỏ (991,1 mg, hiệu suất 75%; độ tinh khiết 97%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{25}N_7$ 364,22, trên thực tế 364,1.

Quy trình điều chế 5: 5,7-diclo-1,6-naphtyridin-2-ol



(a) *N*-(2,6-diclopyridin-4-yl)pivalamit

Bổ sung pivaloyl clorua (118,0 g, 982 mmol) vào hỗn hợp chứa 2,6-diclopyridin-4-amin (80,0 g, 491 mmol) và TEA (99,8 g, 982 mmol) trong DCM (800 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 13 giờ, được lọc, và được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, cô trong chân không, và sau đó được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ DCM để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (90 g, hiệu suất 70%).

(b) *N*-(2,6-diclo-3-formylpyridin-4-yl)pivalamit

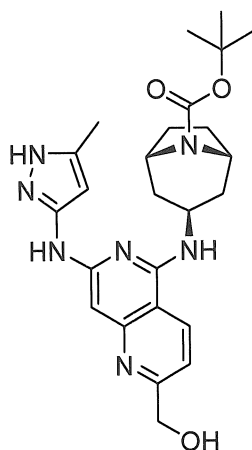
Bổ sung *tert*-butyl lithi (224 mL, 291,3 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (24,0 g, 97,1 mmol) trong THF (250 mL) ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,5 giờ. DMF (22,7 g, 291,3 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 giờ và HCl 6M được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Các sản phẩm của ba phản ứng giống nhau được kết hợp để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (36 g, hiệu suất 45%).

(c) *tert*-butyl 3-(2,6-diclo-4-pivalamidopyridin-3-yl)-3-hydroxypropanoat

Diisopropylamin (17,2 g, 170,8 mmol) được hòa tan trong THF (100 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C , và sau đó *n*-butyl lithi (68,3 mL, 170,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 0,5 giờ và sau đó *tert*-butyl axetat (19,8 g, 170,8 mmol) đã được hòa tan trong THF (100 mL) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 0,5 giờ và sau đó sản phẩm trong bước trước đó (18 g, 65,7 mmol) đã được hòa tan trong THF (150 mL) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,0 giờ. Amoni clorua trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 800 mL). Lớp hữu cơ được làm khô và được bay hơi và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Sản phẩm của hai phản ứng giống nhau được kết hợp để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (58 g).

(d) 5,7-diclo-1,6-naphtyridin-2-ol

HCl trong nước (400 mL) được bổ sung vào *tert*-butyl 3-(2,6-diclo-4-pivalamidopyridin-3-yl)-3-hydroxypropanoat (64 g, 164 mmol) đã được hòa tan trong dioxan (400 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (33 g, hiệu suất 94%). Quy trình điều chế 6: *tert*-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((2-(hydroxymetyl)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



(a) *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-chloro-2-hydroxy-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung DIPEA (8,4 g, 65,0 mmol) vào hỗn hợp chứa 5,7-dicloro-1,6-naphthyridin-2-ol (7,0 g, 32,5 mmol) và *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (8,1 g, 35,8 mmol) trong DMSO (70 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 8 giờ, được đổ vào nước, được lọc, và rửa bằng EtOAc (200 mL) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (10 g, hiệu suất 75%).

(b) *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-chloro-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa *N*-phenyl-*bis*(triflometansulfonimit) (17,0 g, 48 mmol) trong DMF (100 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (10 g, 24 mmol) và xezi cacbonat (15,6 g, 48 mmol) trong DMF (100 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Nước (200 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (400 mL), được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat, và được cô để tạo ra hợp chất trung gian thô nêu ở đề mục này (14 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(c) Metyl 5-(((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-clo-1,6-naphtyridin-2-carboxylat

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (2,0 g, 2,6 mmol) và TEA (5,3 g, 52 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (14 g, 26 mmol) trong MeOH (280 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ trong điều kiện khí CO (344737,86 Pa (50 psi)). Hỗn hợp phản ứng được lọc, được lọc bằng nước (100 mL), được chiết bằng EtOAc (300 mL), được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (8,0 g, hiệu suất 70%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₂H₂₇ClN₄O₄ 447,17 được tìm thấy 447,1.

(d) Metyl 7-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-5-(((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-2-carboxylat

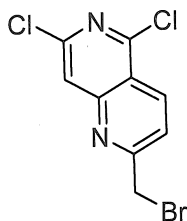
Bổ sung PdXPhos (2,8 g, 3,56 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (8,0 g, 17,8 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (4,5 g, 21,5 mmol) và xezi cacbonat (7,1 g, 21,5 mmol) trong dioxan (80 mL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ, được pha loãng với EtOAc (150 mL), được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được cô, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (3,0 g, hiệu suất 72%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₃₁H₄₁N₇O₆ 608,31 được tìm thấy 608,3.

(e) *tert*-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((2-(hydroxymetyl)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (500 mg, 0,98 mmol) vào dung dịch chứa natri bohđrua (225 mg, 5,91 mmol) trong MeOH (565 mg, 17,6 mmol) và THF (10 mL) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Nước (15 mL) được bổ sung vào, sau đó bổ sung EtOAc (150 mL) vào. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được cô và được tinh chế bằng phương

pháp HPLC điều chế (phương pháp 2) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (840 mg, hiệu suất 46%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{33}N_7O_3$ 480,26 được tìm thấy 480,2.

Quy trình điều chế 7: 2-(Bromometyl)-5,7-diclo-1,6-naphtyridin



(a) Axit 2-(2-etoxy-2-oxoetyl)-6-metylnicotinic

Bổ sung etyl axetoaxetat (69,8 g, 536 mmol) vào hỗn hợp chứa kali *tert*-butoxit (90,2 g, 804 mmol) trong rượu isopropylic (600 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 1 giờ, sau đó đồng axetat (4,8 g, 26,8 mmol) được bổ sung vào, sau đó là axit 2-clo-6-metylnicotinic (46,0 g, 268 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ, HCl loãng được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 2 và dung dịch được chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, và cô để tạo ra sản phẩm thô, được kết tinh lại bằng ete dầu mỏ:toluen tỷ lệ 5:1 để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu nâu (47 g, hiệu suất 79%).

(b) 2-metyl-1,6-naphtyridin-5,7(6*H*,8*H*)-dion

Bổ sung TEA (15,9 g, 158,2 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (25 g, 105,5 mmol) trong THF (250 mL). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C và etyl cloformat (17,2 g, 158,2 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở khoảng nhiệt độ từ -10 đến 5°C. Amoni hydroxit (200 mL) được bổ sung từng giọt vào ở khoảng nhiệt độ từ 0 đến 5°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở RT. Sản phẩm của hai phản ứng giống nhau được kết hợp và hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5 bằng HCl 3M, được cô trong điều kiện chân không, được khuấy trong thời gian 1 giờ ở khoảng nhiệt độ từ -10 đến 5°C, được lọc, và được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có

dạng chất rắn màu nâu (30 g chất rắn thô). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_9H_8N_2O_2$ 177,07, trên thực tế 177,1.

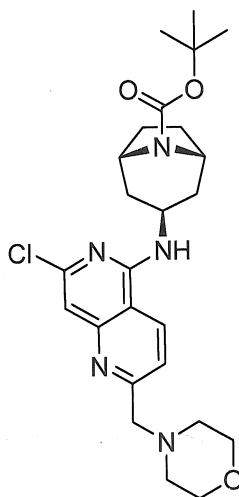
(c) 5,7-diclo-2-metyl-1,6-naphtyridin

Sản phẩm trong bước trước đó (10,0 g, 56,7 mmol) được hòa tan trong phosphoryl clorua (40 mL) và được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 160°C trong ống bít kín dung tích 100 mL. Phosphoryl clorua được loại bỏ bằng phương pháp chưng cất áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá/nước (400 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 400 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ (3,4 g, hiệu suất 28%).

(d) 2-(Bromometyl)-5,7-diclo-1,6-naphtyridin

Bổ sung *N*-bromosuccinimit (4,17 g, 23,4 mmol) và benzoyl peroxit (0,28 g, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa 5,7-diclo-2-metyl-1,6-naphtyridin (5,0 g, 23,4 mmol) trong cacbon tetrachlorua (100 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ và được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ (3,8 g, hiệu suất 55%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_9H_5BrCl_2N_2$ 290,90, trên thực tế 290,9.

Quy trình điều chế 8: *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-2-(morpholinometyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



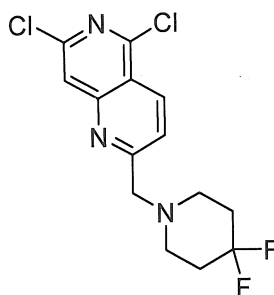
(a) 4-((5,7-diclo-1,6-naphtyridin-2-yl)metyl)morpholin

Bổ sung DIPEA (1,79 mL, 10,28 mmol) vào dung dịch chứa 2-(bromometyl)-5,7-diclo-1,6-naphtyridin (1,0 g, 3,43 mmol) trong ACN (34,3 mL), sau đó đến morpholin (0,31 mL, 3,60 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến RT qua đêm, được lọc qua đệm Celite®, được rửa bằng EtOAc. Các phần cất hữu cơ đã kết hợp được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra sản phẩm thô nêu ở đề mục này, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_2$ 298,04, trên thực tế 298,0.

(b) *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-2-(morpholinometyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

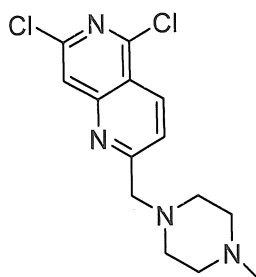
Bổ sung DIPEA (1,787 mL, 10,26 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (1020 mg, 3,42 mmol) và *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (774 mg, 3,42 mmol) trong DMSO (34,3 mL) ở RT. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 19 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu nâu (513 mg, hiệu suất 30,7%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{34}ClN_5O_3$ 488,24, trên thực tế 488,2.

Quy trình điều chế 9: 5,7-diclo-2-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)-1,6-naphtyridin



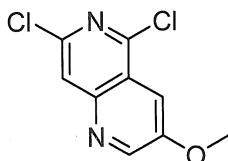
Tuân theo quy trình điều chế chung 8(a), thay thế 4,4-diflopiperidin bằng morpholin, thu được hợp chất trung gian nêu ở đề mục này. (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_3$ 332,05, trên thực tế 332,0.

Quy trình điều chế 10: 5,7-diclo-2-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1,6-naphtyridin



Tuân theo quy trình điều chế chung 8(a), thay thế 1-methylpiperazin bằng morpholin, thu được hợp chất trung gian nêu ở đề mục này. (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$ 311,08, trên thực tế 311,0.

Quy trình điều chế 11: 5,7-diclo-3-metoxi-1,6-naphtyridin



(a) 5,7-Diclo-3-iodo-1,6-naphtyridin

Hỗn hợp chứa 5,7-diclo-1,6-naphtyridin (4,0 g, 20 mmol) và *N*-iotsuxinimit (9,0 g, 37 mmol) trong axit axetic (100 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ:EtOAc tỷ lệ 20:1 để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (2,4 g, hiệu suất 37%).

(b) Axit (5,7-diclo-1,6-naphtyridin-3-yl)boronic

Bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,6 g) vào dung dịch chứa 5,7-diclo-3-iodo-1,6-naphtyridin (6,0 g, 18,5 mmol), bis(pinacolato)diboran (5,2 g, 20,4 mmol) và kali axetat (3,6 g, 37,0 mmol) trong dioxan (50 mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm và được lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng (6 g, sản phẩm thô).

(c) 5,7-Diclo-1,6-naphtyridin-3-ol

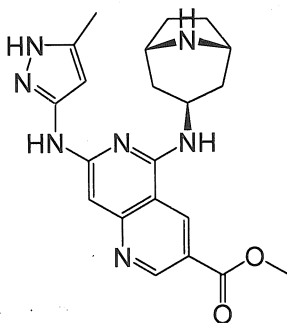
Sản phẩm trong bước trước đó (6 g, sản phẩm thô) được hòa tan trong DCM (20 mL), và hydro peroxit (6 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở RT qua đêm và sau đó dung dịch chứa natri thiosulfat trong nước (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM; lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô, để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (6,0 g, sản phẩm thô).

(d) 5,7-Diclo-3-metoxi-1,6-naphtyridin

Bổ sung metyliodua (14,4 g, 101 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (6,0 g, 27,9 mmol) và kali cacbonat (30,6 g, 83,7 mmol) trong DMF (50 mL) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 2 giờ, được lọc bằng nước (50 mL), được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL), được rửa bằng nước muối (2 x 30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong điều kiện chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (3,0 g, hiệu suất 46%).

Quy trình điều chế 12: Metyl 5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-3-carboxylat



(a) *tert*-Butyl(1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-3-iodo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Dung dịch chứa 5,7-diclo-3-iodo-1,6-naphtyridin (7,0 g, 21,6 mol), DIPEA (5,6 g, 43,2 mmol) và *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (5,8 g, 25,9 mmol) đã được hòa tan trong NMP (70 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (được rửa giải bằng EtOAc:ete dầu mỏ từ 0 đến 20%) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (10,2 g, hiệu suất 91,8%).

(b) Metyl 5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-clo-1,6-naphtyridin-3-carboxylat

Sản phẩm trong bước trước đó (10,1 g, 19,7 mmol), PdCl₂(dppf) (2,87 g, 3,94 mmol) và TEA (5,97 g, 59,2 mmol) được hòa tan trong metanol (200 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện khí CO trong thời gian 4 giờ, được lọc, và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (được rửa giải bằng EtOAc:ete dầu mỏ từ 0 đến 25%) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (7,5 g, hiệu suất 85,6%).

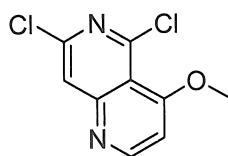
(c) Metyl 5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-3-carboxylat

Sản phẩm trong bước trước đó (6,6 g, 14,8 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (3,5 g, 17,7 mmol), xezi cacbonat (9,61 g, 29,6 mmol) và Pd Xphos (2,32 g, 2,95 mmol) được hòa tan trong dioxan (130 mL) và được làm sạch bằng khí nito. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ. Sản phẩm này được kết hợp với sản phẩm của phản ứng tương tự, được chiết bằng EtOAc (600 mL) và được rửa bằng nước muối (3 x 300 mL). Lốp hữu cơ được làm bay hơi. Cặn được kết tinh để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (5 g, hiệu suất 58%) và 2 g sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 2).

(d) Metyl 5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-3-carboxylat

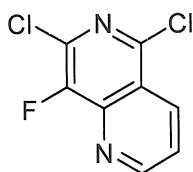
Sản phẩm trong bước trước đó (5,5 g, 10,85 mmol) được hòa tan trong HCl - metanol (50 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 4 giờ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra muối 2HCl của hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu cam (5,2 g, hiệu suất 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₁H₂₅N₇O₂ 408,21, trên thực tế 408,1.

Quy trình điều chế 13: 5,7-Diclo-4-metoxi-1,6-naphtyridin



Hỗn hợp chứa 5,7-diclo-1,6-naphtyridin-4-ol (7 g, 32,6 mmol), metyliodua (41,22 g, 290,4 mmol) và bạc cacbonat (17,9 g, 65,2 mmol) trong toluen (140 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (2,1 g, hiệu suất 28,1%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_9H_6Cl_2N_2O$ 228,99, 230,98, trên thực tế 229,1, 230,0.

Quy trình điều chế 14: 5,7-diclo-8-flo-1,6-naphtyridin



(a) 2,6-diclo-3-flopyridin-4-amin

Bổ sung SelectFluor (7,8 g, 22,1 mmol) vào hỗn hợp chứa 2,6-diclopyridin-4-amin (3,0 g, 18,4 mmol) trong DMF (30 mL) và ACN (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 0,5 giờ, được cô, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 2) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (1,5 g, hiệu suất 45%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_5H_3Cl_2FN_2$ 180,97 trên thực tế 180,9.

(b) N-(2,6-diclo-3-flopyridin-4-yl)pivalamit

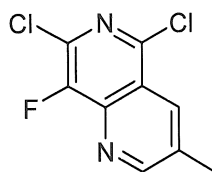
Bổ sung natri hydrua (662 mg, 16,57 mmol) và pivaloyl clorua (1,12 mL, 9,12 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (1,5 g, 8,29 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2 giờ, được lọc bằng nước, được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL), được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu trắng (2,0 g, hiệu suất 90%).

(c) 5,7-diclo-8-flo-1,6-naphtyridin

Bổ sung dung dịch chứa *n*-butyl lithi (2,5 M, 7,5 mL, 18,9 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (2,0 g, 7,55) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ -70°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ -10°C. Dung dịch chứa (*E*)-3-(dimethylamino)acrylaldehyt (1,12 g, 11,3 mmol) trong THF

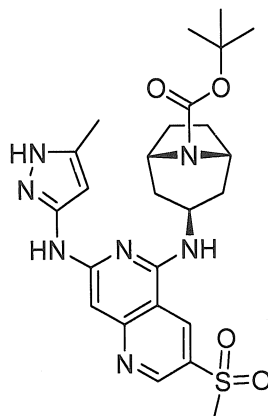
(5 mL) được bổ sung trong thời gian trên 15 phút ở nhiệt độ -70°C , hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong thời gian 20 phút, HCl (5 M, 12 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $\sim 65^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=9 với Na_2CO_3 trong nước, được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL), được làm khô, và cô để tạo ra cặn có dạng dầu màu nâu, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (được rửa giải bằng EtOAc từ 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu vàng nhẹ (1,0 g, hiệu suất 99%). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_8\text{H}_3\text{Cl}_2\text{FN}_2$ 216,97, 218,96, trên thực tế 217,0, 219,0.

Quy trình điều chế 15: 5,7-diclo-8-flo-3-metyl-1,6-naphtyridin



Tuân theo quy trình điều chế chung 14 (c), thay thế (E)-3-(dimethylamino)-2-methylacrylaldehyt bằng (E)-3-(dimethylamino)acrylaldehyt, thu được hợp chất trung gian nêu ở đề mục này. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{FN}_2$ 230,98, 232,98, trên thực tế 231,0, 233,0.

Quy trình điều chế 16: *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-3-(metylsulfonyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



(a) *tert*-Butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-3-(metylthio)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl(1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-*clo*-3-iodo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (6,5 g, 12,6 mmol), natri thiometoxit (3,0 g, 42,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,26 mmol), và Xantphos (728 mg, 1,26 mmol) trong nước:toluen tỷ lệ 3:70 (73 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 12 giờ và được cô trong điều kiện chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc:ete dầu mỏ tỷ lệ 1:3) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (5 g, hiệu suất 90%).

