



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

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

(11)



1-0034821

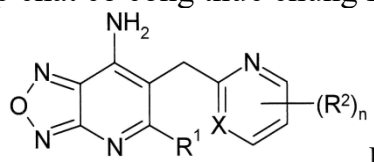
(51)<sup>8</sup> C07D 498/04; A61K 31/4355; A61P  
3/04

(13) B

- 
- (21) 1-2019-00807 (22) 31/07/2017  
(86) PCT/EP2017/069274 31/07/2017 (87) WO2018/024653 08/02/2018  
(30) 16183047.6 05/08/2016 EP  
(45) 27/02/2023 419 (43) 27/05/2019 374A  
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)  
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany  
(72) GODBOUT, Cédricx (CA); TRIESELNANN, Thomas (DE); VINTONYAK,  
Viktor (UA).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
- 

(54) HỢP CHẤT OXADIAZOLOPYRIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT  
NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung I,



trong đó, các nhóm R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> và n như được xác định trong điểm 1, các hợp chất này có các đặc tính dược lý giá trị, nhất là đặc tính liên kết với ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) và điều biến hoạt tính của nó. Hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và phòng ngừa các bệnh mà có thể chịu ảnh hưởng bởi thụ thể này, như các bệnh chuyển hóa, nhất là bệnh béo phì.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất oxadiazolopyridin mới, đây là chất ức chế ghrelin O-axyl transferaza (ghrelin O-acyl transferase: GOAT), đề cập đến quy trình điều chế chúng, đến dược phẩm chứa các hợp chất này và đến việc sử dụng trong y học của chúng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà các bệnh này có thể chịu tác động bởi sự điều biến chức năng của ghrelin O-axyl transferaza (GOAT). Cụ thể, dược phẩm theo sáng chế là thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh chuyển hóa, như béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn bởi béo phì ở các bệnh nhân bị hội chứng Prader-Willi (Prader-Willi-Syndrome: PWS), kháng insulin và tiểu đường, nhất là tiểu đường typ 2.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Men ghrelin O-Axyltransferaza (GOAT) là một thành viên thuộc họ protein O-axyl transferaza liên kết với màng (MBOAT), và là enzym duy nhất ở người có khả năng thúc đẩy phản ứng axyl hóa trên ghrelin hormon peptit. Bằng cách liên kết axit béo mạch trung bình với phần Serin-3 của peptit 28-axit amin, GOAT chuyển đổi ghrelin chưa axyl hóa (UAG) thành ghrelin axyl hóa (AG) mà sản phẩm này là phối tử tự nhiên của thụ thể ghrelin GHSR1a (growth hormone secretagogue receptor 1a). Thụ thể ghrelin được biểu hiện ở nhiều vùng trong não bộ liên quan đến nội cân bằng năng lượng. Sự kích hoạt thụ thể bởi AG dẫn đến sự kích thích các con đường noron dẫn đến sự hấp thu thức ăn tăng, sự lắng đọng chất béo và tăng cân do đó liên kết hệ ghrelin với béo phì. Ở người, AG trong huyết tương đạt đỉnh ngay trước mỗi bữa ăn và giảm xuống đáp ứng với sự hấp thu thức ăn (D.E. Cummings et al., Diabetes (2001) 50(8), 1714-1719). Truyền AG đã được chứng minh làm gia tăng hấp thu thức ăn ở các đối tượng nạc và béo phì (M.R. Druce et al., Int. J. Obes. (2005), 29(9), 1130-1136). Cho tới nay, vẫn chưa có thụ thể nào được nhận diện đối với UAG, nhưng đã chứng minh được là có các tác dụng đối kháng chức năng đối với AG ít nhất về các đặc tính chuyển hóa của nó (W. Zhang et al., Endocrinology (2008) 149 (9), 4710-4716). Vì chất ức chế GOAT cơ bản sẽ làm giảm mức phối tử GHSR1a AG và đồng thời làm gia tăng chất đối kháng chức năng UAG, nên nó hữu dụng để điều trị

béo phì ở dạng chất phụ gia của chế độ ăn giảm calo và hoạt động thể chất tăng cường trong quản lý cân nặng thường xuyên.

Tình trạng đói không thể thỏa mãn và béo phì nghiêm trọng là các dấu hiệu đặc trưng của hội chứng Prader-Willi (PWS), bệnh hiếm gặp do di truyền với bệnh lý phức tạp. Các mức AG trong huyết tương của các đối tượng PWS tăng cao và tỷ lệ AG/UAG gia tăng chỉ ra mối liên quan (N. Wierup et al., *Regulatory Peptides* (2002) 107, 63– 69; R.J. Kuppens et al., *Endocrine* (2015) 50(3), 633-642 ). Do đó, chất ức chế GOAT có thể hiệu quả trong việc làm giảm hành vi thèm muốn thức ăn và thể trọng ở bệnh nhân PWS cải thiện một gánh nặng lớn tác động lên bệnh nhân và gia đình họ.

Ngoài ra, hệ ghrelin hình như đóng vai trò chính trong nội cân bằng glucoza. Việc dùng AG cho các đối tượng là người dẫn đến sự kiểm chế bài tiết insulin cảm ứng bởi glucoza và tăng glucoza huyết tương. Truyền UAG có khả năng chống lại tác dụng làm tăng glucoza huyết của AG (F. Broglio et al., *J.Clin.Endocrinol.Metab.* (2004) 89, 3062-3065). Sự biểu hiện của GOAT, ghrelin và GHSR1a trong các tiểu đảo tụy của người cho thấy vai trò cận tiết đối với sự tiết insulin (A. DelParigi et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87(12), 5461-5464). Ngoài ra, UAG tăng cường sự sống sót của tế bào tụy  $\beta$  và tế bào đảo tụy của người in vitro (R. Granata et al., *Endocrinology* (2007) 148(2), 512-529) và phòng ngừa bệnh tiểu đường ở chuột được xử lý bằng streptozotocin (R. Granata et al., *J. Med. Chem.* (2012) 55(6), 2585-2596). Do đó, việc xử lý bằng chất ức chế GOAT được kỳ vọng cải thiện nội cân bằng glucoza ở các bệnh nhân bị tiểu đường typ 2 hoặc béo phì bị giảm dung nạp glucoza.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

#### **Mục đích của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề cập đến các hợp chất mới, sau đây được mô tả là hợp chất có công thức I, đặc biệt là các dẫn xuất oxadiazolopyridin mới, các hợp chất này có hoạt tính đối với ghrelin O-axyl transferaza (GOAT), đặc biệt các hợp chất này là chất ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT).

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến các hợp chất mới, cụ thể là dẫn xuất

oxadiazolopyridin, các hợp chất này có tác dụng ức chế lên ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) *in vitro* và/hoặc *in vivo* và có các đặc tính dược lý và dược động học thích hợp để sử dụng chúng làm thuốc.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chất ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) hiệu quả, cụ thể để điều trị các rối loạn chuyển hóa, điều trị béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn bởi béo phì ở các bệnh nhân bị hội chứng Prader-Willi (PWS), kháng insulin và tiểu đường, cụ thể là tiểu đường typ 2.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở bệnh nhân.

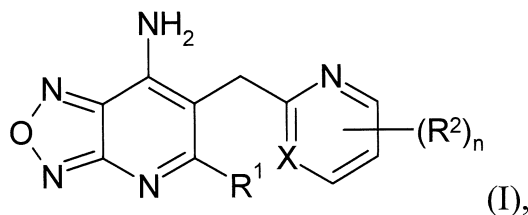
Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến tổ hợp của ít nhất một hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Các mục đích khác của sáng chế trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thông qua phần mô tả ở trên và dưới đây và thông qua các ví dụ.

Các chất ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) là đã biết trong lĩnh vực, ví dụ xem các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu WO 2013/125732 và WO 2015/073281. Các dẫn xuất oxadiazolopyridin theo sáng chế khá khác nhau về mặt cấu trúc và có thể tạo ra nhiều lợi thế, như hiệu lực tăng, độ ổn định chuyển hóa và/hoặc hóa học cao, tính chọn lọc và khả năng dung nạp cao, độ hòa tan cao, khả năng vượt qua hàng rào máu - não và có khả năng tạo thành các muối ổn định.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



trong đó:



X là CH hoặc N;

R<sup>1</sup> được chọn từ nhóm R<sup>1</sup>-G1 gồm CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH và Cl;

R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm R<sup>2</sup>-G1 gồm H, F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -O-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-heteroxyclyl, -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-6</sub>-xycloalkyl), -NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrido[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, CN và OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm xycloalkyl đơn vòng hoặc vòng spiro 4 đến 7 cạnh, trong đó 1, 2 hoặc 3 nhóm CH<sub>2</sub> được thay thế độc lập với nhau bằng O, S, NH hoặc C=O, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập với nhau từ F, OH và C<sub>1-3</sub>-alkyl,

trong đó, mỗi một nhóm aryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và naphthyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ vòng thơm 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S hoặc từ vòng thơm 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, và

trong đó, mỗi một nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F, CN và C<sub>1-3</sub>-alkyl, nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F;

hoặc, nếu hai nhóm R<sup>2</sup> được gắn với các nguyên tử C liền kề của nhóm pyridin hoặc pyrimidin, chúng có thể liên kết với nhau và cùng nhau tạo ra cầu -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$  hoặc  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ , trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử H có thể được thế bằng F hoặc  $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$ ; và

n là 1, 2 hoặc 3;

trong đó, mỗi một trong số các nhóm alkyl nêu trên có thể được thế bằng một hoặc nhiều F;

các dạng tương đồng, dạng hồ biến, chất đồng phân lập thể, chất chuyển hóa, tiền dược chất, solvat, hydrat, và các muối của chúng, nhất là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng với các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, hoặc các tổ hợp của chúng.

Phần mở rộng -Gn sử dụng trong định nghĩa dự định để nhận diện loại n của phân tử thế tương ứng. Ví dụ, R-G1 xác định loại 1 của phân tử thế R.

Các diễn đạt "được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều nguyên tử F" có nghĩa là, không có hoặc từ một đến toàn bộ nguyên tử H lần lượt liên kết với các nguyên tử cacbon của nhóm tương ứng hoặc nhóm gốc có thể được thế bằng các nguyên tử F, tốt hơn từ 1 đến 5 nguyên tử H hoặc tốt hơn nữa từ 1 đến 3 nguyên tử H có thể được thế bằng nguyên tử F.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm, chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung I hoặc một hoặc nhiều muối được dụng của chúng theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng mà được trung gian bằng cách ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở bệnh nhân cần được điều trị, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng của nó được dùng cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chuyển hóa, như béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn bởi béo phì ở các bệnh nhân bị hội chứng Prader-Willi, kháng insulin và tiểu đường, đặc biệt là tiểu đường typ 2, ở bệnh nhân cần được điều trị, khác biệt ở chỗ, một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng của nó được dùng cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc cho phương pháp trị liệu như được mô tả ở trên và dưới đây.