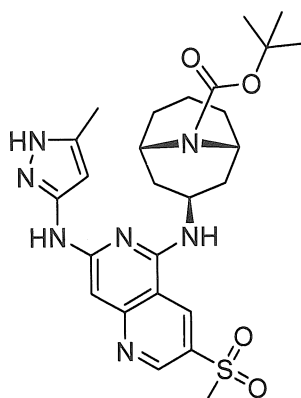
(b) *tert*-Butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-*clo*-3-(metylsulfonyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung axit *meta*-cloperxoybenzoic (5,2 g, 30 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm trong bước trước đó (4,5 g, 10 mmol) trong DCM (1000 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, được rửa bằng NaOH 10% (3 x 200 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, và được lọc. Phần lọc được cô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (4,2 g, hiệu suất 90%).

(c) *tert*-Butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-3-(metylsulfonyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

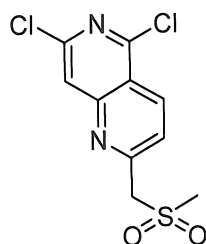
Hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (4,2 g, 9,0 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (2,7 g, 13,5 mmol), PdXphos (1,4 g, 1,8 mmol), và xezi cacbonat (5,9 g, 18,0 mmol) trong dioxan (120 mL) được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ, và được cô trong điều kiện chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (metanol:DCM tỷ lệ 1:50) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (4,0 g, hiệu suất 85%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₅H₃₃N₇O₄S 528,23, trên thực tế 528,1.

Quy trình điều chế 17: *tert*-Butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-3-(metylsulfonyl)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



Tuân theo quy trình điều chế chung 16, thay thế *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-3-iodo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat bằng *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-3-iodo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat trong bước (a), hợp chất trung gian nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng chất rắn màu vàng. (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₆H₃₅N₇O₄S 542,25, trên thực tế 542,1

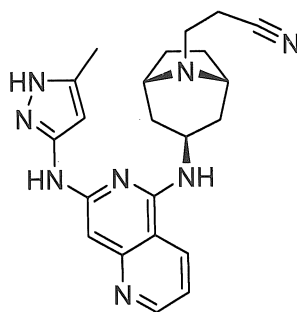
Quy trình điều chế 18: 5,7-diclo-2-((metylsulfonyl)metyl)-1,6-naphtyridin



Bổ sung 2-(bromometyl)-5,7-diclo-1,6-naphtyridin (307 mg, 1,052 mmol), natri metansulfinat 85% (107 mg, 1,052 mmol), và DMF (5,26 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Lọ nhỏ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C và được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, được làm mát đến nhiệt độ RT, và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay. Dung dịch này được lọc bằng nước; kết tủa màu trắng được tạo ra, được loại bỏ bằng cách lọc, và được rửa bằng nước và hexan để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu nâu vàng

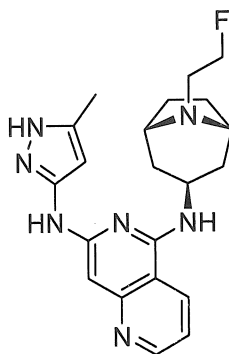
(259 mg, hiệu suất 85%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{10}H_8Cl_2N_2O_2S$ 290,97, trên thực tế 290,9.

Ví dụ 1: 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril



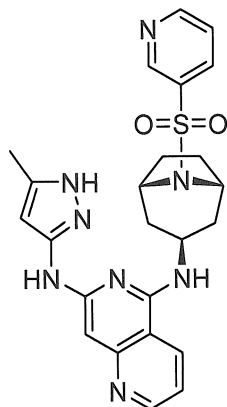
Bổ sung N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin, 2TFA (462,4 mg, 0,80 mmol), metanol (4 mL), và DIPEA (0,70 mL, 4,00 mmol) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong thời gian 5 phút, và sau đó acrylonitril (0,058 mL, 0,88 mmol, 100 mL) được bổ sung vào từ từ. Lọ nhỏ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 20 giờ, được cô, được hòa tan trong dung dịch 15% chứa axit axetic trong nước, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1). Các phần cắt được kết hợp, được làm khô lạnh, được hòa tan trong axit axetic 15% trong nước, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo. Các phần cắt được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ sáng (505 mg, hiệu suất 52%; độ tinh khiết 98%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{22}H_{26}N_8$ 403,23, trên thực tế 403,7.

Ví dụ 2: N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(2-floetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



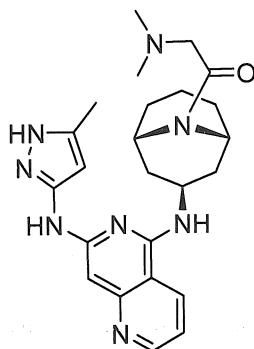
Bổ sung N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(2-floetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin, 2 HCl (5,027 g, 11,90 mmol), kali cacbonat (9,87 g, 71,4 mmol), và DMF (59,5 mL) vào bình thót cổ dung tích 250 mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 10 phút và sau đó 1-bromo-2-floetan (1,064 mL, 14,28 mmol) được bổ sung vào một phần. Bình thót cổ được lắp khít với bình ngưng không khí và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C và được khuấy qua đêm. Một phần khác của 1-bromo-2-floetan được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và được khuấy trong thời gian 24 giờ. Một phần khác của 1-bromo-2-floetan được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn dịch được chia thành bốn lọ nhỏ và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra sản phẩm thô có dạng chất rắn màu đỏ. Nguyên liệu trong mỗi lọ nhỏ được hòa tan trong nước:axit axetic ~1:1, được lọc, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (tổng cộng 2,31 g, hiệu suất 48%, độ tinh khiết 97%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{21}H_{26}FN_7$ 396,22, trên thực tế 396,2.

Ví dụ 3: *N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(pyridin-3-ylsulfonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-di-amin



Hỗn hợp chứa DIPEA (0,815 mL, 4,66 mmol) và *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin, 1TFA (300 mg, 0,78 mmol) trong DMF (6 mL) được làm mát đến nhiệt độ 0°C và sau đó pyridin-3-sulfonyl clorua (0,093 mL, 0,39 mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong thời gian 20 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và cặn thô được hòa tan trong axit axetic:nước tỷ lệ 1:1 (1 mL) và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu cam (156,5 mg, hiệu suất 33%) (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₄H₂₆N₈O₂S 491,19, trên thực tế 491.

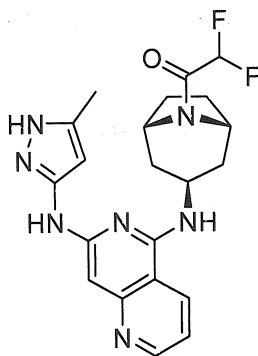
Ví dụ 4: 2-(Dimethylamino)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl)etan-1-on



Bổ sung dimethylglyxin hydroclorua (31 mg, 0,22 mmol), HATU (85 mg, 0,22 mmol), và DMF (1 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 15 phút, sau đó bổ sung *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-9-

azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2TFA (120 mg, 0,20 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 30 phút và sau đó DIPEA (0,18 mL, 1,01 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 2 ngày, và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra dầu màu nâu sẫm đặc. Dầu thô được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 2:1, được lọc, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo. Các phần cắt được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra muối 2TFA của hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ (23 mg, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₄H₃₂N₈O 449,27, trên thực tế 449,2.

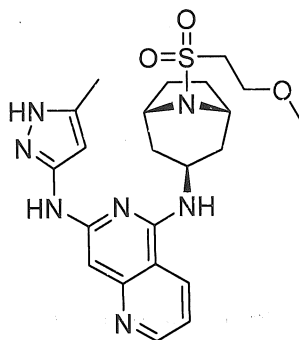
Ví dụ 5: 2,2-diflo-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)etan-1-on



Bổ sung axit difloaxit axetic (0,026 mL, 0,42 mmol), HATU (159 mg, 0,42 mmol), và DMF (1,91 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 10 phút, sau đó *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin, 2 TFA (220 mg, 0,38 mmol) được bổ sung vào một phần. Dung dịch màu đỏ tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 20 phút, và DIPEA (0,33 mL, 1,91 mmol) được bổ sung vào. Lọ nhỏ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm, và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay tạo ra dầu đặc màu đỏ. Dầu thô được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ ~3:1, được lọc, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn có dạng chất rắn màu đỏ. Các phần cắt được kết hợp, được hòa tan trong

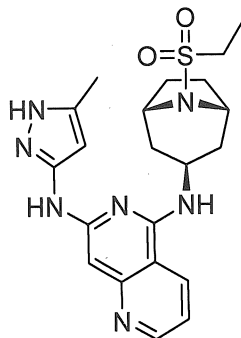
nước:axit axetic tỷ lệ 2:1 và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra muối 1TFA của sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu đỏ (77 mg, hiệu suất 36%; độ tinh khiết 96%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{21}H_{23}F_2N_7O$ 428,19, trên thực tế 428,1.

Ví dụ 6: N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-8-((2-metoxyletyl)sulfonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



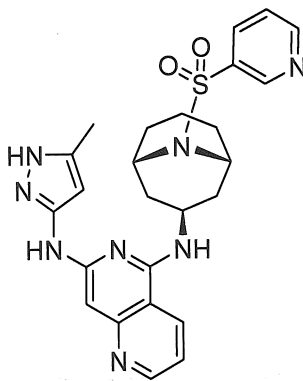
Bổ sung N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin, 2TFA (30 mg, 0,052 mmol), DIPEA (0,045 mL, 0,26 mmol), và DMF (1,15 mL) vào lọ nhỏ dung tích 4 mL. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa 2-metoxyletylsulfonyl clorua (12 mg, 0,078 mmol) trong DMF (1,15 mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng lạnh. Lọ nhỏ chứa sulfonyl clorua được rửa bằng DMF (1,15 mL) và dung dịch rửa được bổ sung vào lọ nhỏ chứa dung dịch phản ứng này, được đậy nắp và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, được làm ấm đến RT, và được khuấy trong thời gian 6 giờ. Dung dịch được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra dầu màu đỏ mà được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 3:1, được lọc, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (12,3 mg, độ tinh khiết 100%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{22}H_{29}N_7O_3S$ 472,21, trên thực tế 472,2.

Ví dụ 7: N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(ethylsulfonyl)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Tuân theo quy trình trong Ví dụ 6, sử dụng ethylsulfonyl clorua (0,007 mL, 0,078 mmol) thay cho 2-metoxi-1-etansulfonyl clorua, muối 1 TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, độ tinh khiết 100%) được điều chế ra. (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{21}H_{27}N_7O_2S$ 442,20, trên thực tế 442,2.

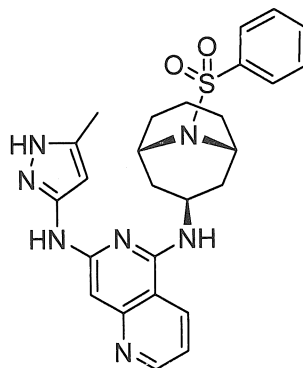
Ví dụ 8: N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)- 9-(pyridin-3-ylsulfonyl)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Hỗn hợp chứa N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2 HCl (43,6 mg, 0,10 mmol) và DIPEA (0,105 mL, 0,60 mmol) trong DMF (1 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và pyridin-3-sulfonyl clorua (17,8 mg, 0,10 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy qua đêm, được để ấm từ từ đến RT, được cô đến khô trong chân không, được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 2:1 (1,5 mL), ống tiêm được lọc (0,2 micron), và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối

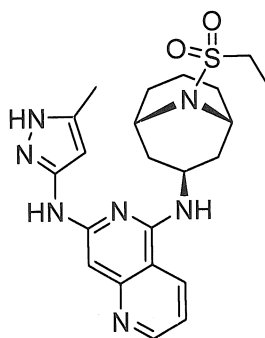
1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (24 mg, độ tinh khiết 94,4%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{28}N_8O_2S$ 505,21, trên thực tế 505,2.

Ví dụ 9: N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(phenylsulfonyl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Tuân theo quy trình chính xác trong Ví dụ 8, thay thế benzensulfonyl clorua (17,7 mg, 0,10 mmol) bằng pyridin-3-sulfonyl clorua (17,8 mg, 0,10 mmol), thu được muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, độ tinh khiết 94,4%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{28}N_8O_2S$ 504,21, trên thực tế 504,1.

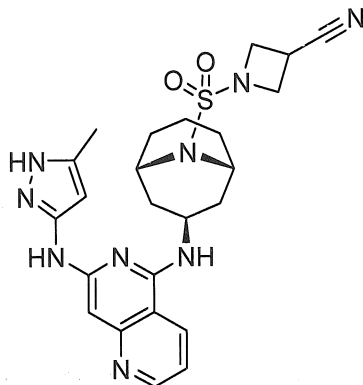
Ví dụ 10: N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-(ethylsulfonyl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Bổ sung N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2TFA (100 mg, 0,17 mmol), DIPEA (0,148 mL, 0,85 mmol), và DMF (0,85 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa ethylsulfonyl clorua (26 mg, 0,20 mmol) trong DMF (0,85 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng lạnh. Lọ nhỏ chứa sulfonyl clorua được rửa bằng DMF (0,85 mL) và dung dịch rửa được bổ sung vào lọ nhỏ chứa dung dịch phản ứng, được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong

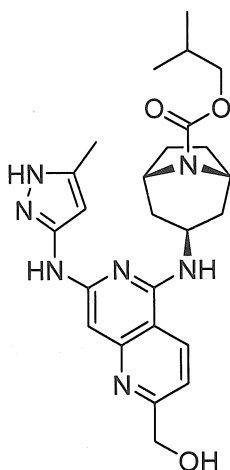
thời gian 15 phút, được làm ấm đến RT, và được khuấy trong thời gian 20 giờ. Dung dịch này được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra dầu màu đỏ thẫm được hòa tan trong hỗn hợp nước:axit axetic 3:1 (3 mL), được lọc, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, độ tinh khiết 93%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{22}H_{29}N_7O_2S$ 456,21, trên thực tế 456,1.

Ví dụ 11: 1-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril



Hỗn hợp chứa N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2HCl (58 mg, 0,067 mmol) và DIPEA (0,584 mL, 0,335 mmol) trong DMF (1 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và 3-xyano-1-azetidinsulfonyl clorua (24 mg, 0,067 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy qua đêm, được để ấm từ từ đến RT, được cô đến khô trong chân không, được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 1:1 (1,5 mL), ống tiêm được lọc (0,2 micron), và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (7,8 mg, độ tinh khiết 100%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{24}H_{29}N_9O_2S$ 508,22, trên thực tế 508,6.

Ví dụ 12: Isobutyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((2-(hydroxymetyl)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



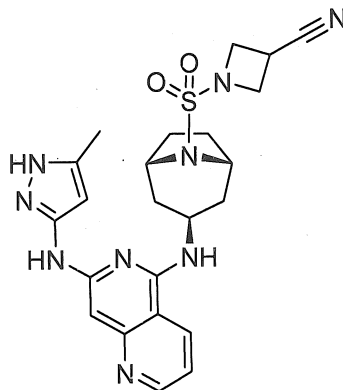
(a) (5-(((1*R*,3*S*,5*S*)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-2-yl)metanol

Bổ sung *tert*-butyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((2-(hydroxymethyl)-7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (146,6 mg, 0,31 mmol), HCl 4M trong dioxan (1,53 mL, 6,11 mmol), và dioxan (1,53 mL) vào lọ nhỏ dung tích 40 mL. Lọ nhỏ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 6 giờ, được đông băng ở nhiệt độ -78°C và được làm khô lạnh để tạo ra muối 2HCl của hợp chất trung gian nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu nâu vàng được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₀H₂₅N₇O 380,21, trên thực tế 380,1.

(b) Isobutyl (1*R*,3*S*,5*S*)-3-((2-(hydroxymethyl)-7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabixcyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

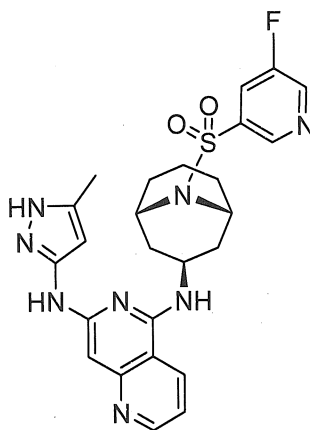
Bổ sung DMF (1,53 mL), và DIPEA (0,32 mL, 1,83 mmol) vào sản phẩm trong bước trước đó (138 mg, 0,31 mmol)). Dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ 0°C và sau đó isobutyl cloroformat (0,04 mL, 0,31 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Lọ nhỏ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được làm ấm đến RT, được khuấy trong thời gian 1 giờ, và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra chất rắn màu đỏ. Chất rắn được hòa tan trong axit axetic:nước tỷ lệ 2:1, được lọc, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ/màu cam (104,2 mg, hiệu suất 57%; độ tinh khiết 99%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₅H₃₃N₇O₃ 480,26, trên thực tế 480,2.

Ví dụ 13: 1-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril



Hỗn hợp chứa *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2TFA (77 mg, 0,067 mmol) và DIPEA (0,584 mL, 0,335 mmol) trong DMF (1 mL) được làm mát đến nhiệt độ 0°C và 3-xyano-1-azetidinsulfonyl clorua (24 mg, 0,067 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy qua đêm, được để ấm từ từ đến RT, được cô đến khô trong chân không, được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 1:1 (1,5 mL), ống tiêm được lọc (0,2 micron), và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (5,3 mg, độ tinh khiết 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₃H₂₇N₉O₂S 494,20, trên thực tế 494,6.

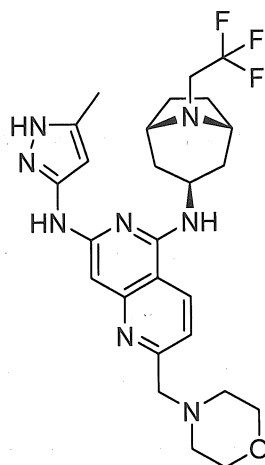
Ví dụ 14: *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-9-((5-flopyridin-3-yl)sulfonyl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Hỗn hợp chứa *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin 2 HCl (30,2 mg, 0,069 mmol) và

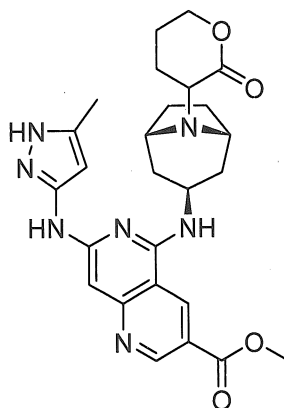
DIPEA (0,072 mL, 0,41 mmol) trong DMF (1 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và 5-flopyridin-3-sulfonyl clorua (13,5 mg, 0,069 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy qua đêm, được để ấm từ từ đến RT, được cô đến khô trong chân không, được hòa tan trong nước:axit axetic 2:1 (1,5 mL), ống tiêm được lọc (0,2 micron), và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra muối 1TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, độ tinh khiết 100%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{25}H_{27}FN_8O_2S$ 523,20, trên thực tế 523,2.