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

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở bệnh nhân, phương pháp bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được điều trị một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng của nó kết hợp với một lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng của nó kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung để điều trị bệnh hoặc tình trạng mà được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo công thức chung I hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Các khía cạnh khác nữa của sáng chế sẽ hiển nhiên với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực khi đọc phần mô tả và phần thử nghiệm như được mô tả trên và dưới đây.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Trừ khi được thông báo theo cách khác, các nhóm, các góc, và các phần tử thể, cụ thể là  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  và  $n$  được xác định như ở trên và dưới đây. Nếu như các gốc, các phần tử thể, hoặc các nhóm xuất hiện nhiều lần trong một hợp chất, chúng có thể có các nghĩa giống nhau hoặc khác nhau. Một số nghĩa được ưu tiên của các nhóm và phần tử thể riêng rẽ của hợp chất theo sáng chế sẽ được nêu dưới đây. Bất kỳ và mỗi trong số các định nghĩa này có thể được kết hợp với nhau.

X:

X tốt hơn là CH hoặc N.

Theo một phương án, X là CH.

Theo phương án khác, X là N.

$R^1$ :

$R^1$ -G1:

Nhóm  $R_1$  tốt hơn được chọn từ nhóm  $R^1$ -G1 như được xác định ở trên.

$R^1$ -G2:

Theo một phương án, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G2 gồm  $CH_3$  và Cl.

$R^1$ -G3:

Theo phương án khác, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G3 gồm  $CH_3$  và  $-CH_2OH$ .

$R^1$ -G4:

Theo phương án khác, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G4 gồm  $-CH_2OH$  và Cl.

$R^1$ -G5:

Theo phương án khác, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G5 gồm  $CH_3$ .

$R^1$ -G6:

Theo phương án khác, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G6 gồm  $-CH_2OH$ .

$R^1$ -G7:

Theo phương án khác, nhóm  $R^1$  được chọn từ nhóm  $R^1$ -G7 gồm Cl.

$R^2$ :

$R^2$ -G1:

Nhóm  $R^2$  tốt hơn được chọn từ nhóm  $R^2$ -G1 như được xác định ở trên.

R<sup>2</sup>-G2:

Theo phương án khác, nhóm R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm R<sup>2</sup>-G2 gồm H, F, Cl, Br, CN, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-heteroxyclyl, -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-6</sub>-xycloalkyl), -NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrido[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, CN và OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm xycloalkyl đơn vòng hoặc vòng spiro 4 đến 7 cạnh, trong đó 1, 2 hoặc 3 nhóm CH<sub>2</sub> được thay thế độc lập với nhau bằng O, S, NH hoặc C=O, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập với nhau từ F, OH và C<sub>1-3</sub>-alkyl,

trong đó, mỗi một nhóm aryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và naphthyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ vòng thơm 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S hoặc từ vòng thơm 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, và

trong đó, mỗi một nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F và C<sub>1-3</sub>-alkyl, nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F;

hoặc, nếu hai nhóm R<sup>2</sup> được gắn với các nguyên tử C liền kề của nhóm pyridin hoặc pyrimidin, chúng có thể liên kết với nhau và cùng nhau tạo ra cầu -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- hoặc -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-.

R<sup>2</sup>-G3:

Theo phương án khác, nhóm  $R^2$  được chọn độc lập với nhau từ nhóm  $R^2$ -G3 gồm F, Cl, Br, CN,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -xycloalkyl, -O-( $C_{1-4}$ -alkyl), -O-CH<sub>2</sub>-xyclopropyl, -O-CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl, -O-phenyl, -O-heteroaryl, -S-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-( $C_{1-4}$ -alkyl), -NH-( $C_{3-5}$ -xycloalkyl), -NH-(CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl), -NH-( $C_{1-4}$ -alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-( $C_{1-3}$ -alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một đến ba nguyên tử F hoặc bằng một nhóm CN hoặc một nhóm OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidiny, morpholinyl và 1,4-diazepan-5-on, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập với nhau từ F, OH và CH<sub>3</sub>,

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, isoxazolyl, thiazolyl và pyrazolyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F, CH<sub>3</sub> và CF<sub>3</sub>.

$R^2$ -G4:

Theo phương án khác, nhóm  $R^2$  được chọn độc lập với nhau từ nhóm  $R^2$ -G4 gồm F, Cl, Br, CN, CH<sub>3</sub>,  $C_{3-5}$ -xycloalkyl, -O-( $C_{1-4}$ -alkyl), -O-CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl, -O-phenyl, -S-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-( $C_{1-4}$ -alkyl), -NH-( $C_{3-5}$ -xycloalkyl), -NH-(CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl), -NH-( $C_{1-4}$ -alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một đến ba nguyên tử F hoặc bằng một nhóm CN hoặc một nhóm OH, và

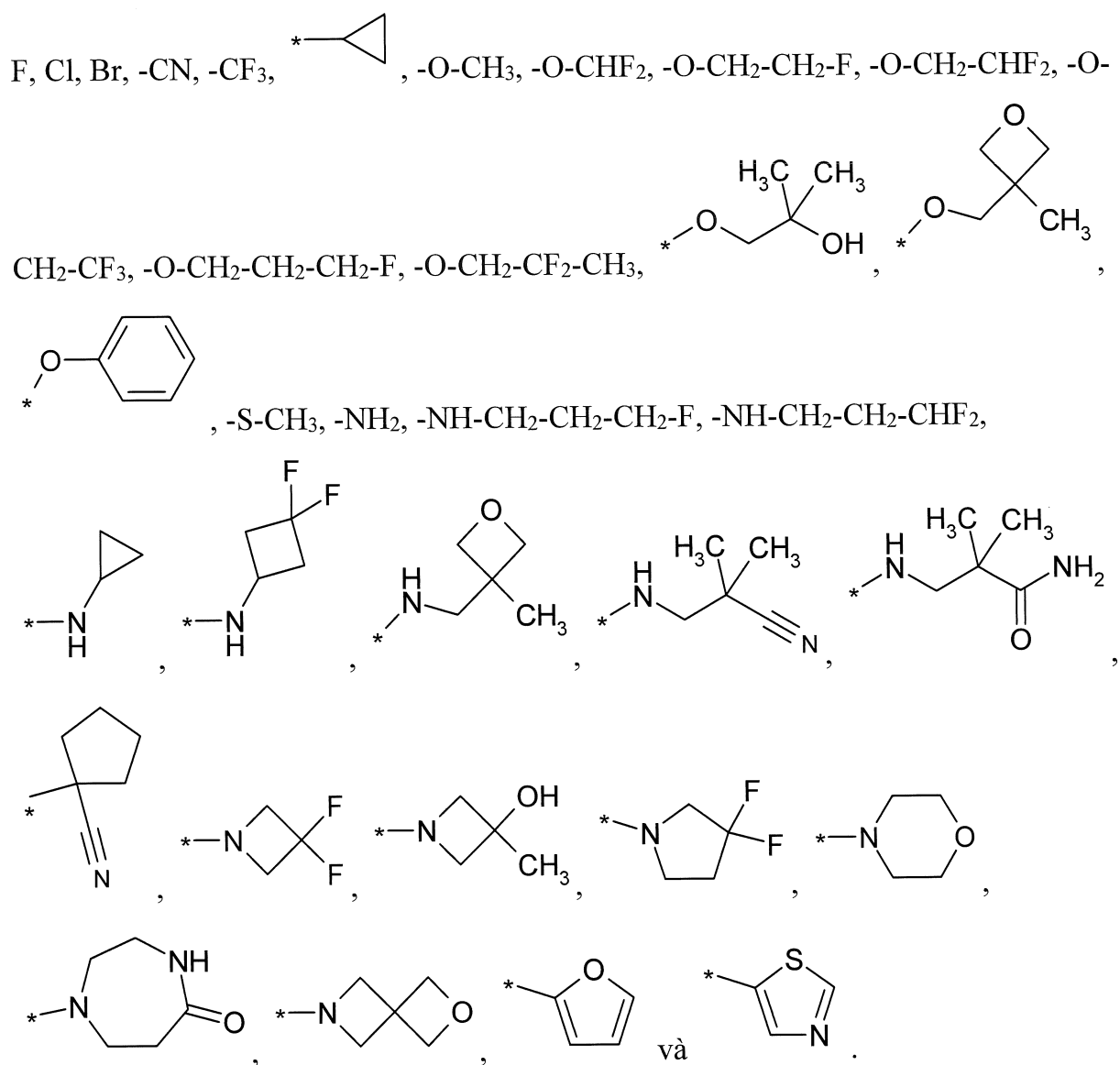
trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, morpholinyl và 1,4-diazepan-5-on, và

trong đó, mỗi một nhóm heterocyclyl được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ F, OH và CH<sub>3</sub>, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl và thiazolyl.

R<sup>2</sup>-G5:

Theo phương án khác, nhóm R<sup>2</sup> được chọn độc lập từ nhóm R<sup>2</sup>-G5 gồm:



R<sup>2</sup>-G6:

Theo phương án khác, nhóm  $R^2$  được chọn độc lập từ nhóm  $R^2$ -G6 gồm H, F, Cl, Br, CN,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CH_2F$ ,  $-O-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO_2H$ .

n

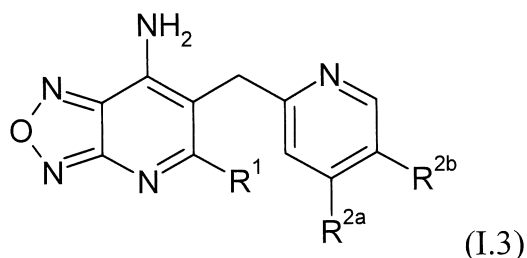
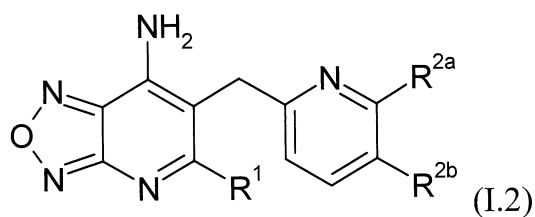
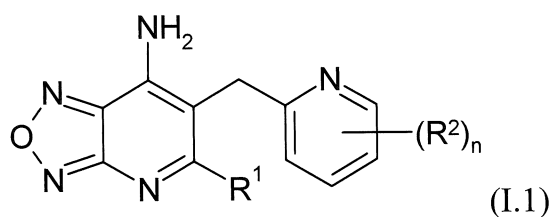
Chỉ số n là số nguyên được chọn từ 1, 2 và 3.

Tốt hơn n là 2 hoặc 3.