Ví dụ 15: N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(morpholinometyl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin



Bổ sung 2,2,2-trifloetyltriflometan-sulfonat (0,030 mL, 0,217 mmol) vào dung dịch chứa N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-(morpholinometyl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin (81 mg, 0,181 mmol) và DIPEA (0,126 mL, 0,722 mmol) trong DMF (3,62 mL) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 3 ngày, được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ (22,1 mg, hiệu suất 19%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{26}H_{33}F_3N_8O$ 531,27, trên thực tế 531,2.

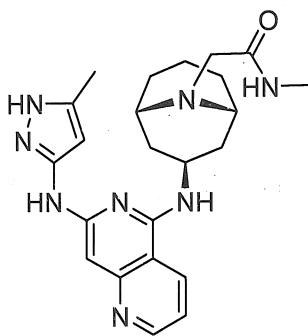
Ví dụ 16: Metyl 7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-3-carboxylat



Bổ sung tetraalkylamoni cacbonat, được liên kết polyme (0,231 mmol) và hỗn dịch vào dung dịch chứa methyl 5-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-3-carboxylat 2HCl trong metanol (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 30 phút, được lọc, và được cô để tạo ra hợp chất không dựa trên carboxylat.

Bổ sung 3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-on (0,042 mL, 0,46 mmol) và DCM (0,46 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -40°C, và DIPEA (0,161 mL, 0,92 mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung anhydrit của triflometansulfonic (0,080 mL, 0,47 mmol) vào. Lọ nhỏ được đậy nắp và được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 1 giờ. Sau thời gian 1 giờ, dung dịch chứa hợp chất không có gốc carboxylat (0,094 g, 0,23 mmol) đã được hòa tan trong DMF (200 µL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng lạnh. Lọ nhỏ được đậy nắp và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -40°C và được làm ấm từ từ đến RT trong thời gian trên 2 giờ, được khuấy ở RT trong những ngày cuối tuần, và được cô bằng kỹ thuật bay hơi kiểu quay để tạo ra dầu màu nâu đặc. Dầu thô được hòa tan trong nước:axit axetic tỷ lệ 1:1, được lọc, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng chất rắn màu đỏ sáng (45 mg, hiệu suất 27%; độ tinh khiết 100%). (*m/z*): [M+H]⁺ được tính cho C₂₆H₃₁N₇O₄ 506,24, trên thực tế 506,1.

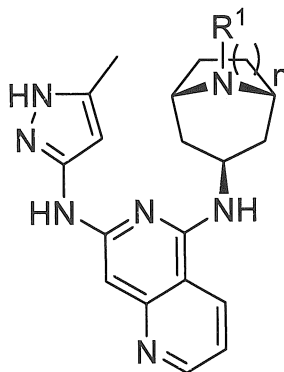
Ví dụ 17: *N*-methyl-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)axetamit



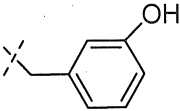
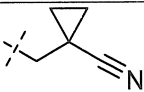
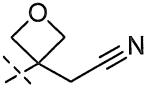
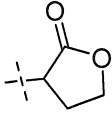
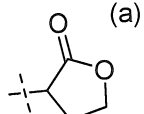
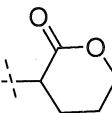
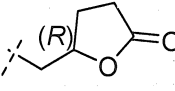
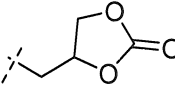
Dung dịch chứa N^5 -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-3-yl)- N^7 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphthyridin-5,7-diamin TFA (100 mg, 0,209 mmol), 2-bromo-*n*-metylxetamit (33,4 mg, 0,220 mmol), và DIPEA (146 μ L) trong DMF (2mL) được khuấy qua đêm, được cô, và được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (50 mg, hiệu suất 55%). (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{23}H_{30}N_8O$ 435,25, trên thực tế 435,6.

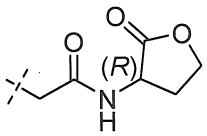
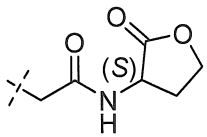
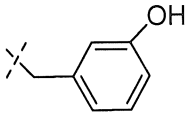
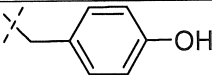
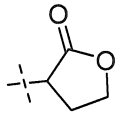
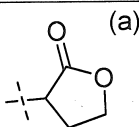
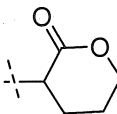
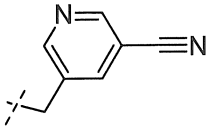
Các hợp chất nêu trong các bảng từ 1 đến 8 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp tương tự.

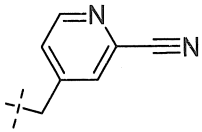
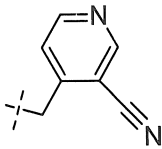
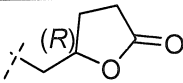
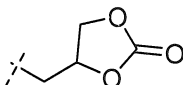
Bảng 1



Ví dụ số	<i>n</i>	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
1-1	1	-CH ₂ C(O)OCH ₃	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₂	422,22	422,2
1-2	1	-(CH ₂) ₂ C(O)OCH ₃	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
1-3	1	-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₃	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂	450,25	450,2
1-4	1	-CH ₂ C(O)O-iPr	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂	450,25	450,2
1-5	1	-CH ₂ C(O)O-tBu	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
1-6	1	-CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₈ O	407,22	407,2
1-7	1	-CH ₂ C(O)NHCH ₃	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O	421,24	421,1
1-8	1	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O	435,25	435,2
1-9	1	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇	410,24	410,2
1-10	1	-(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₇	446,22	446,2
1-11	1		C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₃	491,24	491,1
1-12	1		C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₃	491,24	492,2
1-13	1	-CH ₂ -iPr	C ₂₃ H ₃₁ N ₇	406,26	406,2
1-14	1	-CH ₂ CF ₃	C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₇	432,20	432,1
1-15	1	-(CH ₂) ₃ OCH ₃	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O	422,26	422,1
1-16	1	-CH ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₅ H ₂₈ N ₈	441,24	441,2
1-17	1	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₅ H ₂₈ N ₈	441,24	441,2

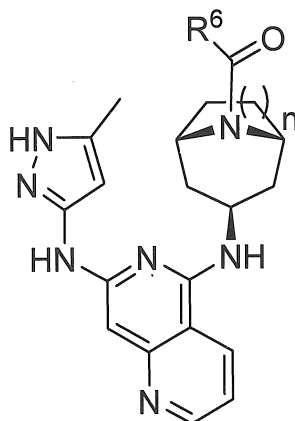
Ví dụ số	<i>n</i>	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
1-18	1		C ₂₆ H ₂₉ N ₇ O	456,24	456,3
1-19	1		C ₂₆ H ₂₉ N ₇ O	456,24	456,1
1-20	1	-CH ₂ -tetrahydropyran-4-yl	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O	448,27	448,2
1-21	1	-CH(CH ₃)CH ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈	417,24	417,2
1-22	1	-CH(C ₂ H ₅)CH ₂ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈	431,26	431,2
1-23	1	-CH ₂ CH(CH ₃)CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈	417,24	417,2
1-24	1		C ₂₄ H ₂₈ N ₈	429,24	429,2
1-25	1		C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O	445,24	445,1
1-26	1		C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₂	434,22	434,2
1-27	1		C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₂	434,22	434,2
1-28	1		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	448,24	448,2
1-29	1		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	448,24	448,2
1-30	1		C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₃	450,22	450,2
1-31	2	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈	417,24	417,2
1-32	2	-CH ₂ C(O)OCH ₃	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
1-33	2	-(CH ₂) ₂ C(O)OCH ₃	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂	450,25	450,2
1-34	2	-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₃	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
1-35	2	-CH ₂ C(O)O-iPr	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
1-36	2	-CH ₂ C(O)O-tBu	C ₂₆ H ₃₅ N ₇ O ₂	478,29	478,2

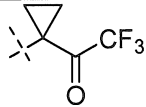
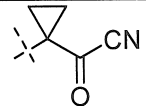
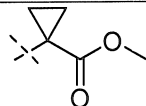
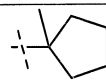
Ví dụ số	<i>n</i>	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
1-37	2	-CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O	421,24	421,2
1-38	2	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O	449,27	449,2
1-39	2	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇	410,24	410,2
1-40	2	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₃ H ₃₀ FN ₇	424,25	424,2
1-41	2		C ₂₆ H ₃₂ N ₈ O ₃	505,26	505,2
1-42	2		C ₂₆ H ₃₂ N ₈ O ₃	505,26	505,2
1-43	2	-CH ₂ -iPr	C ₂₄ H ₃₃ N ₇	420,28	420,2
1-44	2	-(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₇	460,24	460,2
1-45	2	-CH ₂ CF ₃	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₇	446,22	446,1
1-46	2	-(CH ₂) ₃ OCH ₃	C ₂₄ H ₃₃ N ₇ O	436,27	436,2
1-47	2	-CH ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈	455,26	455,2
1-48	2	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈	455,26	455,2
1-49	2		C ₂₇ H ₃₁ N ₇ O	470,26	470,1
1-50	2		C ₂₇ H ₃₁ N ₇ O	470,26	470,3
1-51	2		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	448,24	448,2
1-52	2		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	448,24	448,2
1-53	2		C ₂₅ H ₃₁ N ₇ O ₂	462,25	462,2
1-54	2		C ₂₇ H ₂₉ N ₉	480,25	480,2

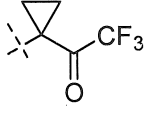
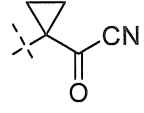
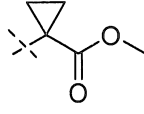
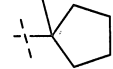
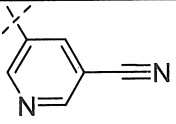
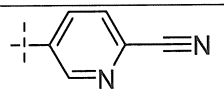
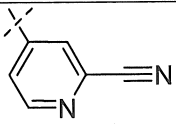
Ví dụ số	<i>n</i>	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
1-55	2		C ₂₇ H ₂₉ N ₉	480,25	480,2
1-56	2		C ₂₇ H ₂₉ N ₉	480,25	480,2
1-57	2		C ₂₅ H ₃₁ N ₇ O ₂	462,25	462,2
1-58	2		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₃	464,23	464,2

(a) Các chất đồng phân lập thể được tách riêng nhưng không được nhận biết

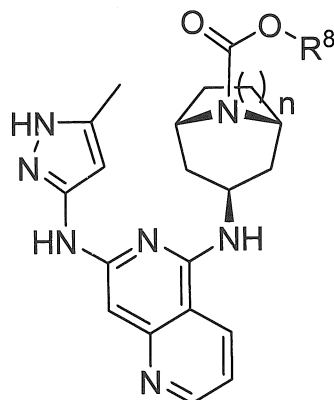
Bảng 2



Ví dụ số	<i>n</i>	R ⁶	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
2-1	1	-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O	406,23	406,2
2-2	1	-CH ₂ F	C ₂₁ H ₂₄ FN ₇ O	410,20	410,1
2-3	1	-CH(CH ₃)F	C ₂₂ H ₂₆ FN ₇ O	424,22	424,1
2-4	1	-CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
2-5	1	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O	435,25	435,2
2-6	1	-CH((<i>S</i>)CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O	434,26	434,2
2-7	1		C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	486,22	486,2
2-8	1		C ₂₄ H ₂₆ N ₈ O	443,22	443,2
2-9	1		C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₃	476,23	476,2
2-10	1		C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O	460,27	460,6
2-11	1	-CH ₂ .phenyl	C ₂₇ H ₂₉ N ₇ O	468,24	468,1
2-12	1	phenyl	C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O	454,23	454,2
2-13	1	pyridin-4-yl	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O	455,22	455,1
2-14	1	pyridin-3-yl	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O	455,22	455,5
2-15	2	-C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O	420,24	420,2

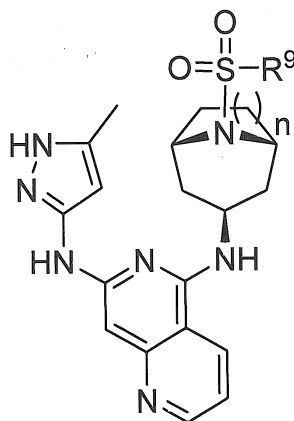
Ví dụ số	<i>n</i>	R ⁶	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
2-16	2	-CH((<i>S</i>)OH)CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
2-17	2	-CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂	450,25	450,2
2-18	2	-CH((<i>S</i>)CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O	448,27	448,2
2-19	2		C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₇ O	500,23	500,2
2-20	2		C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O	457,24	457,2
2-21	2		C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O ₃	490,25	490,2
2-22	2	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
2-23	2		C ₂₇ H ₃₅ N ₇ O	474,29	474,6
2-24	2	-CH ₂ -phenyl	C ₂₈ H ₃₁ N ₇ O	482,26	482,1
2-25	2	phenyl	C ₂₇ H ₂₉ N ₇ O	468,24	468,1
2-26	2		C ₂₇ H ₂₇ N ₉ O	494,23	494,2
2-27	2	-(CH ₂) ₃ CN	C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O	459,25	459,2
2-28	2		C ₂₇ H ₂₇ N ₉ O	494,23	494,2
2-29	2	-CH(CH ₃)CH ₂ CN	C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O	459,25	459,2
2-30	2		C ₂₇ H ₂₇ N ₉ O	494,23	494,2
2-31	2	-(CH ₂) ₂ -iPr	C ₂₆ H ₃₅ N ₇ O	462,29	462,2

Bảng 3

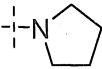
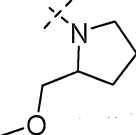


Ví dụ số	<i>n</i>	R ⁸	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
3-1	1	-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₂	422,22	422,2
3-2	1	-iPr	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
3-3	1	-CH ₂ -iPr	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂	450,25	450,2
3-4	1	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O ₂	434,22	434,2
3-5	1	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₃	452,23	452,1
3-6	2	-C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	436,24	436,2
3-7	2	-CH ₂ -iPr	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
3-8	2	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	448,24	448,2
3-9	2	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₃	466,25	466,2
3-10	2	-CH ₂ -cpropyl	C ₂₅ H ₃₁ N ₇ O ₂	462,25	462,2
3-11	2	-CH ₂ CN	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₂	446,22	446,2
3-12	2	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
3-13	2	-CH ₂ -tetrahydrofuran-2-yl	C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₃	492,26	492,2
3-14	2	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₂	460,24	460,2

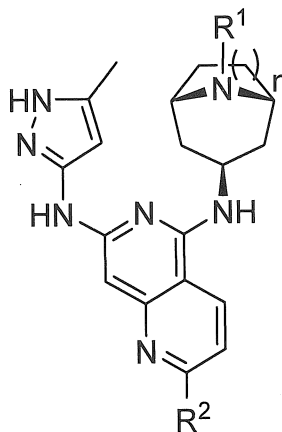
Bảng 4



Ví dụ số	<i>n</i>	R ⁹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
4-1	1	-CH ₃	C ₂₀ H ₂₅ N ₇ O ₂ S	428,18	428,2
4-2	1	-iPr	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	456,21	456,2
4-3	1	-CH ₂ -iPr	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	470,23	470,2
4-4	1	xyclopropyl	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	454,20	454,2
4-5	1	xyclopentyl	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	482,23	482,2
4-6	1	azetidin-1-yl	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₂ S	469,21	469,2
4-7	1		C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	482,23	482,2
4-8	1		C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	468,21	468,2
4-9	1	azetidin-3-yl	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₂ S	469,21	469,2
4-10	1		C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O ₂ S	497,24	497,2
4-11	1		C ₂₅ H ₃₁ N ₉ O ₂ S	522,23	522,2
4-12	1		C ₂₅ H ₃₄ N ₈ O ₃ S	527,25	527,6
4-13	1	-CH ₂ -phenyl	C ₂₆ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	504,21	504,1
4-14	1	pyridin-2-yl	C ₂₄ H ₂₆ N ₈ O ₂ S	491,19	491,1
4-15	1	5-flopyridin-3-yl	C ₂₄ H ₂₅ FN ₈ O ₂ S	509,18	509,1
4-16	2	-CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	442,20	442,2

Ví dụ số	n	R^9	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
4-17	2	-CH ₂ -iPr	C ₂₄ H ₃₃ N ₇ O ₂ S	484,24	484,2
4-18	2	xyclopropyl	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	468,21	468,2
4-19	2	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₃ S	486,22	486,2
4-20	2		C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂ S	496,24	496,2
4-21	2	azetidin-3-yl	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O ₂ S	483,22	483,2
4-22	2	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	468,21	468,6
4-23	2	-CH ₂ -xyclopropyl	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	482,23	482,6
4-24	2	-CH ₂ -phenyl	C ₂₇ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	518,23	518,1
4-25	2	4-metylpyridin-3-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O ₂ S	519,22	519,2
4-26	2	-CH ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O ₂ S	519,22	519,2
4-27	2		C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O ₂ S	497,24	497,6
4-28	2		C ₂₆ H ₃₆ N ₈ O ₃ S	541,26	541,8
4-29	2	azetidin-1-yl	C ₂₃ H ₃₀ N ₈ O ₂ S	483,22	483,2

Bảng 5

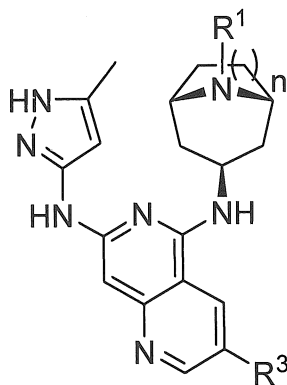


Ví dụ số	<i>n</i>	R ²	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
5-1	1	-OCH ₃	-CH ₂ CF ₃	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	462,22	462,1
5-2	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O	447,25	447,2
5-3	1	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O	426,23	426,2
5-4	1	-OCH ₃	-CH ₂ -iPr	C ₂₄ H ₃₃ N ₇ O	436,27	436,2
5-5	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₃ H ₃₀ FN ₇ O	440,25	440,1
5-6	1	-OCH ₃		C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₇ O ₂	516,23	516
5-7	1	-OCH ₃	-C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₃	464,23	464
5-8	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O	433,24	433,1
5-9	1	-OCH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	458,19	458
5-10	2	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O	447,25	447,1
5-11	1	-CH ₂ OH	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O	433,24	433,2
5-12	1	-CH ₂ OH	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	458,19	458,1
5-13	1	-CH ₂ OH	-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	472,21	472,1
5-14	1	-CH ₂ OH	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O	426,23	426,2
5-15	1		-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₃₄ N ₈ O ₃ S	527,25	527,6
5-16	1		-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₆ N ₈ O ₃ S	541,26	541,8