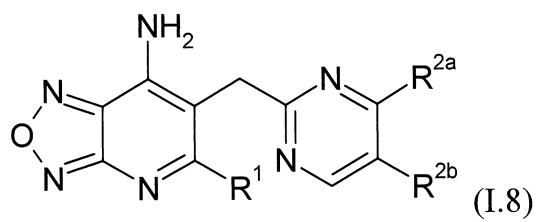
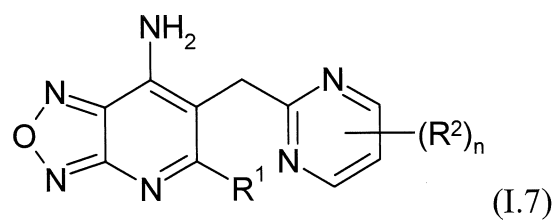
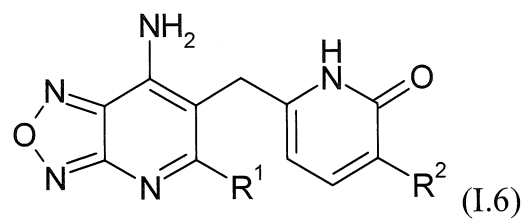
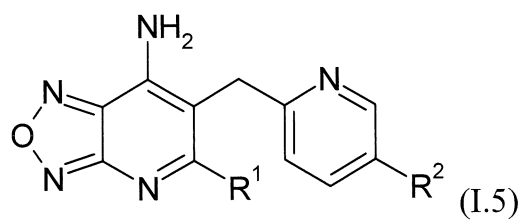
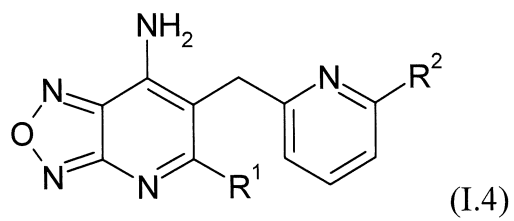
Theo phương án khác, n là 1 hoặc 2.

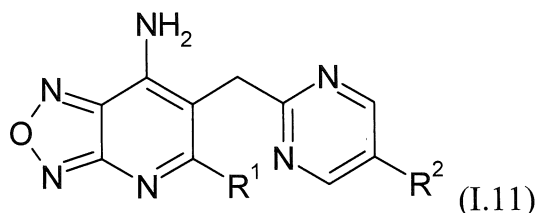
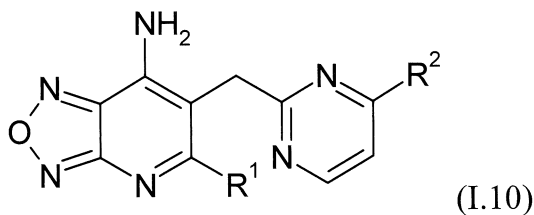
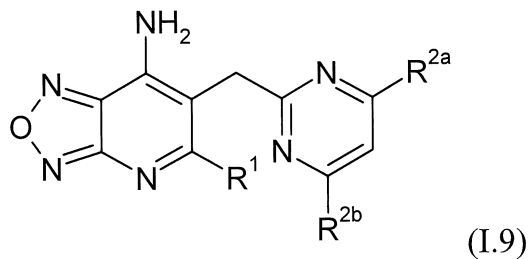
Tốt hơn nữa n là 2.

Các phương án ưu tiên sau đây về hợp chất có công thức I được mô tả sử dụng công thức chung từ I.1 đến I.11, trong đó bất kỳ dạng hồ biến, solvat, hydrat và muối của chúng, đặc biệt là muối được dụng của chúng, đều được bao gồm.  $R^{2a}$  và  $R^{2b}$  như được xác định đối với  $R^2$ .









Ví dụ về các phương án phụ được ưu tiên (E) theo sáng chế được nêu trong bảng 1 sau đây, trong đó, mỗi một nhóm thể của mỗi một phương án được xác định theo các định nghĩa đã nêu ở trên và trong đó, tất cả các phần tử thể khác của công thức I, I.1, I.2, I.3, I.4, I.5, I.6, I.7, I.8, I.9, I.10 và I.11 được xác định theo các định nghĩa đã nêu ở trên. Ví dụ, mục nhập –G1 trong cột dưới R- và ở hàng E1 có nghĩa là, trong phương án E1, phần tử thể R được chọn từ R-G1 được xác định. Xác định tương tự được áp dụng cho các biến khác được kết hợp trong các công thức chung.

Bảng 1:

| E  | công<br>thức | X         | R <sup>1</sup> - | R <sup>2</sup> - | n           |
|----|--------------|-----------|------------------|------------------|-------------|
| E1 | I            | CH hoặc N | -G1              | -G1              | 1, 2 hoặc 3 |
| E2 | I            | CH hoặc N | -G1              | -G2              | 1, 2 hoặc 3 |
| E3 | I            | CH hoặc N | -G5              | -G2              | 1, 2 hoặc 3 |
| E4 | I            | CH hoặc N | -G5              | -G3              | 1, 2 hoặc 3 |

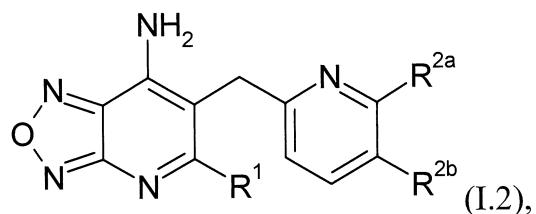
|     |   |           |     |     |             |
|-----|---|-----------|-----|-----|-------------|
| E5  | I | CH hoặc N | -G5 | -G4 | 1, 2 hoặc 3 |
| E6  | I | CH hoặc N | -G5 | -G5 | 1, 2 hoặc 3 |
| E7  | I | CH hoặc N | -G5 | -G6 | 1, 2 hoặc 3 |
| E8  | I | CH hoặc N | -G5 | -G1 | 1 hoặc 2    |
| E9  | I | CH hoặc N | -G5 | -G2 | 1 hoặc 2    |
| E10 | I | CH hoặc N | -G5 | -G3 | 1 hoặc 2    |
| E11 | I | CH hoặc N | -G5 | -G4 | 1 hoặc 2    |
| E12 | I | CH hoặc N | -G5 | -G5 | 1 hoặc 2    |
| E13 | I | CH hoặc N | -G5 | -G6 | 1, 2 hoặc 3 |
| E14 | I | CH hoặc N | -G5 | -G1 | 1           |
| E15 | I | CH hoặc N | -G5 | -G2 | 1           |
| E16 | I | CH hoặc N | -G5 | -G3 | 1           |
| E17 | I | CH hoặc N | -G5 | -G4 | 1           |
| E18 | I | CH hoặc N | -G5 | -G5 | 1           |
| E19 | I | CH hoặc N | -G5 | -G6 | 1           |
| E20 | I | CH hoặc N | -G5 | -G1 | 2           |
| E21 | I | CH hoặc N | -G5 | -G2 | 2           |
| E22 | I | CH hoặc N | -G5 | -G3 | 2           |
| E23 | I | CH hoặc N | -G5 | -G4 | 2           |
| E24 | I | CH hoặc N | -G5 | -G5 | 2           |
| E25 | I | CH hoặc N | -G1 | -G6 | 2           |
| E26 | I | CH        | -G1 | -G1 | 1, 2 hoặc 3 |
| E27 | I | CH        | -G1 | -G2 | 1, 2 hoặc 3 |
| E28 | I | CH        | -G1 | -G3 | 1, 2 hoặc 3 |
| E29 | I | CH        | -G1 | -G4 | 1, 2 hoặc 3 |
| E30 | I | CH        | -G1 | -G5 | 1, 2 hoặc 3 |
| E31 | I | CH        | -G1 | -G6 | 1, 2 hoặc 3 |
| E32 | I | CH        | -G5 | -G1 | 1 hoặc 2    |
| E33 | I | CH        | -G5 | -G2 | 1 hoặc 2    |
| E34 | I | CH        | -G5 | -G3 | 1 hoặc 2    |

|     |   |    |     |     |             |
|-----|---|----|-----|-----|-------------|
| E35 | I | CH | -G5 | -G4 | 1 hoặc 2    |
| E36 | I | CH | -G5 | -G5 | 1 hoặc 2    |
| E37 | I | CH | -G5 | -G6 | 1 hoặc 2    |
| E38 | I | CH | -G5 | -G1 | 1           |
| E39 | I | CH | -G5 | -G2 | 1           |
| E40 | I | CH | -G5 | -G3 | 1           |
| E41 | I | CH | -G5 | -G4 | 1           |
| E42 | I | CH | -G5 | -G5 | 1           |
| E43 | I | CH | -G5 | -G6 | 1           |
| E44 | I | CH | -G5 | -G1 | 2           |
| E45 | I | CH | -G5 | -G2 | 2           |
| E46 | I | CH | -G5 | -G3 | 2           |
| E47 | I | CH | -G5 | -G4 | 2           |
| E48 | I | CH | -G5 | -G5 | 2           |
| E49 | I | CH | -G5 | -G6 | 2           |
| E50 | I | N  | -G1 | -G1 | 1, 2 hoặc 3 |
| E51 | I | N  | -G1 | -G2 | 1, 2 hoặc 3 |
| E52 | I | N  | -G1 | -G3 | 1, 2 hoặc 3 |
| E53 | I | N  | -G1 | -G4 | 1, 2 hoặc 3 |
| E54 | I | N  | -G1 | -G5 | 1, 2 hoặc 3 |
| E55 | I | N  | -G1 | -G6 | 1, 2 hoặc 3 |
| E56 | I | N  | -G5 | -G1 | 1 hoặc 2    |
| E57 | I | N  | -G5 | -G2 | 1 hoặc 2    |
| E58 | I | N  | -G5 | -G3 | 1 hoặc 2    |
| E59 | I | N  | -G5 | -G4 | 1 hoặc 2    |
| E60 | I | N  | -G5 | -G5 | 1 hoặc 2    |
| E61 | I | N  | -G6 | -G6 | 1 hoặc 2    |
| E62 | I | N  | -G1 | -G1 | 1           |
| E63 | I | N  | -G1 | -G2 | 1           |
| E64 | I | N  | -G1 | -G3 | 1           |

|     |     |   |     |     |   |
|-----|-----|---|-----|-----|---|
| E65 | I   | N | -G1 | -G4 | 1 |
| E66 | I   | N | -G1 | -G5 | 1 |
| E67 | I   | N | -G1 | -G6 | 1 |
| E68 | I   | N | -G5 | -G1 | 1 |
| E69 | I   | N | -G5 | -G2 | 1 |
| E70 | I   | N | -G5 | -G3 | 1 |
| E71 | I   | N | -G5 | -G4 | 1 |
| E72 | I   | N | -G5 | -G5 | 1 |
| E73 | I   | N | -G1 | -G6 | 1 |
| E74 | I   | N | -G1 | -G1 | 2 |
| E75 | I   | N | -G1 | -G2 | 2 |
| E76 | I   | N | -G1 | -G3 | 2 |
| E78 | I   | N | -G1 | -G4 | 2 |
| E79 | I   | N | -G1 | -G5 | 2 |
| E80 | I   | N | -G1 | -G6 | 2 |
| E81 | I   | N | -G5 | -G1 | 2 |
| E82 | I   | N | -G5 | -G2 | 2 |
| E83 | I   | N | -G5 | -G3 | 2 |
| E84 | I   | N | -G5 | -G4 | 2 |
| E85 | I   | N | -G5 | -G5 | 2 |
| E86 | I   | N | -G5 | -G6 | 2 |
| E87 | I.2 | - | -G5 | -G1 | - |
| E88 | I.2 | - | -G5 | -G2 | - |
| E89 | I.2 | - | -G5 | -G3 | - |
| E90 | I.2 | - | -G5 | -G4 | - |
| E91 | I.2 | - | -G5 | -G5 | - |
| E92 | I.2 | - | -G5 | -G6 | - |
| E93 | I.3 | - | -G5 | -G1 | - |
| E94 | I.3 | - | -G5 | -G2 | - |
| E95 | I.3 | - | -G5 | -G3 | - |

|     |     |   |     |     |   |
|-----|-----|---|-----|-----|---|
| E96 | I.3 | - | -G5 | -G4 | - |
| E97 | I.3 | - | -G5 | -G5 | - |
| E98 | I.3 | - | -G5 | -G6 | - |

Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức



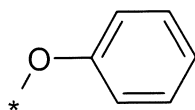
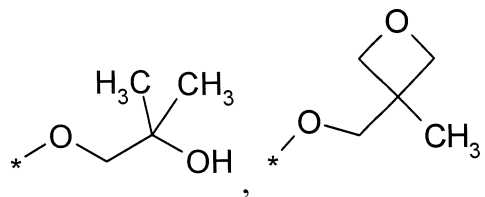
trong đó

$R^1$  là  $CH_3$ ;

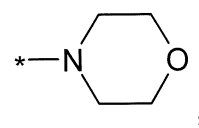
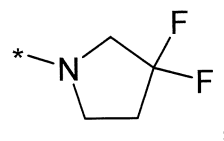
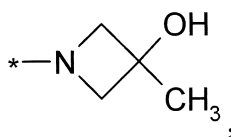
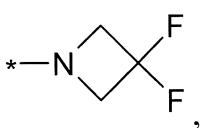
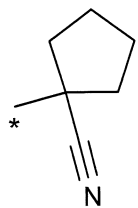
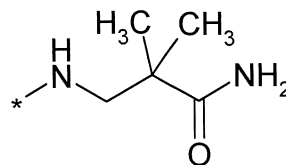
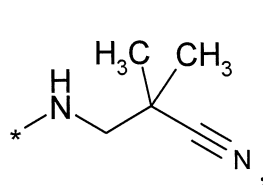
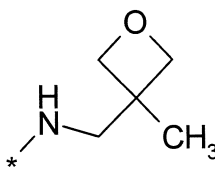
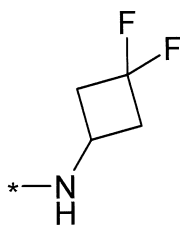
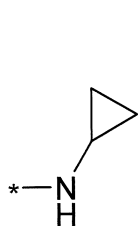
mỗi một  $R^{2a}$  và  $R^{2b}$  được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

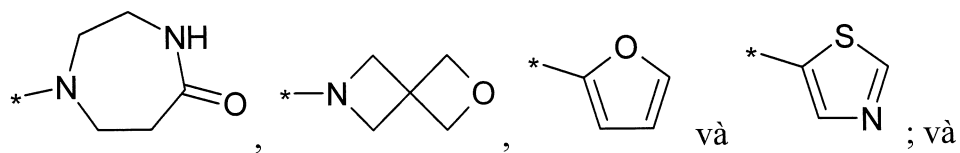
F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, , -O-CH<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-

CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,



, -S-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>,

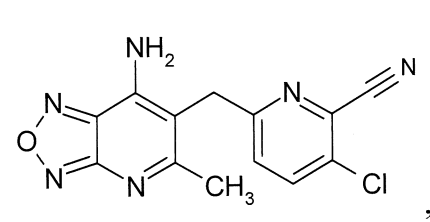
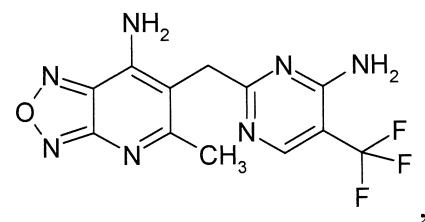
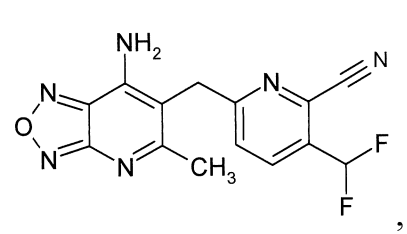
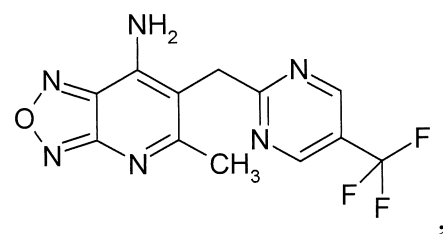
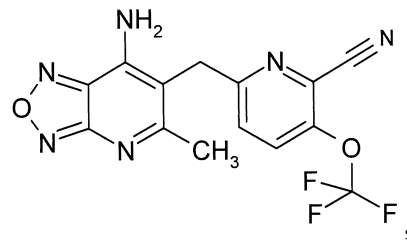
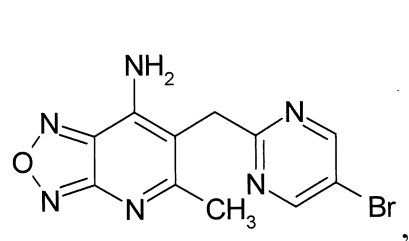
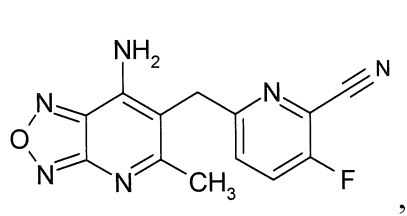
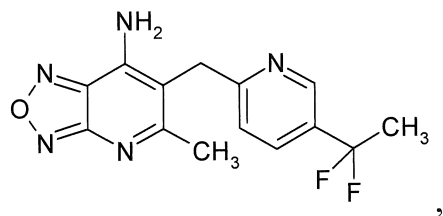
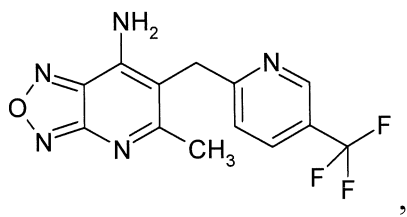
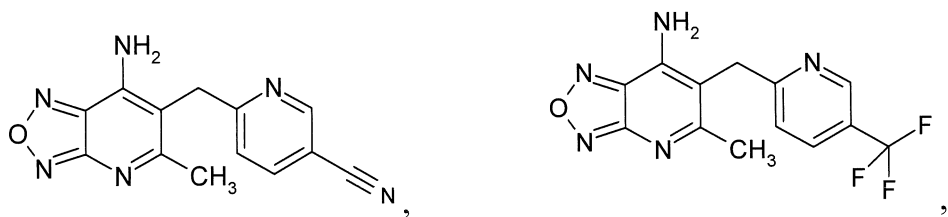


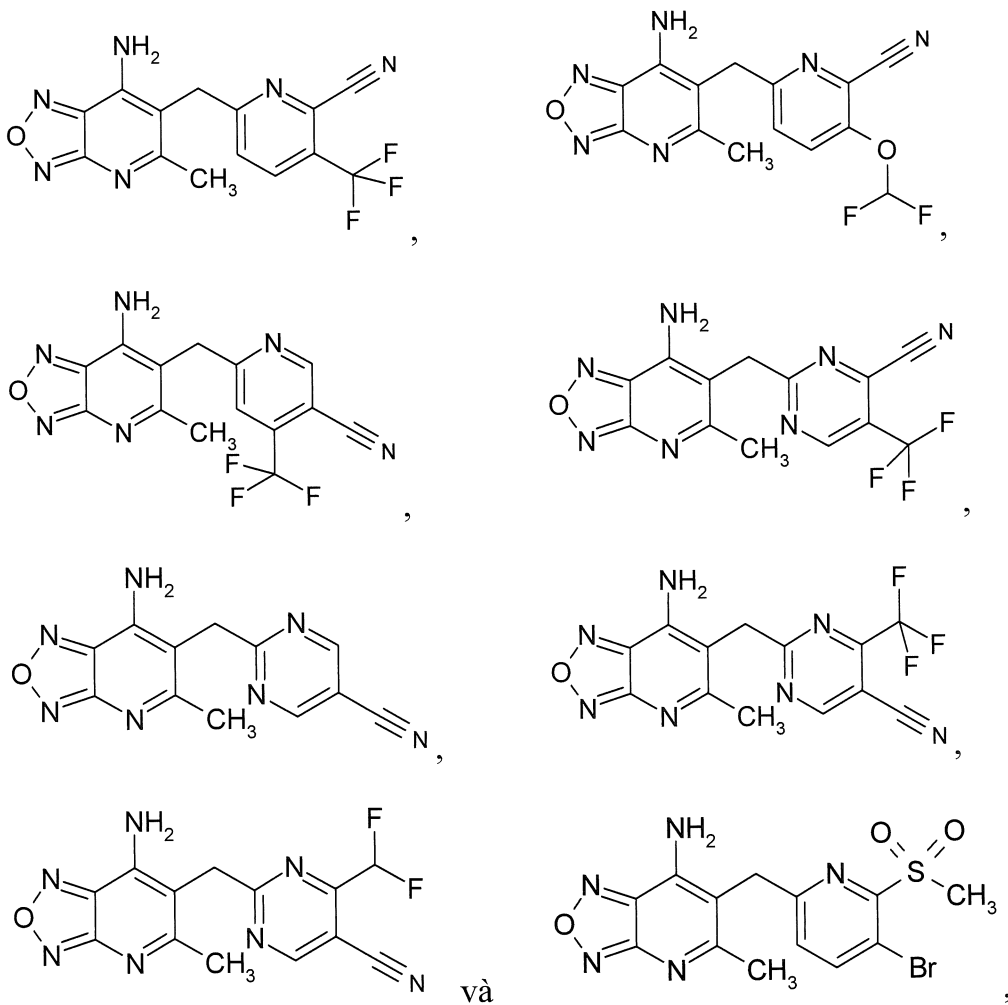


n là 1 hoặc 2;

hoặc muối của chúng, cụ thể là muối được dụng của chúng.

Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế bao gồm:





hoặc muối của chúng, cụ thể là muối được dụng của chúng.

Hợp chất được ưu tiên đặc biệt, bao gồm chất hỗn biến và chất đồng phân lập thể của chúng, các muối của nó, hoặc solvat hoặc hydrat bất kỳ của nó, được mô tả trong phần Thử nghiệm dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế và hợp chất trung gian của chúng có thể thu được sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả trọng tài liệu chuyên ngành tổng hợp hữu cơ chẳng hạn.

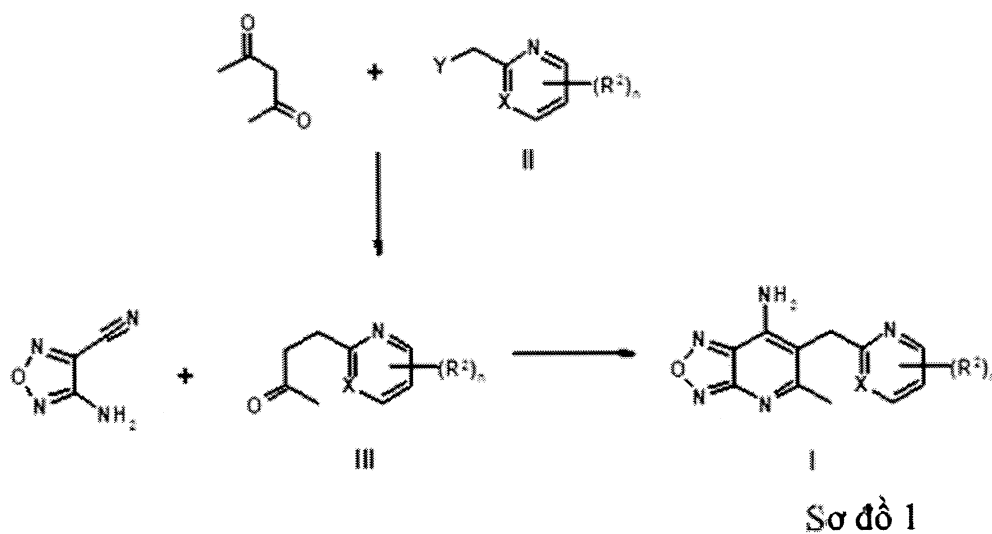
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các quy trình tạo ra hợp chất có công thức I.

Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết



trung bình về lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đưa ra trong mục Các ví dụ tổng hợp. Thông thường, tiến trình phản ứng có thể được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography - TLC) hoặc LC-MS, nếu muốn, và các hợp chất trung gian và sản phẩm có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel, HPLC và/hoặc bằng cách kết tinh lại. Các ví dụ sau đây nhằm minh họa và, như người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này thừa nhận, các chất phản ứng hoặc điều kiện cụ thể có thể được thay đổi nếu cần đối với từng hợp chất riêng rẽ mà thử nghiệm không phi lý. Các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian được sử dụng trong các phương pháp dưới đây có bán trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được từ các nguyên liệu có bán trên thị trường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

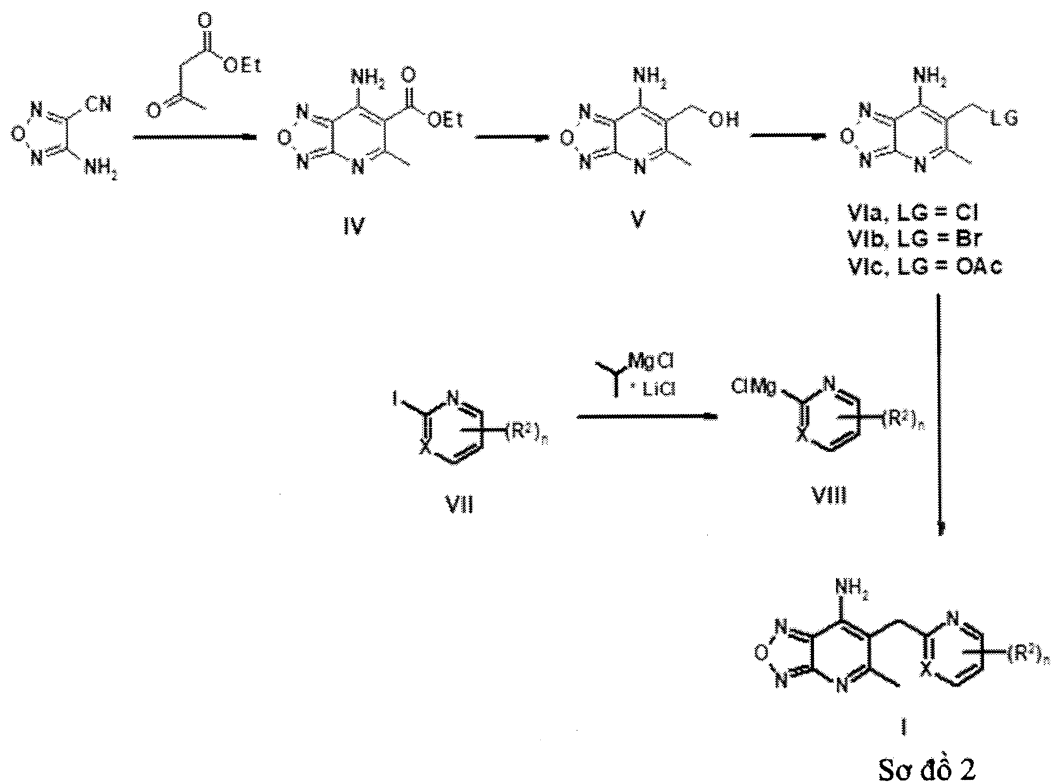
Hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng phương pháp được nêu trong sơ đồ 1, 2, hoặc 3:



Như được minh họa trong sơ đồ 1, phản ứng của axetylaxeton với chất alkyl hóa có công thức II ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OMs}, \text{OTs}$ ) với sự có mặt của bazơ thích hợp như kali, natri hoặc xesi cacbonat, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, tạo ra hợp chất có công thức III.

Phản ứng của hợp chất có công thức III với 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994, vol. 30, # 5 p. 608 – 611) với sự có mặt của axit Lewis thích hợp như thiếc (IV)

clorua, trong dung môi thích hợp như toluen hoặc benzen, tạo ra hợp chất có công thức I.

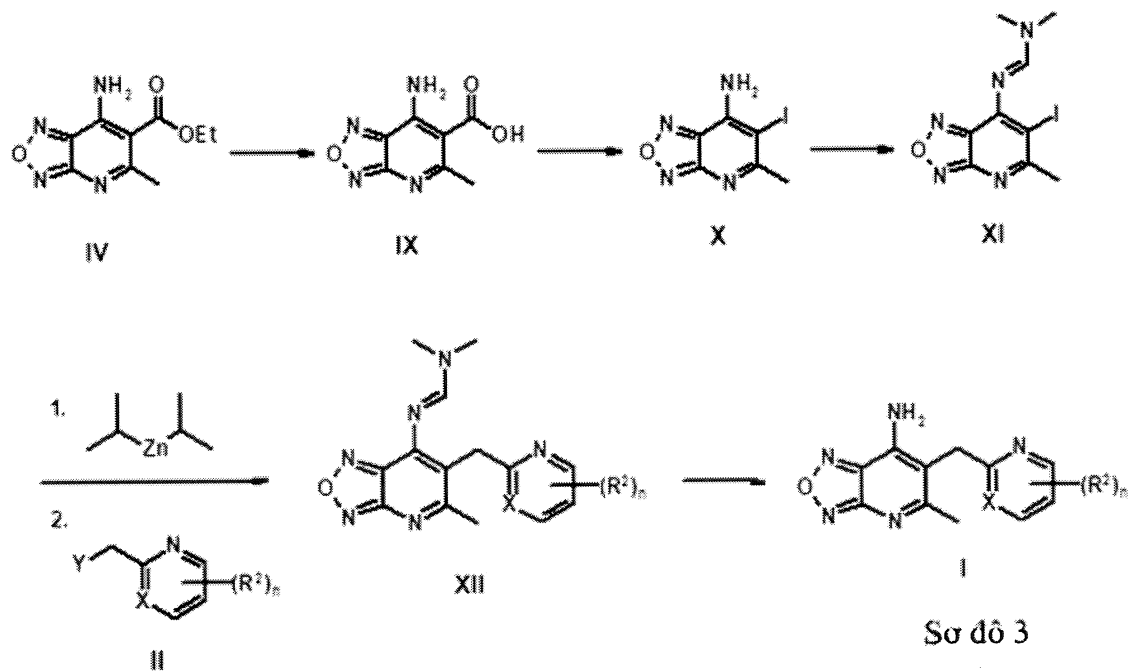


Như được minh họa trong sơ đồ 2, phản ứng của ethyl axetoaxetat với 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994, vol. 30, # 5 p. 608 – 611) với sự có mặt của axit Lewis thích hợp như thiếc (IV) clorua, trong dung môi thích hợp như toluen hoặc benzen, tạo ra este IV.

Phản ứng khử este IV bằng chất khử như natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hydrua (Red-Al®) hoặc lithi nhôm hydrua, trong dung môi thích hợp như hỗn hợp toluen / tetrahydrofuran, tạo ra rượu V. Rượu V có thể được chuyển đổi thành các dẫn xuất tương ứng VI sử dụng các chất phản ứng và dung môi thích hợp, như: thionylclorua trong dimetylformamit (để điều chế VIa); phospho tribromua trong diclometan (để điều chế VIb); axit axetic băng (để điều chế VIc).

Iodua có công thức VII có thể được chuyển đổi thành hetarylmagie clorua có công thức VIII sử dụng chất phản ứng thích hợp như phức isopropylmagie clorua lithi

clorua, trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran. Phản ứng của hetaryl magie clorua có công thức VIII với hợp chất có công thức VI với sự có mặt của phức hợp đồng(I)xyanua di(lithi clorua), trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, tạo ra hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 3

Như được minh họa trong sơ đồ 3, phản ứng xà phòng hóa của este có công thức IV, sử dụng chất phản ứng thích hợp như lithi, natri hoặc kali hydroxit, trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, metanol hoặc etanol, tạo ra axit có công thức IX. Phản ứng của axit có công thức IX với N-iodosuxinimit, với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydro cacbonat, trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril, tạo ra hợp chất có công thức X. Phản ứng bảo vệ và loại bỏ bảo vệ của các nhóm chức được mô tả trong tài liệu 'Protective Groups in Organic Synthesis', T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience. Ví dụ, để bảo vệ amin có công thức X, N,N-dimetylformamit dimetyl axetal có thể được sử dụng trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit để tạo ra hợp chất có công thức XI.