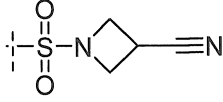
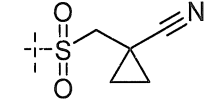
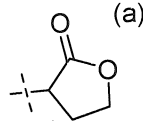
Ví dụ số	<i>n</i>	R ²	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
5-17	1		-C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	C ₂₈ H ₃₆ N ₈ O ₃	533,29	533,8
5-18	1		-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₇ H ₃₅ N ₉ O	502,30	502,8
5-19	1		-CH ₂ -iPr	C ₂₈ H ₄₀ N ₈ O	505,33	505,3
5-20	1			C ₂₉ H ₃₄ FN ₉ O ₃ S	608,25	608
5-21	1			C ₂₇ H ₃₇ N ₉ O ₃ S	568,27	568,2
5-22	2		-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₃₆ N ₈ O ₃ S	541,26	541,8
5-23	2		-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₈ N ₈ O ₃ S	555,28	555,8
5-24	2		-S(O) ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₈ H ₄₀ N ₈ O ₄ S	585,29	585,8
5-25	2		-C(O)OCHCH=CH ₂	C ₂₉ H ₃₈ N ₈ O ₃	547,31	547,8
5-26	2		-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₈ H ₃₇ N ₉ O	516,31	516,8
5-27	2		-S(O) ₂ -pyridin-3-yl	C ₃₀ H ₃₇ N ₉ O ₃ S	604,27	604,1
5-28	2		-S(O) ₂ -azetidin-1-yl	C ₂₈ H ₃₉ N ₉ O ₃ S	582,29	582,1
5-29	2		-CH ₂ CF ₃	C ₂₇ H ₃₅ F ₃ N ₈ O	545,29	545,2
5-30	2			C ₃₀ H ₃₆ FN ₉ O ₃ S	622,26	622,2
5-31	1			C ₃₀ H ₃₄ F ₃ N ₉ O ₂ S	642,25	642

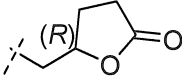
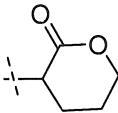
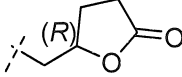
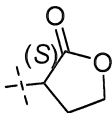
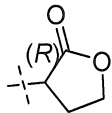
Ví dụ số	n	R^2	R^1	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
5-32	1			$C_{30}H_{40}F_2N_8O_2S$	615,30	615
5-33	1		$-CH_2CF_3$	$C_{27}H_{33}F_5N_8$	565,28	565,2
5-34	1		$-CH_2-iPr$	$C_{29}H_{40}F_2N_8$	539,33	539,3
5-35	1		$-CH_2CF_3$	$C_{27}H_{36}F_3N_9$	544,30	544,3
5-36	1			$C_{30}H_{43}N_9O_2S$	594,33	594,3
5-37	1		$-(CH_2)_2CN$	$C_{28}H_{38}N_{10}$	515,33	515,3
5-38	1		$-CH_2-iPr$	$C_{29}H_{43}N_9$	518,36	518,3
5-39	1			$C_{28}H_{40}N_{10}O_2S$	581,31	581,3
5-40	1			$C_{30}H_{37}FN_{10}O_2S$	621,28	621,2
5-41	1	$-CH_2S(O)_2CH_3$	$-CH_2CH_2F$	$C_{23}H_{30}FN_7O_2S$	488,22	488,1
5-42	1	$-CH_2S(O)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_2F$	$C_{24}H_{32}FN_7O_2S$	502,23	502,1
5-43	1	$-CH_2S(O)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CF_3$	$C_{24}H_{30}F_3N_7O_2S$	538,21	538,1

Bảng 6



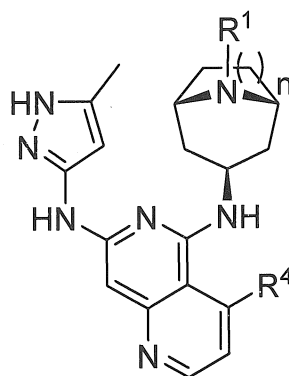
Ví dụ	n	R^3	R^1	Công thức	Theo tính toán $[M+H]^+$	Trên thực tế $[M+H]^+$
6-1	1	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈	417,24	417,2
6-2	1	-CH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈	455,26	455,2
6-3	1	-CH ₃	-C(O)OCH ₂ -iPr	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
6-4	1	-CH ₃		C ₂₄ H ₂₉ N ₉ O ₂ S	508,22	508,2
6-5	1	-CH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	442,20	442,1
6-5	2	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈	431,26	431,2
6-7	2	-CH ₃	-C(O)OCH ₂ -iPr	C ₂₆ H ₃₅ N ₇ O ₂	478,29	478,2
6-8	2	-CH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	456,21	456,2
6-9	2	-CH ₃		C ₂₅ H ₃₁ N ₉ O ₂ S	522,23	522,1
6-10	2	-CH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₇ H ₃₂ N ₈	469,28	469,3
6-11	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O	433,24	433,1
6-12	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O	447,25	447,2
6-13	1	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O	426,23	426,1
6-14	1	-OCH ₃	-CH ₂ -iPr	C ₂₄ H ₃₃ N ₇ O	436,27	436,2
6-15	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₇ O	476,23	476,1
6-16	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₃ H ₃₀ FN ₇ O	440,25	440,2
6-17	1	-OCH ₃	-CH ₂ CF ₃	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	462,22	462,1

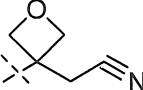
Ví dụ	<i>n</i>	R ³	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
6-18	1	-OCH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₃ S	458,19	458,1
6-19	1	-OCH ₃	-C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₃	464,23	464,1
6-20	1	-OCH ₃		C ₂₄ H ₂₉ N ₉ O ₃ S	524,21	524,1
6-21	1	-OCH ₃	-S(O) ₂ (CH ₂) ₃ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O ₃ S	511,22	511,1
6-22	1	-OCH ₃	-S(O) ₂ (CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₃ S	497,20	497,2
6-23	1	-OCH ₃		C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₃ S	523,22	523,2
6-24	1	-OCH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O	471,25	471,2
6-25	1	-OCH ₃	-C(O)OCH ₂ -iPr	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₃	480,26	480,2
6-26	2	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₄ H ₃₂ FN ₇ O	454,27	454,2
6-27	2	-OCH ₃	-C(O)CH((S)OH)CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₃	466,25	466,2
6-28	2	-OCH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₇ H ₃₂ N ₈ O	485,27	485,2
6-29	2	-OCH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	472,21	472,1
6-30	2	-OCH ₃	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₃₄ N ₈ O ₂	479,28	479,3
6-31	2	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O	447,25	447,2
6-32	1	-C(O)OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O ₂	461,23	461,2
6-33	1	-C(O)OCH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	486,18	468,1
6-34	1	-C(O)OCH ₃	-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	500,20	500,2
6-35	1	-C(O)OCH ₃		C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₄	492,23	492,1
6-36	1	-C(O)OCH ₃	-C(O)C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₃	464,23	464,2
6-37	1	-C(O)OCH ₃	-C(O)CHF ₂	C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₇ O ₃	486,20	468,2
6-38	1	-C(O)OCH ₃	-C(O)CH((S)CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₃	492,26	492,2
6-39	1	-C(O)OCH ₃	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₃₂ N ₈ O ₃	493,26	493,2
6-40	1	-C(O)OCH ₃	-C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	C ₂₅ H ₂₉ N ₇ O ₄	492,23	492,2
6-41	1	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ C(O)O-iPr	C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₄	508,26	508,2
6-42	1	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ C(O)NHCH ₃	C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O ₃	479,24	479,5

Ví dụ	<i>n</i>	R ³	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
6-43	1	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₃ H ₂₈ FN ₇ O ₂	454,23	454,2
6-44	1	-C(O)OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₄ H ₃₀ FN ₇ O ₂	468,24	468,2
6-45	1	-C(O)OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₇ O ₂	504,23	504,2
6-46	1	-C(O)OCH ₃		C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O ₄	506,24	507,2
6-47	2	-C(O)OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₂	475,25	475,2
6-48	2	-C(O)OCH ₃		C ₂₇ H ₃₃ N ₇ O ₄	520,26	520,2
6-49	2	-C(O)OCH ₃		C ₂₇ H ₃₃ N ₇ O ₄	520,26	520,2
6-50	1	-S(O) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ S	481,21	481,2
6-51	1	-S(O) ₂ CH ₃	-C(O)CH ₂ CN	C ₂₃ H ₂₆ N ₈ O ₃ S	495,19	495,2
6-52	1	-S(O) ₂ CH ₃	-C(O)CHF ₂	C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₇ O ₃ S	506,17	506,2
6-53	1	-S(O) ₂ CH ₃	-CH((S)CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₃ S	512,24	512,2
6-54	1	-S(O) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O ₂ S	474,20	474,2
6-55	1	-S(O) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	C ₂₃ H ₃₀ FN ₇ O ₂ S	488,22	488,2
6-56	1	-S(O) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₇ O ₂ S	524,20	524,2
6-57	1	-S(O) ₂ CH ₃		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	512,20	512,1
6-58	1	-S(O) ₂ CH ₃		C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₄ S	512,20	512,2
6-59	1	-S(O) ₂ CH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O ₂ S	519,22	519,1
6-60	2	-S(O) ₂ CH ₃	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₇ H ₃₂ N ₈ O ₂ S	533,24	533,1

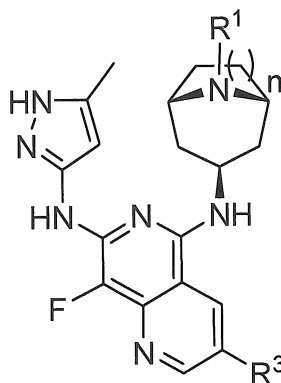
(a) Các chất đồng phân lập thể được tách riêng nhưng không được nhận biết

Bảng 7

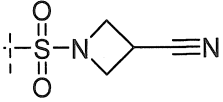
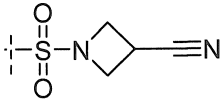


Ví dụ số	<i>n</i>	R ⁴	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
7-1	1	-OCH ₃	-C(O)OCH ₂ -iPr	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₃	480,26	480,1
7-2	1	-OCH ₃	-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₃ S	472,21	472,1
7-3	1	-OCH ₃	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O ₂	465,27	465,1
7-4	1	-OCH ₃	-C(O)CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₂	464,27	464,2
7-5	1	-OCH ₃	-C(O)CHF ₂	C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₇ O ₂	458,20	458,1
7-6	1	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O	433,24	433,2
7-7	1	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ F	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O	426,23	426,2
7-8	1	-OCH ₃	-CH ₂ CHF ₂	C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₇ O	444,22	444,1
7-9	1	-OCH ₃	-CH ₂ CF ₃	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	462,22	462,1
7-10	1	-OCH ₃		C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O ₂	475,25	475,2

Bảng 8



Ví dụ số	<i>n</i>	R ³	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
8-1	1	H	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₂ H ₂₅ FN ₈	421,22	421,2
8-2	1	H	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₂₄ FN ₇ O ₂ S	446,17	446,1
8-3	1	H	-S(O) ₂ C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₆ FN ₇ O ₂ S	460,19	460,2
8-4	1	H	-S(O) ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₄ H ₂₅ FN ₈ O ₂ S	509,18	509,2
8-5	1	H		C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₈ O ₂ S	527,17	527,1
8-6	1	H	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₅ H ₂₇ FN ₈	459,23	459,2
8-7	1	H	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₂₉ FN ₈ O	453,25	453,2
8-8	1	H	-C(O)CH((S)OH)CH ₃	C ₂₂ H ₂₆ FN ₇ O ₂	440,21	440,2
8-9	2	H	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₇ FN ₈	435,23	435,2
8-10	2	H	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₆ FN ₇ O ₂ S	460,19	460,6
8-11	2	H	-S(O) ₂ -phenyl	C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O ₂ S	522,20	522,2
8-12	2	H	-S(O) ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₅ H ₂₇ FN ₈ O ₂ S	523,20	523,1
8-13	2	H		C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₈ O ₂ S	541,19	541,1
8-14	2	H	-CH ₂ -pyridin-4-yl	C ₂₆ H ₂₉ FN ₈	473,25	473,2
8-15	2	H	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₁ FN ₈ O	467,26	467,2
8-16	2	H	-C(O)CH((S)OH)CH ₃	C ₂₃ H ₂₈ FN ₇ O ₂	454,23	454,2

Ví dụ số	<i>n</i>	R ³	R ¹	Công thức	Theo tính toán [M+H] ⁺	Trên thực tế [M+H] ⁺
8-17	1	-CH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₆ FN ₇ O ₂ S	460,19	460,1
8-18	1	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₃ H ₂₇ FN ₈	435,23	435,1
8-19	1	-CH ₃		C ₂₄ H ₂₈ FN ₉ O ₂ S	526,21	526,1
8-20	1	-CH ₃	-S(O) ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₅ H ₂₇ FN ₈ O ₂ S	523,20	523,1
8-21	2	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CN	C ₂₄ H ₂₉ FN ₈	449,25	449,2
8-22	2	-CH ₃	-S(O) ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₈ FN ₇ O ₂ S	474,20	474,1
8-23	2	-CH ₃		C ₂₅ H ₃₀ FN ₉ O ₂ S	540,22	540,2
8-24	2	-CH ₃	-S(O) ₂ -pyridin-3-yl	C ₂₆ H ₂₉ FN ₈ O ₂ S	537,21	537,1

Ví dụ 18: Solvat tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng II

(a) *tert*-butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung 5,7-diclo-1,6-naphtyridin (45,8 g, 230 mmol), *tert*-butyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (54,7 g, 242 mmol), và DMSO (458 mL) vào bình thót cổ dung tích 2 L sau đó đến DIPEA (64,3 mL, 368 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ, được làm mát đến nhiệt độ môi trường xung quanh và nước (458 mL) được bổ sung từ từ vào trong thời gian trên 45 phút. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng DMSO:nước tỷ lệ 1:1 (60 mL) để tạo ra sản phẩm rắn ướt (65 g). Chất rắn được rửa theo bốn phần bằng MTBE (500 mL) để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (74 g, 190 mmol, hiệu suất 83%) (Phương pháp HPLC 3 Thời gian lưu giữa 20,20 phút) và phân lọc được cô để tạo ra chất rắn (19,5 g), sản phẩm chính. Heptan (195 mL) được bổ sung vào chất rắn (19,5 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ, được lọc và được rửa bằng heptan để tạo ra một phần khác của hợp

chất trung gian nêu ở đề mục này (12,3 g, 31,6 mmol, hiệu suất 13,75%) Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 20,20 phút.

(b) *tert*-butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-clo-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (30 g, 77 mmol), *tert*-butyl 3-amino-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (19,78 g, 100 mmol), Cs₂CO₃ (50,3 g, 154 mmol), PdXPhos (1,517 g, 1,93 mmol) và XPhos (0,919 g, 1,93 mmol) được khử khí bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó 1,4-dioxan (300 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ 5 lần, được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, được khuấy trong thời gian 16 giờ, và được làm mát đến nhiệt độ 75°C. Nước (90 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 48 giờ. Nước (210 mL) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 1 giờ, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng dioxan:nước tỷ lệ 1:1 (50 mL) và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện chân không qua đêm để tạo ra hợp chất trung gian thô nêu ở đề mục này (35,34 g).

Sản phẩm thô được hòa tan trong DMF (173 mL). Silic dioxid có chức SiliaMetS® thiol (8,65 g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 80°C, được làm mát đến nhiệt độ RT, được lọc, và được rửa bằng DMF (35 mL). Bổ sung từng giọt nước (346 mL) và hạt từ quy trình điều chế trước đó vào phần lọc bằng quy trình tương tự. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 6 giờ, được lọc, được rửa bằng nước (35 mL) và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (33,6 g, hiệu suất 97%). Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 16,89 phút.

(c) *N*⁵-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin

Bổ sung HCl 4M trong dioxan (4M) (87 mL, 347 mmol) vào hỗn dịch chứa *tert*-butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (15,6 g, 34,7 mmol) trong metanol (78 mL) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ, và diisopropyl

ete (156 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ, được lọc, được rửa bằng diisopropyl ete (20 mL) và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện chân không trong thời gian 2 giờ để tạo ra muối 3wHCl của hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (11,33 g, hiệu suất 71,2%). Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 9,87 phút.

(d) 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril (hợp chất thô)

Bổ sung từng giọt DBU (15 mL, 103 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (11,24 g, 24,50 mmol), DMF (56,2 mL), và metanol (5,75 mL) ở RT sau đó bổ sung từng giọt acrylonitril (2,4 mL, 36,7 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 3 giờ và sau đó metanol:nước tỷ lệ 2:1 (225 mL) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian trên 1 giờ. Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng metanol:nước tỷ lệ 1:1 (20 mL), và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện chân không qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9,42 g, hiệu suất 96%).

(e) 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril

Bổ sung DMF (232 mL) vào hỗn hợp chứa 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril thô (38,6 g, 96 mmol), sau đó đến silic dioxit có chức SiliaMetS® Thiol (1,41mmol/g, 6,8 g). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 75°C và được khuấy trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 75°C. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ 25°C, được lọc, được rửa bằng DMF (1 mL), và sau đó MeOH:nước tỷ lệ 2:1 (926 mL) được bổ sung từng giọt vào phần lọc. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm, được lọc, được rửa bằng MeOH:nước tỷ lệ 1:1 (40 mL) và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng solvat tinh thể (38 g, 94 mmol, hiệu suất 98%) Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 10,23 phút. Dung môi dư bằng phương pháp sắc ký khí: metanol 6,6%, *N,N*-dimetylformamit 2,3%, nước bằng phép phân tích Karl Fischer 1,2%.

Ví dụ 19: 3-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril tinh thể dạng I

(a) *N*⁵-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin

Bổ sung muối 3HCl của *N*⁵-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-*N*⁷-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin (3,4 kg, 1 đương lượng) vào bình phản ứng, sau đó đến nước (34 kg, 10 đương lượng) và HCl 1N (7 kg, 2,05 đương lượng) để tạo ra hỗn hợp phản ứng. Than củi hoạt tính (0,22 kg, 0,064 đương lượng) được bổ sung vào, sau đó đến silic dioxid có chức SiliaMetS® thiol (1,7 kg, 0,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được kết tủa ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ, được làm mát đến nhiệt độ 25°C, và được lọc qua đệm Celite vào vật chứa Nalgene. Bình phản ứng được rửa bằng nước (13,6 kg, 4 đương lượng), được chuyển vào để rửa bánh trên bộ lọc và được thu gom trong các vật chứa Nalgene.

Bổ sung metanol (13,6 kg, 4 đương lượng) vào dung dịch rửa đã thu gom. Nhiệt độ được điều chỉnh đến nhiệt độ 20°C và NaOH 30% trọng lượng/thể tích (4,4 kg, 1,29 đương lượng) được bổ sung từ từ vào để duy trì nhiệt độ dưới 30°C. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 25°C, được lọc, được rửa bằng nước (17 kg, 5 đương lượng), và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (2,3 kg, độ tinh khiết HPLC 98,4%) Phương pháp HPLC 3 với gradien 32 phút (thời gian (phút)/% B): 0/2, 10/20, 24/90, 27/90, 27,1/2, 32/2. Thời gian lưu giữ 9,4 phút.

(b) 3-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril (hợp chất thô)

Bổ sung sản phẩm trong bước trước đó (2,1 kg, 1 đương lượng), DMF (19,7 kg, 9,4 đương lượng), metanol (3,4 kg, 1,6 đương lượng), THF (9,5 kg, 4,5 đương lượng), và DBU (0,92 kg, 0,44 đương lượng) vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Nhiệt độ được điều chỉnh đến 20°C, acrylonitril (0,48 kg, 0,23 đương lượng) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 16 giờ, nước (52,5 kg, 25 đương lượng) được

bổ sung vào, và nhiệt độ được điều chỉnh đến 20°C. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ, được lọc, được rửa bằng metanol (3,4 kg, 1,5 đương lượng) mà đã rửa bình phản ứng lần đầu tiên, và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ. Etanol (21 kg, 10 đương lượng) được bổ sung vào bánh khô, và huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ 25°C, được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ, và được lọc. Bánh ướt được rửa bằng etanol (3,2 kg, 1,5 đương lượng) và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (1,8 kg, HPLC độ tinh khiết 99,8%).

(c) Solvat tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng II

Bổ sung sản phẩm trong bước trước đó (1,5 kg, 1 đương lượng) và DMF (8,4 kg, 5,6 đương lượng) vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong thời gian 5 phút cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Metanol (14,3 kg, 9,5 đương lượng) và nước (9,0 kg, 6 đương lượng) được bổ sung vào trong thời gian trên 1 giờ. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 25°C, được lọc, và rửa bằng metanol (3,0 kg, 2 đương lượng) mà đã rửa bình phản ứng lần đầu tiên, và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất trung gian nêu ở đề mục này (1,4 kg, HPLC độ tinh khiết 99,8%).

(d) Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

[Các đương lượng được đo đối với bước (c)] Bổ sung sản phẩm trong bước trước đó (1,4 kg) sau đó đến axeton (13,8 kg, 9,2 đương lượng) vào bình phản ứng và huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 45°C, được làm mát đến nhiệt độ 25°C, được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút, được lọc, được rửa bằng axeton (3,0 kg, 2 đương lượng) mà đã rửa bình phản ứng lần đầu tiên, và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2 kg, HPLC độ tinh khiết 99,8%) dưới dạng chất rắn tinh thể màu vàng. Cột HPLC Agilent Poroshell EC C-18 150 x 4,6

mm, 2,7 μ m, 45°C, 2,2 mL/phút, 7 μ L, phát hiện ra ở 250 nm, Pha động A: Nước:ACN:TFA (99:1:0,1), Pha động B: Nước:ACN:TFA (10:90:0.1) Gradient 37 phút (thời gian (phút)/ % B) 0/4, 25/27, 30/100, 33/100, 33,1/4, 37/4. Thời gian lưu giữ 11,2 phút.

^1H NMR (d_6 -DMSO, 600 MHz) δ (ppm) 11,75 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8,41 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6,96 (dd, $J=3\text{ Hz}$, 5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,70-1,93 (m, 8H).

Ví dụ 20: Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

(a) Solvat tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng II

Bổ sung DBU (5,39 mL, 35,8 mmol) vào hỗn hợp chứa N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin (5 g, 14,31 mmol) và DMF (50 mL), sau đó bổ sung từng giọt 3-bromopropionitril (1,78 mL, 21,5 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời gian 4 giờ và sau đó metanol:nước tỷ lệ 3:1 (150 mL) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian trên 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 20°C, được lọc, được rửa bằng metanol:nước tỷ lệ 3:1 (10 mL), và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,07 g, 12,60 mmol, hiệu suất 88%) Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 10,13 phút.

Bổ sung từng giọt metanol:nước tỷ lệ 3:1 (18 mL) vào hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (1 g, 2,49 mmol) trong DMF (6 mL). Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp này được lọc, được rửa bằng metanol (2 mL), và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,94 g, 2,33 mmol, hiệu suất 94%) Phương pháp HPLC 3. Thời gian lưu giữ 10,17 phút.

(b) Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

Hỗn hợp chứa sản phẩm trong bước trước đó (0,6 g, 1,49 mmol) và axeton (7,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 18 giờ, được lọc, và rửa bằng axeton để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,5 g, 1,24 mmol, hiệu suất 83%). Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 10,03 phút.

Ví dụ 21: Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

Hỗn hợp chứa 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril solvat dạng II (100 g, 248 mmol) và 1,4-dioxan (1200 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C, được khuấy trong thời gian 10 giờ, được làm mát đến nhiệt độ RT, được khuấy trong thời gian 3 giờ, được lọc, được rửa bằng dioxan, và được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ và sau đó ở RT trong thời gian 5 ngày để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (87 g, hiệu suất 86%) Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 10,21 phút.

Ví dụ 22: Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

Hỗn hợp chứa 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril solvat dạng II (5 g, 12,42 mmol) và toluen (75 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ, được làm mát đến nhiệt độ RT trong thời gian trên 30 phút, được khuấy ở RT trong thời gian 30 phút, được lọc, và rửa bằng toluen để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,6 g, hiệu suất 92%).

Ví dụ 23: Tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril dạng I

Hỗn hợp chứa 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril etanol solvat (1

g, 2,49 mmol) và butyl axetat (20 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 8 giờ, được làm mát đến nhiệt độ RT, được khuấy ở RT trong thời gian 65 giờ, được lọc, và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,92 g, hiệu suất 92%).

Phương pháp HPLC 3 thời gian lưu giữ 10,08 phút.

Các ví dụ từ 24 đến 27: Tính chất của các dạng rắn theo sáng chế

Các mẫu bazơ tự do tinh thể dạng I và solvat tinh thể dạng II của 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propanitril trong các ví dụ 19 và 18, một cách tương ứng, được phân tích bằng nhiễu xạ bột tia X (PXRD). Dạng tinh thể I trong ví dụ 19 cũng được phân tích bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng lượng (TGA), phương pháp hấp thụ âm động (DMS), và bằng phương pháp nhiễu xạ tia x tinh thể đơn.

Ví dụ 24: Nhiễu xạ bột tia X

Các mẫu nhiễu xạ bột tia X trên các hình vẽ từ Fig. 1 đến Fig. 5 thu được bằng nhiễu xạ kế tia X Bruker D8-Advance bằng cách sử dụng bức xạ Cu- $K\alpha$ ($\lambda = 1,54051$ Å) với điện áp ra bằng 45 kV và dòng điện 40 mA. Thiết bị này được hoạt động theo cấu tạo hình học Bragg-Brentano với các khe tới, phân kỳ, và phân tán được thiết lập để tối đa cường độ tại mẫu. Đối với phép đo này, một lượng nhỏ bột (5-25 mg) được nén nhẹ lên trên thiết bị giữ mẫu để tạo ra bề mặt trơn nhẵn và được cho tiếp xúc với tia X. Các mẫu được quét theo chế độ 2 θ -2 θ từ 2° đến 40° theo 2 θ với kích thước bước bằng 0,02° và tốc độ quét bằng 0,30° giây mỗi bước. Việc thu nhận dữ liệu được kiểm soát bằng phần mềm đo Bruker DiffracSuite và được phân tích bằng phần mềm Jade (phiên bản 7.5.1). Thiết bị này được hiệu chỉnh bằng tiêu chuẩn corundum, trong góc hai-theta $\pm 0,02^\circ$. Các vị trí đỉnh PXRD hai-theta và các khoảng cách d được thể hiện trong các bảng 9 và 10, một cách tương ứng đối với solvat tinh thể dạng I và tinh thể dạng II.

Bảng 9: Dữ liệu PXRD đối với tinh thể dạng I

2-Theta	d(Å)	Diện tích	A%
7,87	11,23	515,2	26,3
10,80	8,18	188,7	9,6
12,78	6,92	731,1	37,3
12,86	6,88	620,9	31,7
13,47	6,57	423,0	21,6
13,64	6,49	274,5	14,0
14,66	6,04	105,2	5,4
15,11	5,86	285,6	14,6
15,54	5,70	541,5	27,6
15,78	5,61	1959,5	100,0
17,75	4,99	356,7	18,2
18,00	4,92	201,7	10,3
20,41	4,35	944,3	48,2
20,54	4,32	938,4	47,9
21,00	4,23	303,1	15,5
22,22	4,00	502,1	25,6
22,79	3,90	158,5	8,1
22,93	3,88	272,8	13,9
23,49	3,79	639,2	32,6
23,65	3,76	1685,4	86,0
23,75	3,74	903,8	46,1
25,23	3,53	115,0	5,9
25,31	3,52	101,7	5,2
26,36	3,38	78,9	4,0
27,26	3,27	115,7	5,9
27,44	3,25	134,1	6,8

Bảng 10: Dữ liệu PXRD đối với solvat tinh thể dạng II

2-Theta	d(Å)	Diện tích	A%
6,97	12,67	941,9	16,4
9,76	9,05	5759,9	100,0
10,17	8,69	803,6	14,0
11,56	7,65	531,9	9,2
12,68	6,97	1058,9	18,4
13,62	6,50	441,4	7,7
13,98	6,33	472,6	8,2
15,06	5,88	1170,0	20,3
16,61	5,33	2410,1	41,8
17,27	5,13	670,0	11,6
19,02	4,66	786,5	13,7
20,40	4,35	1472,6	25,6
21,04	4,22	1062,2	18,4
21,20	4,19	1578,9	27,4
21,99	4,04	5002,2	86,8
22,44	3,96	1663,1	28,9

Ví dụ 25: Phân tích nhiệt

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được tiến hành bằng cách sử dụng mô đun Model Q-100 TA Instruments (TA Instruments Model Q-100 module) với bộ điều khiển phân tích nhiệt. Dữ liệu được thu thập và phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích nhiệt TA Instruments (TA Instruments Thermal Analysis software). Mẫu của mỗi dạng tinh thể được cân chính xác vào chảo nhôm đáy nắp. Sau giai đoạn cân bằng đẳng nhiệt 5 phút ở nhiệt độ 5°C, mẫu được gia nhiệt bằng cách sử dụng độ dốc gia nhiệt tuyến tính bằng 10°C/phút ở nhiệt độ từ 0°C đến 250°C. Biểu đồ nhiệt DSC đại diện của bazơ tự do tinh thể dạng I theo sáng chế được thể hiện trên Fig. 2.

Các phép đo phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được tiến hành bằng cách sử dụng mô đun Model Q-50 TA Instruments (TA Instruments Model Q-50 module) được trang bị khả năng phân giải cao. Dữ liệu được thu thập bằng cách sử dụng bộ điều khiển phân tích nhiệt TA Instruments (TA Instruments Thermal Analyst controller) và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích TA Instruments Universal (TA Instruments Universal Analysis software). Mẫu đã cân được đặt lên

trên chảo platin và được quét với tốc độ gia nhiệt bằng 10°C từ nhiệt độ môi trường xung quanh đến 300°C . Các buồng cân bằng và buồng lò được làm sạch bằng dòng khí nitơ trong khi sử dụng. Vết TGA đại diện của bazơ tự do tinh thể dạng I theo sáng chế được thể hiện trên Fig. 3.

Ví dụ 26: Đánh giá độ hấp thụ ẩm động

Đánh giá độ hấp thụ ẩm động (Dynamic moisture sorption - DMS) được tiến hành bằng cách sử dụng cân vi lượng VTI khí quyển, hệ thống SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Mẫu đã cân được sử dụng và độ ẩm là trị số thấp nhất có thể (gần với RH 0%) khi bắt đầu phân tích. Phân tích DMS bao gồm bước làm khô ban đầu (RH 0%) trong thời gian 120 phút, sau đó đến hai chu kỳ là hấp và giải hấp với tốc độ quét bằng 5% RH/bước đối với khoảng độ ẩm từ RH 5% đến RH 90%. Việc chạy DMS được tiến hành đẳng nhiệt ở nhiệt độ 25°C . Vết DMS đại diện đối với bazơ tự do tinh thể dạng I theo sáng chế được thể hiện trên Fig. 4.

Ví dụ 27: Nhiễu xạ tia X tinh thể đơn

Dữ liệu cường độ được thu thập ở 293°K , sử dụng bức xạ Cu ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$), trên nhiễu xạ kế Oxford Diffraction Gemini-R Ultra được hoạt động bằng phần mềm CrysAlis. [Agilent Technologies (2012), Yarnton, England] (*CrysAlis CCD and CrysAlis RED*, 2003). Dữ liệu này được hiệu chỉnh đối với các tác dụng hấp thụ bằng cách so sánh các phản xạ tương đương. Cấu trúc này được phân giải bằng các phương pháp trực tiếp, quy trình được tiến hành trong SHELXT và được tinh chỉnh bằng bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2 bằng cách sử dụng SHELXL-2014. [Sheldrick, *Acta Cryst.* **C71** (2015), 3-8]. Các nguyên tử không phải hydro được định vị trên các bản đồ khác nhau và được tinh chỉnh không đẳng hướng. Các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử C được cố định ở các vị trí được lý tưởng hóa. Các thông số dịch chuyển nhiệt được tinh chỉnh tùy ý, ngoại trừ một trong các nhóm methyl. Các nguyên tử H liên kết với N được tinh chỉnh bằng cách sử dụng các ràng buộc về khoảng cách, N-H = $0,86(1) \text{ \AA}$, và các thông số dịch chuyển nhiệt của chúng được tinh chỉnh tùy ý.

Ví dụ 28: Đánh giá độ ổn định ở trạng thái rắn

Các mẫu bazơ tự do tinh thể dạng I theo sáng chế được bảo quản trong các túi polyetylen gấp đôi bịt kín bằng dây rút bên trong chai HDPE với nắp có ren ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60% (RH) và ở nhiệt độ 40°C và RH 75%. Ở các khoảng thời gian cụ thể, hàm lượng của mẫu đại diện được loại bỏ và được phân tích bằng phương pháp HPLC về độ tinh khiết hóa học và bằng Karl Fischer về hàm lượng nước.

Bảng 11: Nghiên cứu độ ổn định của tinh thể dạng I

	T=0	T=1 tháng 40°C/RH 75%	T=3 tháng 40°C/RH 75%	T=3 tháng 25°C/RH 60%
HPLC độ tinh khiết a/a%	99,76	99,79	99,75	99,77
Thử nghiệm % trọng lượng	97,4	98,7	93,8	96,3
Nước (KF) % trọng lượng	<0,2	NT ^a	<0,2	NT ^a
RRT				
0,96	0,07	0,07	0,07	0,07
1,84	0,08	0,08	0,05	0,05

^a NT = không được thử nghiệm

Các thử nghiệm sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học sau đây.

Thử nghiệm 1: thử nghiệm kinaza ức chế sai mục tiêu và thử nghiệm JAK hóa sinh

Danh sách của bốn thử nghiệm hóa sinh LanthaScreen JAK (JAK1, 2, 3 và Tyk2) được tiến hành trong dung dịch đệm phản ứng kinaza thông thường (HEPES 50 mM, độ pH=7,5, Brij-35 0,01%, MgCl₂ 10 mM, và EGTA 1 mM). Các enzym JAK được gắn thẻ GST tái tổ hợp và cơ chất peptit STAT1 được gắn thẻ GFP được mua từ Life Technologies.

Các hợp chất đã pha loãng theo dãy được ủ trước với mỗi trong số bốn enzym JAK và cơ chất trong các vi đĩa 384 lỗ màu trắng (Corning) ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 1 giờ. Sau đó ATP được bổ sung vào để khởi đầu các phản ứng kinaza với tổng thể tích 10 μ L, với DMSO 1%. Nồng độ enzym cuối cùng đối với JAK1, 2, 3 và Tyk2 lần lượt là 4,2 nM, 0,1 nM, 1 nM, và 0,25 nM; nồng độ ATP của Km tương ứng được sử dụng là 25 μ M, 3 μ M, 1,6 μ M, và 10 μ M; trong khi nồng độ cơ chất là 200nM đối với tất cả bốn thử nghiệm. Các phản ứng kinaza được tiến hành trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh trước khi 10 μ L chế phẩm chứa EDTA (nồng độ cuối cùng 10mM) và kháng thể pSTAT1 kháng Tb (pTyr701) (Life Technologies, nồng độ cuối cùng 2nM) trong dung dịch đệm pha loãng TR-FRET (Life Technologies) được bổ sung vào. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 1 giờ trước khi được đọc trên bộ đọc EnVision (Perkin Elmer). Các tín hiệu tỷ lệ phát xạ (520nm/495nm) được ghi lại và được sử dụng để tính toán các trị số ức chế theo phần trăm dựa trên DMSO và các đối chứng cơ sở.

Đối với sự phân tích đáp ứng liều lượng, dữ liệu ức chế theo phần trăm được vẽ đồ thị đối với nồng độ của hợp chất, và các trị số IC50 được xác định từ mô hình phù hợp kiên định 4 thông số bằng phần mềm Prism (GraphPad Software). Các kết quả được biểu thị dưới dạng pIC50 (logarit âm của IC50) và sau đó được biến đổi thành pKi (logarit âm của hằng số phân ly, Ki) bằng cách sử dụng phương trình Cheng-Prusoff.

Các hợp chất thử nghiệm có trị số pKi cao hơn trong mỗi trong số bốn thử nghiệm JAK thể hiện mức độ ức chế hoạt tính JAK lớn hơn. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm này thường có các trị số pKi nằm trong khoảng từ khoảng 7 đến khoảng 10,3.

Danh sách các thử nghiệm tyrosin kinaza ức chế sai mục tiêu (Flt3, RET, FGFR2, TrkA, và pDGFR β) được mở rộng bằng cách sử dụng hệ phương pháp tương tự, với các enzym tái tổ hợp thu được từ Life Technologies và các cơ chất peptit được biotin hóa được tổng hợp tại AnaSpec. Tất cả các thử nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ môi trường xung quanh với nồng độ ATP cuối cùng bằng 100 μ M. Các

chất thử phát hiện, bao gồm kháng thể phosphotyrosin kháng Eu (pY20) và SureLight APC-SA, được mua từ Perkin Elmer. Các tín hiệu tỷ lệ phát xạ (665nm/615nm) được ghi lại và được sử dụng để phân tích dữ liệu, và các kết quả cuối cùng được biểu thị dưới dạng pIC₅₀.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm hoạt lực của JAK trong tế bào

Thử nghiệm hoạt lực của tế bào AlphaScreen JAKI được tiến hành bằng cách đo mức độ phosphoryl hóa STAT6 do interleukin-13 (IL-13, R&D Systems) gây ra trong các tế bào biểu mô phổi ở người BEAS-2B (ATCC). Kháng thể kháng STAT6 (Cell Signaling Technologies) được tiếp hợp với các hạt chất nhận AlphaScreen (Perkin Elmer), trong khi kháng thể kháng pSTAT6 (pTyr641) (Cell Signaling Technologies) được biotin hóa bằng cách sử dụng EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin (Thermo Scientific).