Phản ứng kẽm hóa của hợp chất có công thức XI có thể được thực hiện *in situ* sử dụng chất phản ứng thích hợp như diisopropyl kẽm, với sự có mặt của lithi

axetylaxetonat, trong dung môi thích hợp như N-metyl-2-pyrrolidon. Các hợp chất này có thể được kết hợp trong phản ứng có xúc tác kim loại (chuyển tiếp) với hợp chất có công thức II ( $Y = \text{Br}, \text{I}$ ) sử dụng chất xúc tác thích hợp như [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]diclo-paladi(II), trong dung môi thích hợp như N-metyl-2-pyrrolidon để tạo ra hợp chất có công thức XII. Phản ứng loại bỏ bảo vệ hợp chất có công thức XII bằng nước axit clohydric đặc, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, tạo ra hợp chất có công thức I.

Các biến đổi khác của hợp chất có công thức I bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này và được minh họa trong các ví dụ dưới đây, có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất bổ sung theo sáng chế.

Các con đường tổng hợp được trình bày có thể dựa vào việc sử dụng các nhóm bảo vệ. Ví dụ, các nhóm tiềm tàng có tính phản ứng có mặt, như hydroxy, carbonyl, carboxy, amino, alkylamino, hoặc imino, có thể được bảo vệ trong quá trình phản ứng bằng các nhóm bảo vệ thông thường mà chúng lại được tách ra sau khi phản ứng. Các nhóm bảo vệ thích hợp của các nhóm chức tương ứng và việc loại bỏ chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả trong tài liệu chuyên ngành hóa hữu cơ tổng hợp, ví dụ trong tài liệu "Protecting Groups, 3<sup>rd</sup> Edition", Philip J. Kocienski, Theime, 2005 hoặc tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition", Peter G. M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007.

Hợp chất có công thức chung I có thể được dung giải thành chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng như được nêu dưới đây. Do đó, ví dụ, hỗn hợp *cis/trans* có thể được dung giải thành chất đồng phân *cis* và *trans* của chúng, và hợp chất triệt quang có thể được tách thành chất đồng phân đối ảnh của chúng.

Ví dụ, hỗn hợp *cis/trans* có thể được dung giải bằng phép sắc ký thành chất đồng phân *cis* và *trans* của nó. Hợp chất có công thức chung I mà xuất hiện ở dạng chất triệt quang có thể được tách bằng các phương pháp đã biết thành các thể đối quang quang học của chúng và các hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức chung I có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang của

chúng bằng cách tận dụng các đặc tính hóa lý khác nhau của chúng sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn; nếu hợp chất thu được sau đó là các chất triệt quang, chúng có thể được tách thành chất đồng phân đối ảnh như được nêu dưới đây.

Tốt hơn nếu, các chất triệt quang được dung giải bằng phép sắc ký cột trên pha bất đối xứng hoặc bằng cách kết tinh ra khỏi dung môi quang hoạt hoặc bằng cách phản ứng với chất quang hoạt để tạo thành muối hoặc dẫn xuất như este hoặc amit với hợp chất triệt quang. Muối có thể được tạo thành với axit tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất bazơ và với bazơ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất axit. Các dẫn xuất đồng phân không đối quang được tạo thành với hợp chất hỗ trợ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, axit, dẫn xuất hoạt hoá của chúng, hoặc rượu. Việc tách hỗn hợp đồng phân không đối quang của các muối hoặc dẫn xuất thu được như vậy có thể đạt được bằng cách dựa vào lợi thế về sự khác biệt về các đặc tính lý-hóa của chúng, ví dụ, sự khác biệt về độ hoà tan; thể đối quang tự do có thể được giải phóng từ muối hoặc dẫn xuất đồng phân không đối quang tinh khiết nhờ tác động của tác nhân thích hợp. Các axit hoạt quang thông thường được sử dụng cho mục đích như vậy cũng như các rượu hoạt quang có thể áp dụng được làm các gốc hỗ trợ đều đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Như đã nêu ở trên, hợp chất có công thức I có thể được chuyển đổi thành muối, cụ thể là muối để sử dụng trong dược phẩm làm muối dược dụng. Theo sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự.

Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ axit benzensulfonic, axit benzoic, axit citric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gentisic, axit hydrobromic, axit clohydric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-metyl-benzensulfonic, axit phosphoric, axit salixylic, axit succinic, axit sulfuric và axit tartaric.

Các muối được dụng khác có thể được tạo ra bằng các cation từ amoniac, L-arginin, canxi, 2,2'-iminobisetanol, L-lysin, magie, N-metyl-D-glucamin, kali, natri và tris(hydroxymetyl)-aminometan.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thu được một cách thuận lợi sử dụng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ sau đây, các phương pháp này cũng có thể được kết hợp cho mục đích này với các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

### **Các thuật ngữ và định nghĩa**

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên lấy nghĩa được gán cho chúng bởi một người có kỹ năng trong lĩnh vực bộc lộ và theo ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau đây được tuân thủ.

Thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế", "(các) hợp chất có công thức (I)", "(các) hợp chất của sáng chế" và tương tự dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) theo sáng chế bao gồm chất hỗn biến, chất đồng phân lập thể của chúng và hỗn hợp của nó và các muối của nó, cụ thể là muối được dụng của nó, và solvat và hydrat của hợp chất này, bao gồm solvat và hydrat của chất hỗn biến này, chất đồng phân lập thể và muối của nó.

Thuật ngữ "việc điều trị" và "điều trị" bao gồm cả việc phòng ngừa, nghĩa là, dự phòng, hoặc trị liệu, nghĩa là, điều trị chữa bệnh và/ hoặc làm thuyên giảm. Do vậy, thuật ngữ "việc điều trị" và "điều trị" bao gồm điều trị trị liệu bệnh nhân đã phát triển tình trạng bệnh này, cụ thể là ở dạng dễ phát hiện. Điều trị trị liệu có thể là điều trị triệu chứng để làm giảm triệu chứng của dấu hiệu cụ thể hoặc điều trị nguyên nhân để đảo ngược hoặc đảo ngược một phần tình trạng của dấu hiệu hoặc làm ngừng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh. Do vậy, dược phẩm và các phương pháp của sáng chế có thể được sử dụng ví dụ, để điều trị trị liệu trong một khoảng thời gian cũng như để điều trị mạn tính. Ngoài ra, thuật ngữ "việc điều trị" và "điều trị" bao gồm điều trị dự phòng, nghĩa là, điều trị bệnh nhân có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh nêu trên, do vậy, giảm được nguy cơ này.

Khi sáng chế đề cập đến bệnh nhân cần điều trị, nó chủ yếu đề cập đến việc điều trị ở động vật có vú, cụ thể là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, (ii) làm giảm, làm thuyên giảm, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ "được điều biến" hoặc "sẽ điều biến", hoặc "điều biến", như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, đề cập đến sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ "qua trung gian" hoặc "nhờ trung gian" hoặc "trung gian", như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, đề cập đến (i) việc điều trị, bao gồm cả phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, (ii) làm giảm, làm thuyên giảm, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, hoặc (iii) phòng ngừa hoặc làm chậm việc khởi phát một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "được thế" theo sử dụng ở đây, có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử, gốc xác định được thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện không được vượt quá hóa trị bình thường của nguyên tử xác định, và việc thế tạo ra một hợp chất ổn định chấp nhận được.

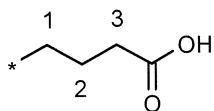
Trong các nhóm, các gốc hoặc các phần định nghĩa dưới đây, số lượng nguyên tử cacbon thường được xác định ở trước nhóm, ví dụ, C<sub>1-6</sub>-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nói chung, với các nhóm gồm hai hoặc nhiều phân nhóm, phân nhóm gọi tên cuối cùng là điểm liên kết gốc, ví dụ, nhóm thế "aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl" nghĩa là nhóm aryl mà được liên kết với nhóm C<sub>1-3</sub>-alkyl, nhóm này được liên kết với lõi hoặc với nhóm mà nhóm thế được liên kết với nó.

Nếu hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học và dạng công thức, trong trường hợp có bất kỳ sự không nhất quán nào, thì công thức chiếm ưu thế.

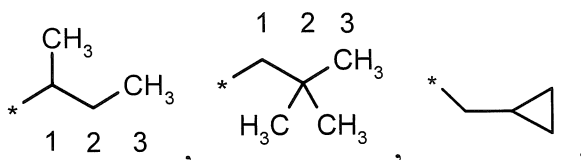
Ký hiệu dấu sao có thể được sử dụng trong các công thức phụ để chỉ liên kết mà liên kết này được kết nối với phân tử lõi khi được xác định.

Việc đếm của các nguyên tử của phần tử thay thế bắt đầu từ nguyên tử gần nhất với lõi hoặc với nhóm mà phần tử thay thế gắn vào.

Ví dụ, thuật ngữ "nhóm 3-cacboxypropyl" đại diện cho nhóm thế sau:



trong đó, nhóm cacboxy được gắn với nguyên tử cacbon thứ ba của nhóm propyl. Các thuật ngữ nhóm "1-metylpropyl-", "2,2-dimetylpropyl" hoặc nhóm "xyclopropylmetyl-" là các nhóm sau:



Ký hiệu sao có thể được sử dụng trong các công thức phụ để chỉ liên kết mà kết nối với phân tử lõi khi được xác định.

Trong định nghĩa về nhóm, thuật ngữ "trong đó mỗi nhóm X, Y và Z tùy ý được thế bằng" và tương tự dùng để chỉ rằng, mỗi nhóm X, mỗi nhóm Y và mỗi nhóm Z là nhóm riêng biệt hoặc mỗi nhóm là một phần của nhóm kết hợp có thể được thế như đã định. Ví dụ, định nghĩa " $R^{ex}$ " dùng để chỉ H,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -xycloalkyl,  $C_{3-6}$ -xycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl hoặc  $C_{1-3}$ -alkyl-O-, trong đó mỗi nhóm alkyl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $L^{ex}$ ." hoặc nhóm tương tự có nghĩa là trong mỗi trong số các nhóm nêu trên bao gồm thuật ngữ alkyl, nghĩa là, trong mỗi trong số các nhóm  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -xycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl và  $C_{1-3}$ -alkyl-O-, gốc alkyl có thể được thế bằng  $L^{ex}$  như đã định.

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



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

Thuật ngữ "được dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

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

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

Thuật ngữ halogen thường để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ " $C_{1-n}$ -alkyl", trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa có từ 1 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ  $C_{1-5}$ -alkyl bao hàm các gốc  $H_3C-$ ,  $H_3C-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  và  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ .

Thuật ngữ " $C_{1-n}$ -alkylen" trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến n, riêng biệt hoặc kết hợp với gốc khác, để chỉ gốc alkyl không vòng, mạch thẳng hoặc

mạch nhánh, hóa trị hai, chứa từ 1 đến  $n$  nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ  $C_{1-4}$ -alkylen bao gồm  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2-CH_2)-$ ,  $-(CH(CH_3))-$ ,  $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ ,  $-(C(CH_3)_2)-$ ,  $-(CH(CH_2CH_3))-$ ,  $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ ,  $-(CH_2-CH(CH_3))-$ ,  $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ ,  $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ ,  $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ ,  $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ ,  $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ ,  $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ ,  $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ ,  $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ ,  $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ ,  $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ ,  $-(CHCH(CH_3)_2)-$  và  $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ .

Thuật ngữ " $C_{2-n}$ -alkenyl", được sử dụng cho nhóm như được xác định trong định nghĩa về " $C_{1-n}$ -alkyl" với ít nhất hai nguyên tử cacbon, nếu ít nhất hai trong số các nguyên tử cacbon của nhóm này được liên kết với nhau bằng liên kết đôi. Ví dụ, thuật ngữ  $C_{2-3}$ -alkenyl bao gồm  $-CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ .

Thuật ngữ " $C_{2-n}$ -alkynyl", được sử dụng cho nhóm như được xác định trong định nghĩa về " $C_{1-n}$ -alkyl" với ít nhất hai nguyên tử cacbon, nếu ít nhất hai trong số các nguyên tử cacbon của nhóm này được liên kết với nhau bằng liên kết ba. Ví dụ, thuật ngữ  $C_{2-3}$ -alkynyl bao gồm  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv CH$ .

Thuật ngữ " $C_{3-n}$ -xycloalkyl", trong đó  $n$  số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến  $n$ , độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng, không phân nhánh, bão hòa có từ 3 đến  $n$  nguyên tử C. Nhóm vòng có thể là đơn, hai, là hoặc vòng spiro, tốt nhất là đơn vòng. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclododexyl, bixyclo[3.2.1.]octyl, spiro[4.5]dexyl, norpinyl, norbonyl, norcaryl, adamantyl, v.v.

Nhiều thuật ngữ nêu trên có thể được sử dụng lặp lại khi định nghĩa về công thức hoặc nhóm và trong mỗi trường hợp, có một trong số các ý nghĩa đưa ra ở trên, một cách độc lập với nhau.

Hoạt tính dược lý

Xác định hoạt tính hGOAT trong các tế bào HEK293 sau khi ủ với hợp chất thử nghiệm

Nguyên lý:

Các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm ổn định bằng hai vector biểu hiện, một vector mã hóa cho cDNA tiền protein ghrelin và vector thứ hai để biểu hiện cDNA GOAT của người được sử dụng làm mẫu tế bào. Sau khi cung cấp cho các tế bào bằng axit octanoic trong 5 giờ, tiến hành xác định axyl-ghrelin trong môi trường nuôi cấy tế bào bằng phương thức ELISA.

Nguyên liệu:

Dòng tế bào: Hek293 hGOAT/PPGhrl Clone #1B8natri octanoat, Sigma, Cat.-No. C5038

BSA: Sigma, Cat.-No. A8806

Các đĩa 384 lỗ BD Poly-D-Lysin, polystyren trong, màu đen BD Bioscience Cat.-No. 356697348-Bộ kit ghrelin axyl hóa của người ELISA mua từ Bertin Pharmed (thành phần chi tiết của các hệ đệm, ví dụ xốp rửa, hệ đệm ELISA không biết)

Tất cả các chất phản ứng khác được sử dụng đều có sẵn thuộc loại phân tích cao nhất.

Phương pháp:

Tế bào được cấy lên đĩa với mật độ 5000 tế bào/lỗ trong các đĩa poly-D-lysine 384 lỗ và được ủ trong 1 ngày ở nhiệt độ 37°C, 5% CO<sub>2</sub> trong môi trường DMEM, 10% FCS, 1xNEAA, Puromycin (0,5 µg/ml) và G418 (1 mg/ml). Sau đó, môi trường được đổi thành môi trường giống hệt không có FCS và chứa Octanoat-BSA (nồng độ cuối 100 µM mỗi loại) và hợp chất trong DMSO (nồng độ DMSO cuối 0,3%). Sau khi ủ trong 5 giờ, axylghrelin trong môi trường được xác định bằng phương pháp ELISA

Mẫu môi trường được pha loãng tỷ lệ 1:25 trong dung dịch đệm Elisa, phân phân ước 25 µl được chuyển sang đĩa ELISA 384 lỗ trước khi rửa 4 lần bằng 100µL dung dịch đệm rửa, và 25 µl dung dịch đánh dấu được bổ sung. Sau khi ủ qua đêm (~20 giờ) ở nhiệt độ 4°C, đĩa được rửa 4 lần bằng 100 µl dung dịch đệm rửa mỗi một lỗ. Sau cùng, 50 µl chất phản ứng Ellman được bổ sung vào mỗi một lỗ và đĩa được ủ trong bóng tối trong 20 phút. Hệ số hấp thụ được đo tại 405 nm trong thiết bị đọc đa nhãn Envision và lượng ghrelin axyl hóa được tính toán theo đường cong ghrelin axyl hóa chuẩn được cung cấp ở đĩa tương tự.

Mỗi một đĩa thử nghiệm bao gồm các lỗ chứa đối chứng chất mang (1% DMSO) để đánh giá phản ứng chuyển không ức chế (=100% Ctl) và các lỗ chứa 10  $\mu$ M ([Dap3]-Ghrelin) làm đối chứng về enzym GOAT ức chế đầy đủ.

Việc phân tích dữ liệu được tiến hành bằng việc tính toán tỷ lệ % axyl-ghrelin được tạo ra với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm so với lượng axyl-ghrelin được tạo ra trong các mẫu đối chứng chất mang. Chất ức chế enzym GOAT sẽ có các giá trị trong khoảng giữa 100% CTL (không ức chế) và 0% CTL (ức chế hoàn toàn).

Các giá trị IC50 được tính toán bằng phần mềm Assay Explorer hoặc phần mềm thích hợp khác dựa vào việc lắp khít trên đường cong các kết quả của 8 nồng độ hợp chất khác nhau.

Kết quả:

| ví dụ | IC50<br>[nM] | ví dụ | IC50<br>[nM] | Ví dụ | IC50<br>[nM] | ví dụ | IC50<br>[nM] |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|
| 1     | 1,4          | 43    | 0,37         | 85    | 6,9          | 127   | 0,1          |
| 2     | 3,6          | 44    | 0,17         | 86    | 19           | 128   | 0,096        |
| 3     | 0,46         | 45    | 1,2          | 87    | 9            | 129   | 0,052        |
| 4     | 1,7          | 46    | 0,22         | 88    | 3,3          | 130   | 0,02         |
| 5     | 0,24         | 47    | 2,4          | 89    | 0,43         | 131   | 0,097        |
| 6     | 0,61         | 48    | 0,18         | 90    | 0,54         | 132   | 0,1          |
| 7     | 0,95         | 49    | 0,15         | 91    | 0,35         | 133   | 0,099        |
| 8     | 0,42         | 50    | 2,5          | 92    | 0,058        | 134   | 0,24         |
| 9     | 0,44         | 51    | 20           | 93    | 0,32         | 135   | 0,2          |
| 10    | 13           | 52    | 0,48         | 94    | 0,058        | 136   | 0,033        |
| 11    | 0,13         | 53    | 2,6          | 95    | 0,082        | 137   | 0,054        |
| 12    | 6,5          | 54    | 0,24         | 96    | 0,079        | 138   | 0,075        |
| 13    | 4,4          | 55    | 3,9          | 97    | 0,022        | 139   | 0,02         |
| 14    | 0,67         | 56    | 0,72         | 98    | 1,9          | 140   | 0,15         |
| 15    | 0,038        | 57    | 0,1          | 99    | 0,072        | 141   | 0,14         |
| 16    | 0,28         | 58    | 2,8          | 100   | 0,034        | 142   | 0,027        |
| 17    | 0,22         | 59    | 0,34         | 101   | 0,074        | 143   | 0,046        |
| 18    | 0,32         | 60    | 0,48         | 102   | 0,074        | 144   | 0,055        |
| 19    | 0,047        | 61    | 0,29         | 103   | 0,086        | 145   | 0,32         |

|    |       |    |       |     |       |     |       |
|----|-------|----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 20 | 0,17  | 62 | 0,21  | 104 | 0,98  | 146 | 1,1   |
| 21 | 0,03  | 63 | 0,48  | 105 | 0,12  | 147 | 0,25  |
| 22 | 0,066 | 64 | 0,1   | 106 | 0,11  | 148 | 0,15  |
| 23 | 0,082 | 65 | 0,29  | 107 | 0,33  | 149 | 0,027 |
| 24 | 0,12  | 66 | 0,14  | 108 | 0,026 | 150 | 2,3   |
| 25 | 4,4   | 67 | 0,05  | 109 | 0,093 | 151 | 1,8   |
| 26 | 8,8   | 68 | 0,11  | 110 | 0,28  | 152 | 0,6   |
| 27 | 1,7   | 69 | 0,58  | 111 | 0,1   | 153 | 0,56  |
| 28 | 48    | 70 | 0,082 | 112 | 0,22  | 154 | 0,17  |
| 29 | 16    | 71 | 0,22  | 113 | 31    | 155 | 1,2   |
| 30 | 2,7   | 72 | 1,1   | 114 | 3,9   | 156 | 3,5   |
| 31 | 1,8   | 73 | 0,33  | 115 | 1,2   | 157 | 0,26  |
| 32 | 0,44  | 74 | 2,0   | 116 | 0,83  | 158 | 1,7   |
| 33 | 0,3   | 75 | 2,7   | 117 | 0,19  | 159 | 15    |
| 34 | 3,2   | 76 | 14    | 118 | 0,085 | 160 | 3,0   |
| 35 | 1,8   | 77 | 3,8   | 119 | 0,091 | 161 | 0,89  |
| 36 | 6,9   | 78 | 0,36  | 120 | 4,3   | 162 | 4,6   |
| 37 | 0,2   | 79 | 0,59  | 121 | 0,045 | 163 | 2,5   |
| 38 | 2,6   | 80 | 3,8   | 122 | 0,033 | 164 | 7,4   |
| 39 | 0,18  | 81 | 7,0   | 123 | 0,026 | 165 | 14    |
| 40 | 5,2   | 82 | 1,0   | 124 | 0,056 | 166 | 0,38  |
| 41 | 1,2   | 83 | 0,077 | 125 | 0,038 | 167 | 0,82  |
| 42 | 0,073 | 84 | 0,21  | 126 | 0,17  | 127 | 0,1   |

Theo quan điểm về khả năng điều biến của chúng đối với hoạt tính của ghrelin O-axyl transferaza (GOAT), nhất là hoạt tính ức chế, hợp chất có công thức chung I theo sáng chế, bao gồm các muối tương ứng của chúng, là thích hợp để điều trị tất cả các bệnh hoặc tình trạng mà có thể bị tác động hoặc được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT).

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung I làm thuốc.