Các tế bào BEAS-2B được phát triển ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ được tạo ẩm CO₂ 5% trong DMEM 50%/môi trường F-12 50% (Life Technologies) có bổ sung FBS 10% (Hyclone), penixilin 100 U/mL, streptomycin 100 µg/mL (Life Technologies), và GlutaMAX 2 mM (Life Technologies). Vào ngày 1 của thử nghiệm, các tế bào được gieo ở mật độ 7500 tế bào/lỗ trong các đĩa 384 lỗ được phủ poly-D-lysin màu trắng (Corning) với môi trường 25µL, và được cho kết dính qua đêm trong tủ ủ. Vào ngày 2 của thử nghiệm, môi trường được loại bỏ và được thay thế bằng 12 µL dung dịch đệm thử nghiệm (Dung dịch muối cân bằng của Hank/HBSS, HEPES 25mM, và albumin huyết thanh bò 1 mg/ml/BSA) chứa các đáp ứng liều lượng của các hợp chất thử nghiệm. Các hợp chất được pha loãng theo dãy trong DMSO và sau đó được pha loãng 1000 lần nữa trong môi trường để đưa nồng độ DMSO cuối cùng đến 0,1%. Các tế bào được ủ bằng các hợp chất thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó bổ sung 12 µL IL-13 được ủ ấm trước (80 ng/ml trong dung dịch đệm thử nghiệm) để kích thích. Sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 30 phút, dung dịch đệm thử nghiệm (chứa hợp chất và IL-13) được loại bỏ, và 10 µL dung dịch đệm phân giải tế bào (HEPES 25 mM, SDS 0,1%, NP-40 1%, MgCl₂ 5mM, EDTA 1,3 mM, EGTA 1mM, và bổ sung chất ức

chế Complete Ultra mini proteaza và PhosSTOP từ Roche Diagnostics). Các đĩa được lắc ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung các chất thử phát hiện. Hỗn hợp của các hạt chất nhận được tiếp hợp pSTAT6 kháng biotin và kháng STAT6 được bổ sung trước tiên và được ủ ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung streptavidin được tiếp hợp các hạt chất cho (Perkin Elmer). Sau tối thiểu 2 giờ ủ, các đĩa thử nghiệm được đọc trên bộ đọc đĩa EnVision. Tín hiệu phát quang AlphaScreen được ghi lại và được sử dụng để tính toán các trị số ức chế theo phần trăm dựa trên DMSO và các đối chứng cơ sở.

Đối với phép phân tích đáp ứng liều lượng, dữ liệu ức chế theo phần trăm được vẽ đồ thị đối với nồng độ của hợp chất, và các trị số IC₅₀ được xác định từ mô hình phù hợp kiên định 4 thông số bằng phần mềm Prism. Các kết quả được biểu thị dưới dạng logarit âm của trị số IC₅₀, pIC₅₀.

Các hợp chất thử nghiệm có trị số pIC₅₀ cao hơn trong thử nghiệm này thể hiện mức độ ức chế sự phosphoryl hóa STAT6 do IL-13 gây ra lớn hơn. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm thường có các trị số pIC₅₀ nằm trong khoảng từ khoảng 6,8 đến khoảng 8,5.

Thử nghiệm phosphoryl hóa STAT6 do interleukin-4 (IL-4, R&D Systems) gây ra cũng được phát triển trong các tế bào bạch cầu đơn nhân to THP-1 ở người (ATCC), bằng cách sử dụng hình thức thử nghiệm và các chất thử phát hiện giống hệt. Việc kích thích IL-4 được tiến hành trong thời gian 30 phút ở nồng độ cuối cùng 30 ng/ml. Việc thu thập và phân tích dữ liệu cũng được tiến hành theo cách tương tự. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm này thường có các trị số pIC₅₀ nằm trong khoảng từ khoảng 6,8 đến khoảng 8,5.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm tính gây độc tế bào

Thử nghiệm tính gây độc tế bào/khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo được tiến hành trong các tế bào biểu mô phổi BEAS-2B ở người (ATCC) trong các điều kiện phát triển bình thường.

Các tế bào được cho phát triển ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ được tạo ẩm CO₂ 5% trong môi trường DMEM 50%/F-12 50% (Life Technologies) có bổ sung FBS 10% (Hyclone), penixilin 100 U/mL, streptomycin 100 µg/mL (Life Technologies), và GlutaMAX 2 mM (Life Technologies). Vào ngày 1 của thử nghiệm, các tế bào được gieo ở mật độ 500 tế bào/lỗ trong các đĩa nuôi cấy mô 384 lỗ màu trắng (Corning) với 25 µL môi trường, và được cho kết dính qua đêm trong tủ ủ. Vào ngày 2 của thử nghiệm, 5 µL môi trường chứa các đáp ứng liều lượng của các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào, và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 48 giờ. 30 µl dung dịch phát hiện CellTiter-Glo (Promega) sau đó được bổ sung vào, được trộn trên máy lắc tròn trong thời gian 5 phút, và được ủ trong thời gian thêm 10 phút nữa trước khi được đọc trên bộ đọc EnVision. Các tín hiệu phát quang được ghi lại và các trị số đối chứng DMSO theo phần trăm được tính toán.

Đối với phép phân tích đáp ứng liều lượng, dữ liệu đối chứng DMSO theo phần trăm được vẽ đồ thị đối với nồng độ của hợp chất để thu được các đường cong đáp ứng liều lượng bằng đường nối mỗi điểm dữ liệu. Nồng độ tại đó mỗi đường cong ngang qua ngưỡng ức chế 15% được xác định dưới dạng CC₁₅. Các kết quả được biểu thị dưới dạng logarit âm của trị số CC₁₅, pCC₁₅.

Được mong đợi rằng các hợp chất thử nghiệm có trị số pCC₁₅ thấp hơn trong thử nghiệm này có ít khả năng gây ra tính gây độc tế bào hơn. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm thường có các trị số pCC₁₅ nằm trong khoảng ít hơn 5 đến khoảng 6.

Các kết quả thử nghiệm *in vitro*

Tất cả các hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 17 và các bảng từ 1 đến 8 được thử nghiệm trong một hoặc nhiều thử nghiệm được mô tả ở trên. Trong các bảng sau đây, đối với các thử nghiệm enzym JAK1, JAK2, JAK3, và TYK2, A là trị số pK_i ≥ 10 (K_i ≤ 0,1 nM), B là trị số pK_i nằm trong khoảng từ 9 đến 10 (K_i nằm trong khoảng từ 1 nM đến 0,1 nM), C là trị số pK_i nằm trong khoảng từ 7 đến 9 (K_i nằm trong khoảng từ 100 nM đến 1 nM), và D là trị số pK_i nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7 (K_i nằm trong khoảng từ 316 nM đến 100 nM). Đối với các thử nghiệm hoạt lực tế bào

THP-1 và BEAS-2B, A là trị số $pEC_{50} \geq 7,5$ ($EC_{50} \leq 32$ nM), B là trị số pEC_{50} nằm trong khoảng từ 6,7 đến 7,5 (EC_{50} nằm trong khoảng từ 200 nM đến 32 nM), và C là trị số $pEC_{50} < 6,7$ ($EC_{50} > 200$ nM).

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
1	A	A	C	B	B	B
2	B	B	C	C	B	B
3	B	B	C	C	B	A
4	B	B	C	C	B	
5	B	C	C	C	A	A
6	B	B	C	C	B	B
7	A	B	C	B	A	A
8	A	A	B	B	A	A
9	B	B	C	B	A	A
10	A	A	B	B	A	A
11	A	A	B	A	B	A
12	B	B	C	C	B	B
13	A	A	C	B	B	B
14	A	A	C	B	A	A
15	B	A	B	B	A	A
16	B	C	C	C	B	
17	B	A	B	B	B	B
Bảng 1						
1-1	B	B	C	C	C	
1-2	C	C	C	C	C	
1-3	C	C	C	C	C	
1-4	B	B	C	C	B	
1-5	B	B	C	C	B	
1-6	B	B	C	C	C	
1-7	B	B	C	C	C	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
1-8	B	C	C	C	C	
1-9	B	C	C	C	C	
1-10	B	B	C	C	C	
1-11	B	B	C	C	C	
1-12	B	B	B	C	C	
1-13	B	C	C	C	A	
1-14	B	B	C	B	A	A
1-15	C	C	D	C	C	
1-16	B	B	C	C	B	
1-17	B	B	C	C	B	B
1-18	B	B	C	C	C	
1-19	A	B	B	C	B	
1-20	B	B	C	C	B	
1-21	B	B	C	C	A	B
1-22	B	B	C	B	B	A
1-23	A	A	B	B	A	A
1-24	B	A	C	B	B	A
1-25	B	A	C	B	A	A
1-26	B	B	C	C	B	
1-27	B	B	C	C	B	
1-28	B	C	B	C	C	
1-29	C	C	C	C	C	
1-30	B	A	B	B	B	
1-31	A	A	B	B	A	A
1-32	B	A	B	B	C	
1-33	B	B	C	C	C	
1-34	B	C	C	C	C	
1-35	B	B	B	B	A	
1-36	B	B	C	C	B	
1-37	B	A	B	C	B	
1-38	B	B	C	C	B	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
1-39	B	B	C	C	A	A
1-40	B	B	C	C	A	A
1-41	B	A	B	B	C	
1-42	B	A	B	C	C	
1-43	B	B	C	C	A	A
1-44	B	B	C	C	A	A
1-45	B	B	C	B	B	
1-46	B	C	C	C	B	
1-47	B	A	B	B	A	A
1-48	A	A	B	B	B	
1-49	A	A	B	B	A	
1-50	A	A	C	C	B	
1-51	B	A	B	B	B	
1-52	B	B	C	B	B	
1-53	B	B	C	C	B	
1-54	B	A	B	B		B
1-55	B	B	B	C		B
1-56	B	B	C	B	A	A
1-57	B	B	C	C	B	
1-58	A	A	B	B	B	
Bảng 2						
2-1	B	C	C	C	B	B
2-2	B	C	C	C	B	B
2-3	B	B	C	C	B	A
2-4	C	C	C	C	C	
2-5	B	C	C	C	C	
2-6	B	B	C	C	B	A
2-7	B	B	C	C	B	
2-8	B	B	C	C	B	
2-9	C	C	C	C	C	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
2-10	B	B	C	C	B	
2-11	B	B	C	C	B	
2-12	B	B	C	C	B	
2-13	B	B	C	C	B	
2-14	B	B	C	C	C	
2-15	B	B	C	C	A	
2-16	B	B	C	B	B	B
2-17	B	B	C	C	B	A
2-18	B	B	C	B	A	
2-19	B	B	C	B	A	
2-20	B	B	C	C	A	A
2-21	B	B	C	C	B	
2-22	B	B	C	B	B	A
2-23	B	B	C	C	B	
2-24	B	B	C	C	A	A
2-25	B	A	B	B	A	A
2-26	B	B	C	C		C
2-27	B	B	C	B		B
2-28	B	A	C	B		C
2-29	B	B	C	B		B
2-30	B	B	C	C		C
2-31	B	B	C	C		B
Bảng 3						
3-1	B	B	C	C	A	
3-2	B	B	C	C	A	
3-3	B	C	C	C	A	
3-4	B	B	C	C	A	
3-5	B	C	C	C	B	
3-6	B	A	C	B	A	
3-7	B	B	C	C	B	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
3-8	B	B	C	C	A	
3-9	B	B	C	C	A	
3-10	B	B	C	B		B
3-11	B	B	C	C		A
3-12	B	B	C	C		B
3-13	B	B	C	C	B	B
3-14	B	B	C	C	B	A
Bảng 4						
4-1	A	B	C	B	A	
4-2	B	B	C	C	A	A
4-3	B	B	C	B	A	A
4-4	B	B	C	C	A	A
4-5	B	B	C	C	A	
4-6	B	B	C	C	A	
4-7	B	B	C	B	A	
4-8	B	B	C	B	A	
4-9	B	B	C	C	C	
4-10	B	B	C	C	B	B
4-11	B	C	C	C	C	
4-12	B	C	C	C	B	
4-13	B	C	C	C	B	A
4-14	C	C	C	C	B	
4-15	B	B	C	C	A	A
4-16	A	A	B	B	A	
4-17	B	B	C	B	A	
4-18	A	A	B	B	A	A
4-19	A	A	C	B	A	A
4-20	B	A	B	B	A	A
4-21	B	B	C	B	C	
4-22	B	A	B	B	A	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
4-23	B	A	B	B	A	A
4-24	B	B	C	C	B	
4-25	B	B	C	C	A	
4-26	B	B	C	C	B	B
4-27	B	A	B	B	A	A
4-28	B	B	C	B	A	
4-29	A	A	B	B	A	A
Bảng 5						
5-1	B	B	C	B	A	A
5-2	B	C	C	C	B	A
5-3	B	C	C	C	B	
5-4	B	C	C	C	A	A
5-5	B	C	C	C	B	
5-6	B	B	C	C	A	A
5-7	B	C	C	C	B	A
5-8	B	B	C	B	A	A
5-9	B	B	C	B	A	A
5-10	A	A	B	B	A	A
5-11	B	A	B	B	A	B
5-12	A	A	C	B	B	
5-13	A	A	C	B	B	
5-14	B	B	C	C	B	B
5-15	B	A	B	B	B	
5-16	B	A	B	B	B	B
5-17	B	B	B	B	B	A
5-18	B	A	B	B	B	
5-19	B	C	C	C	B	
5-20	B	B	C	B	A	B
5-21	B	A	B	B	A	A
5-22	A	A	B	B	B	A

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
5-23	A	A	B	B	A	
5-24	B	B	B	B	B	
5-25	B	B	B	B	B	
5-26	A	A	A	B	A	
5-27	B	B	B	B	A	A
5-28	B	B	B	B	B	
5-29	B	A	B	B	B	
5-30	B	A	B	B	A	A
5-31	B	B	C	C	B	
5-32	B	B	B	B	B	
5-33	B	B	B	B	B	
5-34	B	B	C	B	B	
5-35	B	B	B	B	A	
5-36	B	A	B	B	A	A
5-37	B	B	B	B	B	
5-38	C	C	C	C		
5-39	B	B	C	B	B	
5-40	B	B	C	C	B	
5-41	B	B	C	B	C	
5-42	B	B	C	C	C	
5-43	B	B	C	B	B	
Bảng 6						
6-1	B	B	C	B	A	A
6-2	B	B	C	C	A	B
6-3	B	B	C	C	B	B
6-4	B	A	C	B	A	A
6-5	B	A	C	B	A	A
6-6	B	A	B	B	A	A
6-7	C	B	C	C	B	
6-8	B	A	B	B	A	A

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
6-9	B	A	B	B	A	A
6-10	B	B	C	B	B	
6-11	B	B	C	B	A	
6-12	B	B	C	C	B	
6-13	B	C	C	C	B	
6-14	B	C	C	C	A	A
6-15	B	B	C	C	A	A
6-16	B	C	C	C	B	B
6-17	B	C	C	C	A	A
6-18	A	A	C	B	A	A
6-19	B	C	C	C	B	
6-20	B	B	C	B		B
6-21	B	B	C	B		B
6-22	B	B	C	B		B
6-23	B	A	C	B		B
6-24	B	B	C	C	B	B
6-25	C	C	C	C	B	A
6-26	B	C	C	C	B	
6-27	B	B	C	C	B	
6-28	B	B	C	C	A	A
6-29	B	B	C	B	A	A
6-30	B	B	C	B	C	
6-31	B	B	C	B	A	A
6-32	A	A	C	B	A	
6-33	A	A	C	B	B	
6-34	A	A	C	B	A	
6-35	B	A	C	B	B	
6-36	B	B	C	C	B	
6-37	B	B	C	C	B	
6-38	B	B	C	C	B	
6-39	B	C	C	C	C	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
6-40	B	B	C	C	A	
6-41	A	B	C	C	A	B
6-42	B	B	C	C	C	
6-43	B	B	C	C	B	
6-44	B	C	C	C	B	
6-45	B	B	C	C	B	
6-46	B	B	C	C	C	
6-47	A	A	B	B	A	A
6-48	B	B	C	C	B	
6-49	B	B	C	C	B	
6-50	A	A	B	B	C	
6-51	B	B	C	C	C	
6-52	B	B	C	C	C	
6-53	B	B	C	C	C	
6-54	B	B	C	C	C	
6-55	C	C	C	C	C	
6-56	B	A	C	B	B	B
6-57	B	A	C	C	C	
6-58	B	A	B	C	C	
6-59	B	A	B	B		C
6-60	A	A	B	B		B
Bảng 7						
7-1	B	C	C	C	B	
7-2	B	B	C	C	A	A
7-3	C	C	C	C	C	
7-4	B	C	C	C	B	B
7-5	B	C	C	C	B	B
7-6	B	B	C	C	A	B
7-7	C	C	C	C	B	
7-8	B	B	C	C	B	

Ví dụ số	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	THP-1 IL4 pIC50	BEAS2B pIC50
7-9	B	B	C	C	A	A
7-10	B	B	C	B	A	B
Bảng 8						
8-1	B	B	C	C	B	
8-2	B	B	C	C	A	C
8-3	B	B	C	C	A	
8-4	B	C	C	C	B	B
8-5	B	C	C	C	B	A
8-6	B	B	C	C	B	B
8-7	C	C	C	C	C	
8-8	C	C	C	C	C	
8-9	B	B	C	C	B	
8-10	A	A	C	B	A	A
8-11	B	B	C	C	B	A
8-12	B	B	C	B	A	A
8-13	B	B	C	C	B	A
8-14	B	B	C	C	A	A
8-15	B	C	C	C	C	
8-16	B	B	C	C	B	
8-17	A	A	C	C	B	
8-18	B	B	C	C	B	
8-19	B	B	C	C	C	
8-20	B	C	D	C	C	
8-21	B	B	C	C	B	
8-22	B	B	C	C	B	B
8-23	B	A	C	B	B	B
8-24	B	B	C	C	B	B

Thử nghiệm 4: Xác định độ hấp thụ ở chuột thường được đặt canun

Độ khả dụng sinh học qua đường miệng ($F\%$), phần cất được hấp thụ ($F_a\%$) và độ thanh thải gan giải phóng từng phần ($F_h\%$) được xác định ở chuột thường Sprague Dawley từ hai nghiên cứu sau đây:

(1) Dược động học ở chuột thường sau liều tiêm IV của hợp chất thử nghiệm: Sau liều tiêm IV, các mẫu huyết tương thường được thu gom trong thời gian từ 0 đến 6 giờ. Các mức thuốc được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS-MS. Các mức thuốc thu được được sử dụng để tính các thông số dược động học IV: AUC IV và liều IV.

(2) Chuột thường được đặt canun trong tĩnh mạch cửa (PV) của chúng và cả trong tĩnh mạch cảnh (JV) của chúng được cho dùng hợp chất thử nghiệm theo liều lượng qua đường miệng. Sau khi dùng theo liều qua đường miệng, các mẫu huyết tương thường được thu gom trong thời gian từ 0 đến 6 giờ từ cả tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch cảnh. Các mức thuốc được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS-MS. Các mức thuốc thu được được sử dụng để tính các thông số dược động học sau đây: AUC PO PV, AUC PO JV, và liều PO.

Bằng cách sử dụng dữ liệu thu được từ các nghiên cứu trên, độ khả dụng sinh học qua đường miệng $F\%$, và các lượng $F_a\%$ và $F_h\%$ được tính từ các công thức sau đây:

$$F\% = (AUC\ PO\ JV / AUC\ IV) * (Liều\ IV / Liều\ PO) * 100$$

$$F_a\% = (AUC\ PO\ PV / AUC\ IV) * (Liều\ IV / Liều\ PO) * 100$$

$$F_h\% = AUC\ PO\ JV / AUC\ PO\ PV$$

trong đó:

AUC PO JV = Diện tích dưới đường cong sau liều dùng qua đường miệng và huyết tương được thu gom từ tĩnh mạch cảnh

AUC PO PV = Diện tích dưới đường cong sau liều dùng qua đường miệng và huyết tương được thu gom từ tĩnh mạch cửa

AUC IV = Diện tích dưới đường cong theo liều dùng trong tĩnh mạch

Liều IV = Liều dùng trong tĩnh mạch tính theo mg/kg

Liều PO = Liều dùng qua đường miệng tính theo mg/kg

Các hợp chất theo sáng chế thường có độ khả dụng sinh học qua đường miệng ($F\%$) ít hơn khoảng 10% và mức độ hấp thụ tại tĩnh mạch cửa ($F_a\%$) ít hơn khoảng 20% bao gồm ít hơn khoảng 10%. Ví dụ, tất cả các hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 6, 8, và 12 đều có các trị số $F\%$ nhỏ hơn các trị số khoảng 5% và $F_a\%$ nhỏ hơn khoảng 10%.

Thử nghiệm 5: Dược động học ruột kết ở chuột thường

Các hợp chất thử nghiệm được phối trộn riêng lẻ trong metyl-xenluloza 0,5% trong nước và được cho dùng theo liều qua ống thông qua đường miệng ở 5 nồng độ mg/kg vào chuột thường Sprague Dawley. Ở các điểm thời gian khác nhau (thường là 1, 2, 4, 6, 24 giờ) sau khi cho dùng theo liều, các mẫu máu được loại bỏ thông qua lỗ chọc tim và ruột kết nguyên vẹn được cắt bỏ khỏi các con chuột thường đó. Các mẫu máu được ly tâm ở 1500 x g trong thời gian 15 phút để thu gom huyết tương. Ruột kết được rửa bằng nước muối đệm phosphat lạnh như bằng (PBS), được cân, và được làm đồng nhất ở độ pha loãng bằng 1:10 trong PBS. Các mức hợp chất thử nghiệm trong huyết tương và ruột kết được xác định bằng phép phân tích LC-MS dựa trên các tiêu chuẩn phân tích được xây dựng thành đường cong chuẩn trong ma trận thử nghiệm. Tỷ lệ mức trong ruột kết so với mức trong huyết tương được xác định dưới dạng tỷ lệ của AUC trong ruột kết so với AUC trong huyết tương theo $\mu\text{g hr/g}$. Ví dụ, các hợp chất trong các ví dụ 1, 2, và 5 thể hiện tỷ lệ của mức trong ruột kết so với mức trong huyết tương vượt qua khoảng 450.

Thử nghiệm 6: Dược động học trong huyết tương và ống GI ở chuột thường và chó

Hợp chất thử nghiệm được dùng theo liều cho chuột thường Sprague Dawley đực ($n=3$) như được mô tả trong thử nghiệm 5. Tại mỗi thời điểm (0,5, 1, 3, 6, và 24 giờ) các mẫu huyết tương được lấy bằng lỗ chọc tim và ngay sau đó ống GI được loại bỏ và các phân thù sau đây được cắt bỏ: tá tràng, ruột kết gần, và ruột kết xa. Các mức hợp chất thử nghiệm trong huyết tương và phân thù được xác định như được mô tả trong thử nghiệm 5. Ở tất cả các thời điểm, nồng độ huyết tương đều thấp hơn giới hạn định lượng bằng 0,001 $\mu\text{g/mL}$. Đối với hợp chất trong ví dụ 1, đối với mỗi phân thù, tỷ lệ trong mô so với trong huyết tương vượt quá khoảng 14000.

Thử nghiệm tương tự được tiến hành ở chó. Chó săn thỏ đực (n=2) được cho dùng theo liều qua ống thông qua đường miệng với 5 mg/kg hợp chất thử nghiệm, được phối trộn như trên. Ở con chó số 1, các mẫu huyết tương được lấy ở thời điểm 0,25, 1, 2, 4, 6, và 24 giờ sau khi dùng theo liều. Ở con chó số 2, các mẫu huyết tương được lấy ở thời điểm 6 giờ. Ở cả hai con chó số 1 (ở 24 giờ) và con chó số 2 (ở 6 giờ), ống GI được loại bỏ và được phân thùy như sau: tá tràng, ruột hồi, manh tràng và ruột kết được phân đoạn thành ba phần bằng nhau (ruột kết ở gần, ở giữa, và ở xa). Đối với mỗi trong số các phân thùy GI, đoạn xấp xỉ 2 cm được cắt bỏ ở phần giữa của phân thùy này. Mỗi phân thùy được rửa kỹ trong dung dịch đệm PBS lạnh như băng và sau đó được đồng nhất hóa trong 5 thể tích của dung dịch đệm PBS và được phân tích như trên. Đối với hợp chất trong ví dụ 1, tỷ lệ nồng độ của hợp chất trong mô GI so với nồng độ hợp chất trong huyết tương trong các lần thu gom tiến hành ở thời điểm 6 giờ sau liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến khoảng 165, trong đó nồng độ trong ruột kết được chọn là tổng của ba phân thùy của ruột kết. Tỷ lệ của nồng độ trong mô GI so với nồng độ trong huyết tương nằm trong khoảng từ khoảng 7 đến khoảng 30 trong các lần thu gom tiến hành ở thời điểm 24 giờ sau liều dùng qua đường miệng.

Thử nghiệm 7: Mô hình chuột nhắt có bệnh viêm ruột kết do oxazolon gây ra

Bệnh viêm ruột kết do oxazolon gây ra là mô hình thử nghiệm có sự tương đồng mô đối với bệnh viêm ruột kết mạn loét ở người (Heller et al. Immunology, 2002, 17, 629-638). Chuột nhắt BALB/C trưởng thành từ Harlan được sử dụng trong thử nghiệm này. Vào ngày 1, các con vật được gây mê nhẹ bằng isofluran và lông giữa vai được loại bỏ cẩn thận trước khi oxazolon (4%, 150 μ L, 4:1 axeton: chế phẩm dầu ôliu) hoặc dung dịch chất dẫn thuốc được áp dụng từ từ vào để làm mất cảm da. Bảy ngày sau khi mất cảm da, chuột nhắt được cho nhịn đói qua đêm, được gây mê bằng cách hít isofluran, và ống tiêm 1 mL có trang bị ống thông 3.5-F, được làm đầy dung dịch oxazolon, được luồn cẩn thận khoảng 4 cm vào ruột kết của con chuột nhắt đó. Sau khi luồn, 50 μ L dung dịch oxazolon (1%, chế phẩm etanol:nước tỷ lệ 1:1) được bơm rất từ từ (trong thời gian trên 30 giây bằng cách sử dụng bơm tiêm) vào ruột kết. Ống thông được loại bỏ và chuột nhắt được giữ thẳng đứng (cúi

đầu) trong thời gian 2 phút để đảm bảo rằng toàn bộ dung dịch oxazolon được giữ lại bên trong ruột kết. Việc điều trị bằng thuốc (PO, BID hoặc TID) hoặc chất dẫn thuốc được bắt đầu một ngày trước thách thức oxazolon trong trực tràng (intrarectal - IR). Hai ngày sau thách thức oxazolon trong trực tràng, chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh (Disease Activity Index - DAI) được đánh giá bởi người thử nghiệm không được biết về việc điều trị đối với mỗi con chuột nhất theo điểm tiêu chuẩn: điểm số phù hợp mẫu phân (0, bình thường; 2, ỉa chảy; 4, tiêu chảy), điểm số chảy máu gộp (0, không chảy máu; 2, chảy máu nhẹ; 4, có chảy máu), và điểm số giảm cân (0, không; 1, 1%-5%; 2, 5%-10%; 3, 10%-20%; 4, nhiều hơn 20%); DAI = trung bình của (điểm số phù hợp mẫu phân + điểm số chảy máu gộp + điểm số giảm cân).

Các hợp chất theo sáng chế đã lựa chọn được thử nghiệm trong thử nghiệm này. Hiệu quả trong mô hình này được chứng minh bằng sự giảm điểm số DAI khi so với điểm số từ các con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Các hợp chất trong các ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, và 1-38 cho thấy sự giảm điểm số DAI có ý nghĩa thống kê so với các con được điều trị bằng chất dẫn thuốc trong mô hình oxazolon ở liều lượng bằng 1, 3, và/hoặc 10 mg/kg BID, trong khi các hợp chất trong các ví dụ 7, 9, 11, 13, 2-1, 2-6, 2-16, 2-17, 2-22, 2-24, 4-3, 4-4, 4-13, 4-18, 4-19, 4-23, và 5-11 không cho thấy sự giảm có ý nghĩa thống kê ở các liều lên đến 10 mg/kg BID được thử nghiệm trong thử nghiệm này.

Thử nghiệm 8: Tác dụng ức chế miễn dịch trong các tế bào giết tự nhiên (NK) trong lách chuột nhắt

Sự hết sạch các tế bào lách của chuột nhắt là mô hình thử nghiệm về sự ức chế miễn dịch (Kudlacz et al., *Am. J. of Transplantation*, **2004**, 4, 51-57). Hợp chất trong ví dụ 1 được đánh giá trong mô hình lách chuột nhắt theo cùng một phác đồ điều trị giống như phác đồ điều trị được sử dụng trong mô hình viêm ruột kết do oxazolon gây ra (Thử nghiệm 7).

Chuột nhắt Balb/C được trưởng thành (12-14 tuần tuổi) từ Harlan được sử dụng cho nghiên cứu. Hợp chất (1, 10 và 100 mg/kg, BID) và tofacitinib (30 mg/kg, BID)

làm đối chứng dương được cho dùng theo liều qua đường miệng trong thời gian ba ngày cho chuột nhất chưa qua thử nghiệm. Lá lách được thu lại 1 hoặc 2 giờ sau liều cuối cùng và được nghiền ngay để nhuộm phân nhóm tế bào. Trước khi cố định, các kháng thể được đánh dấu florophore đối với CD19 (FITC; tế bào B), CD3e (PE; tế bào T pan) và DX5 (APC; các tế bào NK) được ủ với các mẫu tế bào lách từ mỗi con chuột nhất để cho phép phân tích đồng thời % nhiều phân nhóm trên máy đếm tế bào theo dòng chảy. Tổng số lượng các tế bào lách đối với mỗi con chuột này được đo bằng máy đếm tế bào tự động hóa Scepter™ 2.0 Handheld (Scepter™ 2.0 Handheld Automated Cell Counter).

Số lượng tuyệt đối của tập hợp phân nhóm tế bào lympho (ví dụ, các tế bào B, T và NK của lách) được tính từ tỷ lệ phần trăm của mỗi phân nhóm nhân với tổng tế bào lách đối với mỗi con. Phân tích phương sai một yếu tố, với thử nghiệm Dunnett's *post hoc*, được sử dụng để so sánh số lượng các tế bào lympho ở lách của nhóm chất dẫn thuốc và nhóm hợp chất thử nghiệm. Tế bào α được thiết lập ở $p < 0,05$. Dữ liệu được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ SEM đối với mỗi nhóm.

Đối chứng dương, tofacitinib (30 mg/kg; PO, BID), phụ thuộc vào liều và làm giảm đáng kể số lượng tế bào NK ở lách. Trong cùng nghiên cứu này, số lượng tế bào NK ở lách không bị ảnh hưởng bởi hợp chất trong ví dụ 1 ở các liều PO (BID) lên đến 100 mg/kg (liều tối đa được thử nghiệm). Không có tác dụng điều trị nào được quan sát thấy đối với tập hợp tế bào B và T với một trong các hợp chất.

Dữ liệu này, khi kết hợp với liều tối thiểu 1 mg/kg mà gây ra tác dụng chống viêm ruột kết đáng kể trong mô hình chuột nhất bị bệnh viêm ruột kết do oxazolon gây ra (thử nghiệm 7), cho phép tính chỉ số điều trị bệnh thiết thực >100 đối với hợp chất trong ví dụ 1.

Thử nghiệm 9: Nghiên cứu đầu tiên ở người để đánh giá độ an toàn, khả năng dung nạp và dược động học ở các đối tượng khỏe mạnh

Hợp chất trong ví dụ 1 được đánh giá trong nghiên cứu liều duy nhất tăng dần (SAD) và nhiều liều tăng dần (MAD) được kiểm soát bằng giả dược, ngẫu nhiên, mù kép về độ an toàn, khả năng dung nạp, và dược động học ở các đối tượng khỏe mạnh.

Các mẫu được động học được thu gom lên đến 72 giờ sau liều cuối cùng ở cả nghiên cứu SAD (sau liều thứ nhất) và nghiên cứu MAD (sau thời gian 14 ngày cho dùng theo liều một lần một ngày). Nghiên cứu SAD đã tập hợp 5 nhóm người và nghiên cứu MAD đã tập hợp 4 nhóm người có tổng cộng 72 đối tượng, trong đó 71 đối tượng đã hoàn thành giai đoạn dùng theo liều.

Các thông số được động học (PK) của huyết tương được xác định bằng phép phân tích không ngăn bằng cách sử dụng WinNonLin phiên bản 6.4.0 (Pharsight, St Louis, MO). Thông số PK của huyết tương được thể hiện ở đây là:

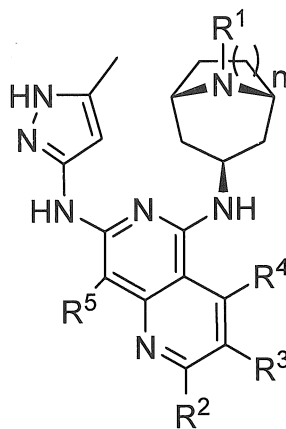
C_{max} : nồng độ tối đa trong huyết tương

Sau liều đơn lên đến 1000 mg, nồng độ trong huyết tương C_{max} trung bình của các hợp chất nhỏ hơn 50 ng/mL không có đối tượng riêng lẻ nào đạt được C_{max} lớn hơn 100 ng/mL. Sau 14 ngày sử dụng hợp chất lên đến 300 mg, nồng độ hợp chất trong huyết thanh C_{max} trung bình nhỏ hơn 15 ng/mL không có đối tượng riêng lẻ nào đạt được C_{max} lớn hơn 30 ng/mL. Việc so sánh dữ liệu này với các hợp chất được dùng qua đường miệng khác, đề xuất rằng hợp chất trong ví dụ 1 có độ khả dụng sinh học qua đường miệng rất thấp. Ngoài ra, nồng độ thuốc cao được quan sát trong các mẫu phân cho thấy sự phơi nhiễm đáng kể trong ống dạ dày ruột.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả dựa trên các phương án cụ thể của nó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng nên hiểu rằng các thay đổi khác nhau có thể được tiến hành và các phương án tương đương có thể được thay thế mà không tách rời khỏi phạm vi thực tế của sáng chế. Ngoài ra, nhiều cải biến có thể được tiến hành để phù hợp với từng trường hợp, nguyên liệu, chế phẩm chứa chất, quy trình, bước hoặc các bước xử lý cụ thể, đối với mục đích, ý tưởng và phạm vi của sáng chế. Tất cả các cải biến như vậy được dự định là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ngoài ra, tất cả các công bố, patent, và tài liệu patent được trích dẫn trên đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, như được kết hợp riêng lẻ bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

R^1 được chọn từ:

(a) C_{1-4} alkyl, trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc bằng phần tử thế được chọn từ:

-CN,

-OC₁₋₃alkyl,

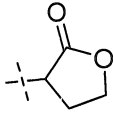
-C(O)OC₁₋₄alkyl,

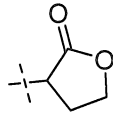
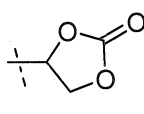
phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -OH,

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN,

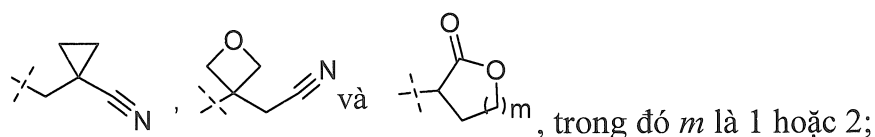
tetrahydropyranyl,

-C(O)NR^aR^b, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl

hoặc R^a là hydro và R^b là , và

nhóm được chọn từ  và  ;

(b) nhóm được chọn từ

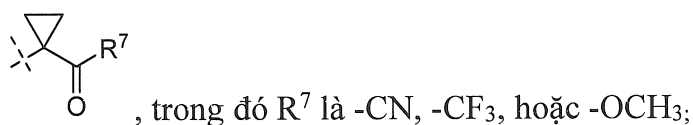


(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, trong đó R^6 được chọn từ

$\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, trong đó $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc bằng phần tử thế được chọn từ $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, phenyl, và $-\text{NR}^e\text{R}^f$, trong đó R^e và R^f độc lập là hydro hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

$\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, trong đó $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$ tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$; và



(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, trong đó R^8 được chọn từ

$\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, trong đó $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, tetrahydrofuranyl, hoặc $-\text{OR}^m$, trong đó R^m là hydro hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$; và

$\text{C}_{1-4}\text{alkenyl}$; và

(e) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, trong đó R^9 được chọn từ

$\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, trong đó $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, phenyl, pyridinyl, hoặc $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$,

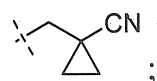
$\text{C}_{1-4}\text{alkenyl}$,

$\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, trong đó $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$ tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$,

phenyl,

pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo,

dị vòng chứa từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$ hoặc $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, trong đó $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$ hoặc $-\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$; và



R^2 được chọn từ hydro, $-OC_{1-3}alkyl$, và $-CH_2-R^{10}$, trong đó R^{10} được chọn từ $-OH$, morpholinyl, piperidinyl, trong đó piperidinyl tùy ý được thế bằng 2 flo, và piperazinyl, trong đó piperazinyl tùy ý được thế bằng metyl;

R^3 được chọn từ hydro, $C_{1-3}alkyl$, $-OC_{1-3}alkyl$, $-C(O)OC_{1-3}alkyl$, $-S(O)_2C_{1-3}alkyl$, và $-CH_2S(O)_2C_{1-3}alkyl$;

R^4 là hydro hoặc $-OC_{1-3}alkyl$;

R^5 là hydro hoặc flo; và

n là 1 hoặc 2;

với điều kiện là

khi R^3 là $-OC_{1-3}alkyl$ và mỗi R^2 , R^4 , và R^5 là hydro, R^9 không phải là phenyl;

khi R^5 là flo, n là 1, và mỗi R^2 , R^3 , và R^4 là hydro, R^9 không phải là phenyl; và

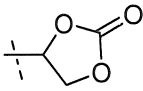
khi R^5 là flo, R^3 là metyl, và mỗi R^2 và R^4 là hydro, R^1 không phải là $-C(O)OR^8$;

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

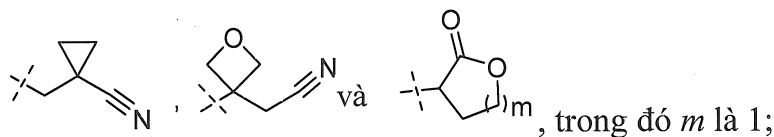
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 được chọn từ:

(a) $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ $-CN$; $-OC_{1-3}alkyl$; phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng $-OH$; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng $-CN$;

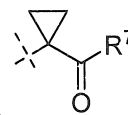
tetrahydropyranyl; $-C(O)NHCH_3$; và  ;

(b) nhóm được chọn từ



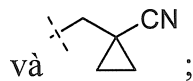
(c) $-C(O)R^6$, trong đó R^6 được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ $-OH$ và phenyl;

C₃₋₆xycloalkyl, trong đó C₃₋₆xycloalkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl; và trong đó R⁷ là -CN hoặc -CF₃;



(d) -C(O)OR⁸, trong đó R⁸ được chọn từ C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng -CN, C₃₋₆xycloalkyl, tetrahydrofuranyl, hoặc -OR^m, trong đó R^m là hydro hoặc C₁₋₃alkyl; và C₁₋₄alkenyl; và

(e) -S(O)₂R⁹, trong đó R⁹ được chọn từ C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng -CN, -OC₁₋₃alkyl, phenyl, pyridinyl, hoặc C₃₋₆xycloalkyl; C₁₋₄alkenyl; C₃₋₆xycloalkyl, trong đó C₃₋₆xycloalkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo; dị vòng chứa 4 hoặc 5 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng được liên kết với lưu huỳnh thông qua nguyên tử nitơ và dị vòng này tùy ý được thế bằng -CN hoặc -CH₂OCH₃;



R² được chọn từ hydro, -OCH₃, và -CH₂-R¹⁰, trong đó R¹⁰ được chọn từ -OH, morpholinyl, piperidinyl, trong đó piperidinyl được thế bằng hai nguyên tử flo ở vị trí 4, và piperazinyl, trong đó piperazinyl được thế bằng metyl ở vị trí 4;

R³ được chọn từ hydro, -CH₃, -OCH₃, và -C(O)OCH₃;

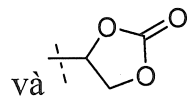
R⁴ là hydro hoặc -OCH₃;

R⁵ là hydro hoặc flo; và

n là 1 hoặc 2,

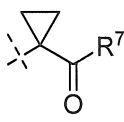
với điều kiện là khi R⁵ là flo, thì R³ là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ là C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được chọn từ -CN; -OC₁₋₃alkyl; phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng -OH; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng -CN; tetrahydropyranyl, -C(O)NHCH₃,

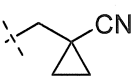


4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ là -C(O)R⁶, trong đó R⁶ được chọn từ C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo hoặc với phần tử thế được

chọn từ -OH, và phenyl; C₃₋₆xycloalkyl, trong đó C₃₋₆xycloalkyl tùy ý được thế bằng

C₁₋₃alkyl; và , trong đó R⁷ là -CN hoặc -CF₃.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ là -S(O)₂R⁹, trong đó R⁹ được chọn từ C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng -CN, -OC₁₋₃alkyl, phenyl, pyridinyl, hoặc C₃₋₆xycloalkyl; C₁₋₄alkenyl; C₃₋₆xycloalkyl, trong đó C₃₋₆xycloalkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₃alkyl; pyridinyl, trong đó pyridinyl tùy ý được thế bằng flo; dị vòng chứa 4 hoặc 5 nguyên tử trong vòng bao gồm một nguyên tử nitơ, trong đó dị vòng được liên kết với lưu huỳnh thông qua nguyên tử nitơ và dị vòng tùy ý được thế bằng -CN

hoặc với -CH₂OCH₃; và .

6. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ được chọn từ:

(a) C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo, hoặc với -CN hoặc -C(O)NHCH₃;

(c) -C(O)R⁶, trong đó R⁶ là C₁₋₄alkyl, trong đó C₁₋₄alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba flo; và

(e) -S(O)₂R⁹, trong đó R⁹ là pyridinyl; và

mỗi R², R³, R⁴, và R⁵ là hydro.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R¹ được chọn từ -(CH₂)₂CN, -CH₂CH₂F, -CH₂C(O)NHCH₃, -C(O)CHF₂, và -S(O)₂-pyridin-3-yl.

8. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

3-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propanitril,

N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-floetyl)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(pyridin-3-ylsulfonyl)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

2-(dimetylamin)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-9-yl)etan-1-on,

2,2-diflo-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-yl)etan-1-on,

N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-8-((2-metoxetyl)sulfonyl)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl)- N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

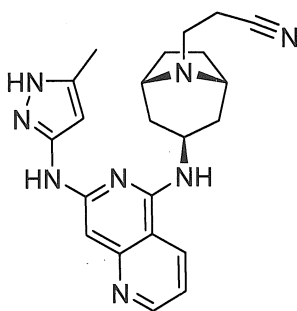
N^7 -(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -((1*R*,3*s*,5*S*)-9-(pyridin-3-ylsulfonyl)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-3-yl)-1,6-naphtyridin-5,7-diamin,

isobutyl (1*R*,3*s*,5*S*)-3-((2-(hydroxymetyl)-7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat,

N -metyl-2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-9-azabixclo[3.3.1]nonan-9-yl)axetamit, và

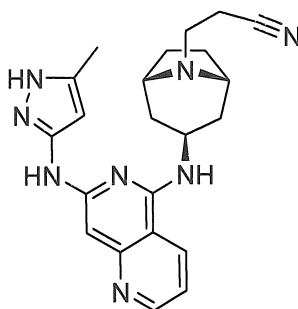
muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất có công thức:

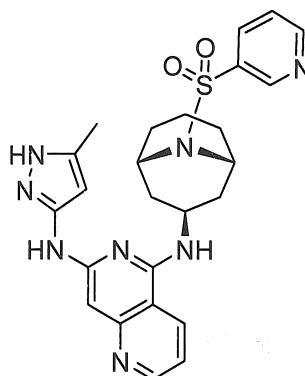


hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất có công thức:



11. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril ở dạng tinh thể, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ ở các trị số 2θ bằng $7,87 \pm 0,20$, $12,78 \pm 0,20$, $15,78 \pm 0,20$, và $20,41 \pm 0,20$.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X còn được đặc trưng bởi hai hoặc nhiều hơn hai đỉnh nhiễu xạ bổ sung ở các trị số 2θ được chọn từ $10,80 \pm 0,20$, $13,47 \pm 0,20$, $13,64 \pm 0,20$, $14,66 \pm 0,20$, $15,11 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $21,00 \pm 0,20$, $22,22 \pm 0,20$, $22,93 \pm 0,20$, và $23,65 \pm 0,20$.

14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X, trong đó các vị trí đỉnh về cơ bản phù hợp với các vị trí đỉnh của mẫu được thể hiện trên Fig. 1.

15. Hợp chất theo điểm 12, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi vết đo nhiệt lượng quét vi sai được ghi lại ở tốc độ gia nhiệt bằng 10°C trên mỗi phút mà thể hiện trị số cực đại trong dòng nhiệt thu nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 243°C đến khoảng 253°C .

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi vết đo nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với dạng được thể hiện trên Fig. 2.

17. Solvat tinh thể bao gồm 3-(((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(((7-((5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphtyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril, metanol, *N,N*-dimetylformamit, và nước, trong đó solvat tinh thể này được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ ở các trị số 2θ bằng $9,76 \pm 0,20$, $15,06 \pm 0,20$, $16,61 \pm 0,20$, $20,40 \pm 0,20$, và $21,99 \pm 0,20$.

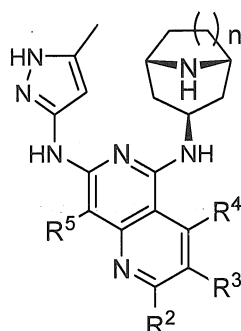
18. Solvat tinh thể theo điểm 17, trong đó solvat này bao gồm metanol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 6% đến khoảng 7%, *N,N*-dimetylformamit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 2,5%, và nước với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1,5%.

19. Solvat tinh thể theo điểm 17, trong đó solvat tinh thể này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X, trong đó các vị trí đỉnh được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x, trong đó các vị trí đỉnh về cơ bản phù hợp với các vị trí đỉnh của mẫu được thể hiện trên Fig. 5.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang dược dụng.

21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác hữu ích để điều trị bệnh viêm dạ dày ruột.

22. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được nêu trong điểm 1, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và n như được nêu trong điểm 1 phản ứng với:

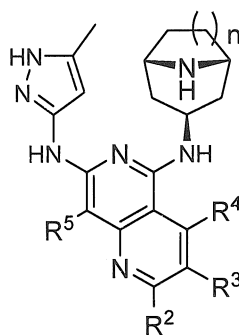
(i) hợp chất có công thức $L-R^A$, trong đó L là nhóm rời chuyển và R^A là alkyl được thể tùy ý như được nêu trong điểm 1 đối với R^1 trong lựa chọn (a) hoặc R^A là phân tử thể trong lựa chọn (b); hoặc

(ii) $HO-C(O)R^6$; hoặc

(iii) $Cl-C(O)OR^8$; hoặc

(iv) $Cl-S(O)_2R^9$, trong đó R^6 , R^8 , và R^9 được nêu trong điểm 1 để tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và n là như được nêu trong điểm 1.

24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó mỗi R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là hydro.

25. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm 12 ở dạng tinh thể, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra huyền phù đặc của solvat tinh thể 3-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-((7-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-naphthyridin-5-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propannitril trong dung môi được lựa chọn từ dioxan, toluen, butyl axetat và axeton;

(b) gia nhiệt huyền phù đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 110°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 3 ngày; và

(c) tách dạng tinh thể này khỏi huyền phù đặc.

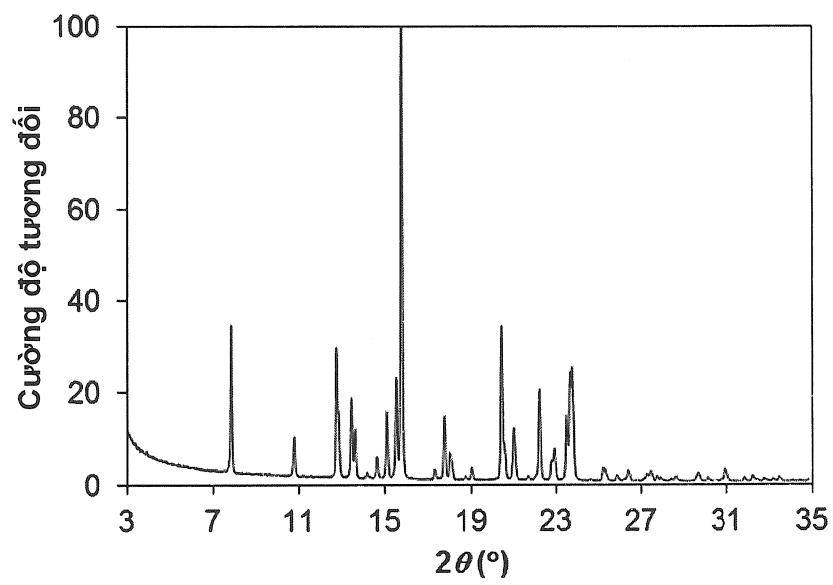


FIG. 1

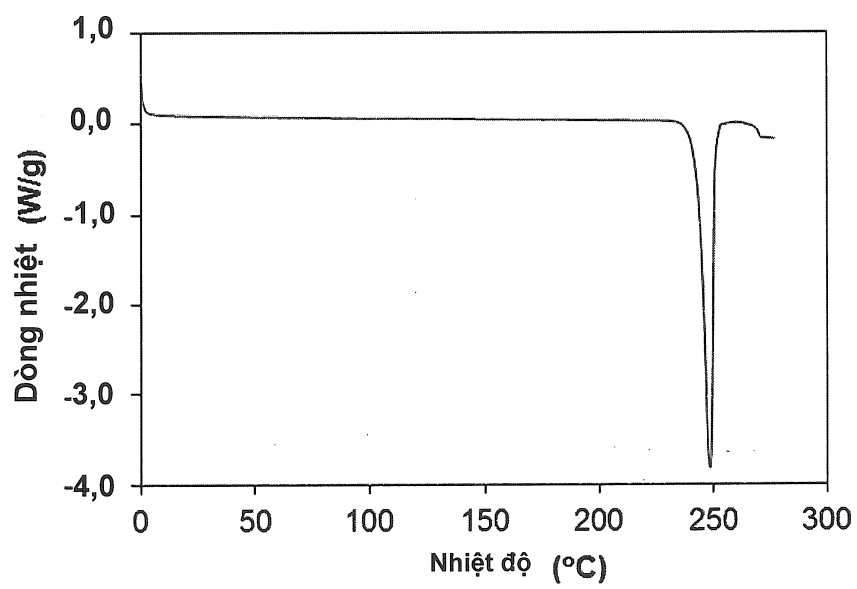


FIG. 2

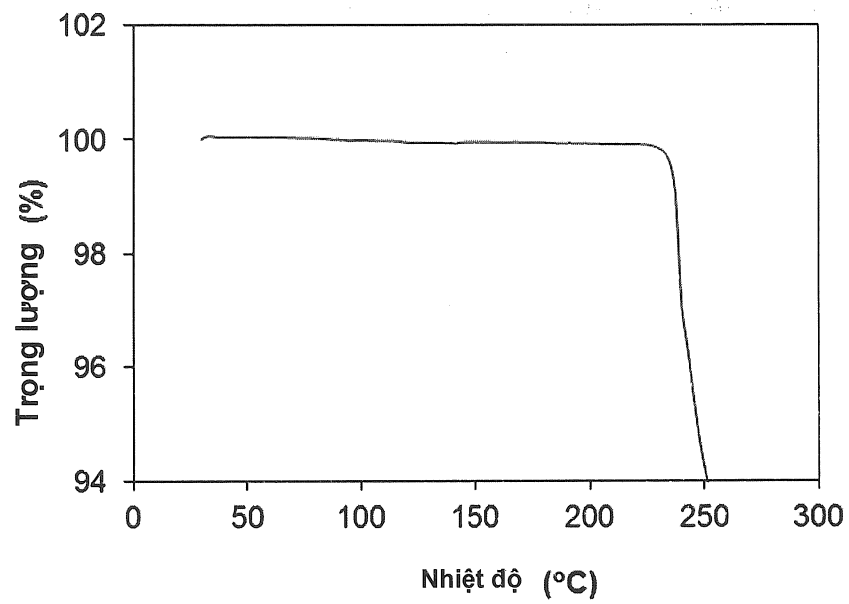


FIG. 3

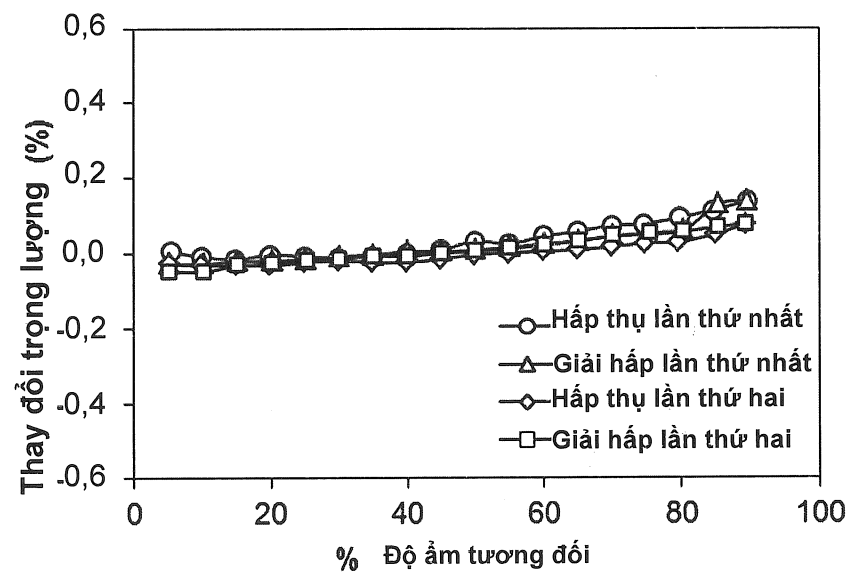


FIG. 4

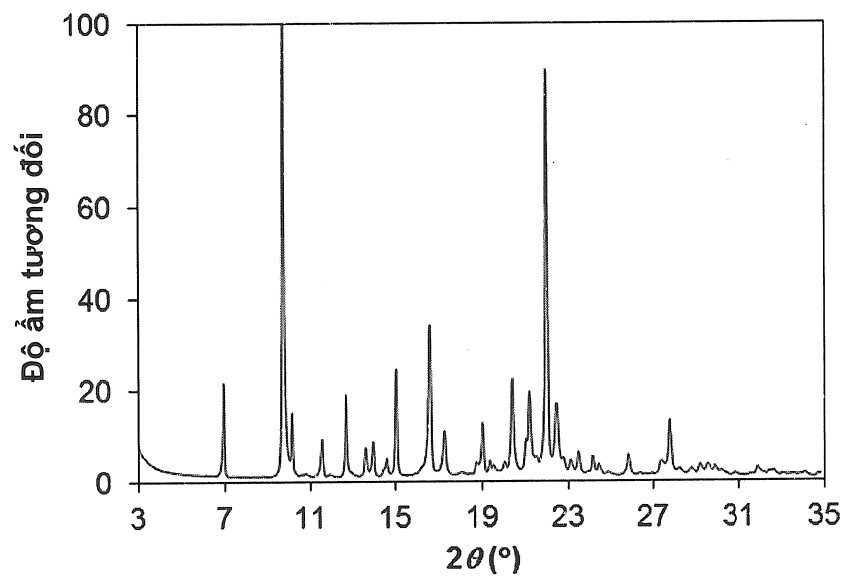


FIG. 5