Ngoài ra, sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung I hoặc được phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng mà

được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở đối tượng bị bệnh, tốt hơn ở người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở động vật có vú, phương pháp bao gồm bước dùng cho đối tượng bị bệnh, tốt hơn là người, cần được điều trị một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế.

Bệnh và tình trạng được trung gian bởi các chất ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) bao gồm béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn bởi béo phì ở các bệnh nhân bị hội chứng Prader-Willi (PWS), tăng cân trở lại, tiểu đường, nhất là tiểu đường typ 2, kháng insulin, chứng hấu ăn ở bệnh nhân bị PWS, rối loạn ăn vô độ, hội chứng ăn ban đêm và lệ thuộc rượu và/hoặc thuốc ngủ.

Tốt hơn, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị béo phì, tăng cân trở lại, tiểu đường typ 2, kháng insulin, và chứng hấu ăn và béo phì ở bệnh nhân bị PWS.

Tốt hơn nữa, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị béo phì, tăng cân trở lại, tiểu đường typ 2 và kháng insulin.

Cụ thể, hợp chất và được phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn bởi béo phì ở các bệnh nhân bị hội chứng Prader-Willi, tăng cân trở lại, tiểu đường, đặc biệt là tiểu đường typ 2, và kháng insulin.

Hợp chất theo sáng chế thích hợp nhất để điều trị béo phì.

Sáng chế còn đề cập đến chất ức chế GOAT theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị nội.

Chất ức chế GOAT là hữu dụng, ngoài tác dụng khác, trong việc làm giảm hấp thu thức ăn, đẩy nhanh giảm thể trọng, và ức chế hoặc làm giảm tăng cân. Kết quả, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị nhiều tình trạng, bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, béo phì và các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến béo phì khác nhau, như tiểu đường (ví dụ, tiểu đường typ 2). Sẽ được hiểu rằng, chất ức chế GOAT do đó có thể được dùng cho đối tượng bị các

tình trạng đặc trưng bởi sự kiểm soát ngon miệng không đầy đủ hoặc nói cách khác là sự cung cấp quá mức, như rối loạn ăn vô độ và hội chứng Prader-Willi.

Do đó, sáng chế đề cập đến chất ức chế GOAT theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị, ức chế hoặc làm giảm tăng cân, thúc đẩy giảm thể trọng và/hoặc giảm thừa cân quá mức. Việc điều trị có thể đạt được, ví dụ, bằng cách kiểm soát sự ngon miệng, cung cấp, hấp thu thức ăn, hấp thu calo và/hoặc sự tiêu hao năng lượng.

Sáng chế cũng đề cập đến chất ức chế GOAT theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị béo phì cũng như các bệnh, rối loạn và tình trạng sức khỏe kết hợp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, béo phì bệnh lý, béo phì trước khi phẫu thuật, viêm liên quan đến béo phì, bệnh túi mật liên quan đến béo phì và chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến béo phì và các vấn đề về hô hấp, thoái hóa sụn, viêm xương khớp, và các biến chứng về sức khỏe sinh sản của béo phì hoặc thừa cân như vô sinh.

Sáng chế cũng đề cập đến chất ức chế GOAT theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, tiểu đường, tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, tiền tiểu đường, hội chứng kháng insulin, giảm dung nạp glucoza (IGT), các tình trạng bệnh kết hợp với mức glucoza huyết tăng cao, bệnh chuyển hóa bao gồm hội chứng chuyển hóa, tăng đường huyết, cao huyết áp, rối loạn lipid sinh xơ vữa, gan nhiễm mỡ (“gan mỡ”; bao gồm bệnh gan mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh này bản thân nó bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), suy thận, xơ cứng động mạch (ví dụ, xơ động mạch), bệnh ở mạch máu lớn, bệnh ở mạch máu nhỏ, bệnh tim tiểu đường (bao gồm bệnh cơ tim tiểu đường và suy tim là biến chứng tiểu đường), bệnh tim mạch vành, bệnh động mạch ngoại vi hoặc đột quỵ.

Sáng chế cũng đề cập đến chất ức chế GOAT theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp làm giảm thấp mức LDL trong tuần hoàn và/hoặc gia tăng tỉ lệ HDL/LDL.

Tác dụng của chất ức chế GOAT lên các tình trạng này có thể được trung gian toàn bộ hoặc một phần thông qua tác dụng lên thể trọng, hoặc có thể độc lập với tác dụng này.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chất ức chế GOAT theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị, ức chế hoặc làm giảm tăng cân, thúc đẩy giảm thể trọng và/hoặc giảm thừa cân quá mức.

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng chất ức chế GOAT theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị béo phì cũng như các bệnh, rối loạn và tình trạng sức khỏe kết hợp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, béo phì bệnh lý, béo phì trước khi phẫu thuật, viêm liên quan đến béo phì, bệnh túi mật liên quan đến béo phì và chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến béo phì và các vấn đề về hô hấp, thoái hóa sụn, viêm xương khớp, và các biến chứng về sức khỏe sinh sản của béo phì hoặc thừa cân như vô sinh.

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng chất ức chế GOAT theo sáng chế trong sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, tiểu đường, tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, tiền tiểu đường, hội chứng kháng insulin, giảm dung nạp glucoza (IGT), các tình trạng bệnh kết hợp với mức glucoza huyết tăng cao, bệnh chuyển hóa bao gồm hội chứng chuyển hóa, tăng đường huyết, cao huyết áp, rối loạn lipid sinh xơ vữa, gan nhiễm mỡ (“gan mỡ”; bao gồm bệnh gan mỡ không do rượu (NAFLD), chính bệnh này bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), suy thận, xơ cứng động mạch (ví dụ, xơ động mạch), bệnh ở mạch máu lớn, bệnh ở mạch máu nhỏ, bệnh tim tiểu đường (bao gồm bệnh cơ tim tiểu đường và suy tim là biến chứng tiểu đường), bệnh tim mạch vành, bệnh động mạch ngoại vi hoặc đột quỵ.

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng chất ức chế GOAT theo sáng chế trong sản xuất thuốc để làm giảm mức LDL trong tuần hoàn và/hoặc gia tăng tỉ lệ HDL/LDL.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị, ức chế hoặc làm giảm tăng cân, thúc đẩy giảm thể trọng và/hoặc giảm thừa cân quá mức ở đối tượng, bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của chất ức chế GOAT theo sáng chế cho đối tượng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị béo phì cũng như các bệnh, rối loạn và tình trạng sức khỏe kết hợp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, béo phì bệnh lý, béo phì trước khi phẫu thuật, viêm liên quan đến béo phì, bệnh túi mật liên quan đến béo phì và chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến béo phì và các vấn đề về hô hấp, thoái hóa sụn, viêm xương khớp, và các biến chứng về sức khỏe sinh sản của



bệnh béo phì hoặc thừa cân như vô sinh ở đối tượng, bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của chất ức chế GOAT theo sáng chế cho đối tượng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, tiểu đường, tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, tiền tiểu đường, hội chứng kháng insulin, giảm dung nạp glucoza (IGT), các tình trạng bệnh kết hợp với mức glucoza huyết tăng cao, bệnh chuyển hóa bao gồm hội chứng chuyển hóa, tăng đường huyết, cao huyết áp, rối loạn lipid sinh xơ vữa, gan nhiễm mỡ (“gan mỡ”; bao gồm bệnh gan mỡ không do rượu (NAFLD), chính bệnh này bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), suy thận, xơ cứng động mạch (ví dụ, vữa xơ động mạch), bệnh ở mạch máu lớn, bệnh ở mạch máu nhỏ, bệnh tim tiểu đường (bao gồm bệnh cơ tim tiểu đường và suy tim là biến chứng tiểu đường), bệnh tim mạch vành, bệnh động mạch ngoại vi hoặc đột quỵ ở đối tượng, bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của chất ức chế GOAT theo sáng chế cho đối tượng.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp làm giảm mức LDL trong tuần hoàn và/hoặc gia tăng tỉ lệ HDL/LDL ở đối tượng, bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của chất ức chế GOAT theo sáng chế cho đối tượng.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chất ức chế GOAT như được mô tả ở trên trong phương pháp giảm thể trọng thẩm mỹ (tức là, không mang tính điều trị). Sẽ được hiểu rằng, các tham chiếu tới việc sử dụng trị liệu của chất ức chế GOAT và phương pháp bao gồm bước dùng chất ức chế GOAT tương đương có thể được hiểu là bao gồm việc sử dụng và dùng các chế phẩm như vậy.

Các khía cạnh và phương án khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng thông qua phần bộc lộ dưới đây.

Khoảng liều lượng của hợp chất có công thức chung I có thể áp dụng mỗi ngày thông thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg cho mỗi kg thể trọng, ví dụ, từ 0,01 đến 8 mg cho mỗi kg thể trọng của bệnh nhân. Mỗi một đơn vị liều lượng thông thường có thể chứa từ 0,1 đến 1000 mg, ví dụ, từ 0,5 đến 500 mg.

Lượng hữu hiệu điều trị thực tế hay liều điều trị tất nhiên sẽ tùy thuộc vào các yếu tố mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết như độ tuổi và thể

trọng của bệnh nhân, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong trường hợp bất kỳ, hợp chất hoặc chế phẩm sẽ được dùng ở các liều lượng và theo cách cho phép một lượng có tác dụng điều trị cần được phân phối dựa trên tình trạng duy nhất của bệnh nhân.

Hợp chất, chế phẩm, bao gồm tổ hợp bất kỳ với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, theo sáng chế có thể được dùng theo đường uống, đường qua da, đường xông, đường ngoài tiêu hóa hoặc đường ngậm dưới lưỡi. Trong số các phương pháp dùng có thể, phương pháp dùng theo đường uống hoặc đường tĩnh mạch là được ưu tiên.

### **Dược phẩm**

Các chế phẩm thích hợp để dùng hợp chất có công thức I, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, sẽ trở nên hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang, dạng đạn đặt, viên ngậm, viên ngậm dẹt, dung dịch, xi-rô, cốm ngọt, dạng túi nhỏ, dạng có thể tiêm được, dạng xông hít và dạng bột, v.v. Các chế phẩm uống, nhất là dạng rắn, ví dụ như viên nén hoặc viên nang là được ưu tiên. Hàm lượng của (các) hợp chất có hoạt tính được lý tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, ví dụ, từ 1 đến 70% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất có công thức I với các tá dược đã biết, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất gây rã, chất phụ gia, chất hoạt diện, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn trơn. Các viên nén cũng có thể gồm nhiều lớp. Các tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng cụ thể mà thích hợp cho các chế phẩm mong muốn là quen thuộc đối với chuyên gia trong lĩnh vực trên cơ sở kiến thức chuyên môn của họ. Các chất ưu tiên là các chất mà thích hợp trong chế phẩm phối chế cụ thể và phương pháp dùng mong muốn. Chế phẩm hoặc chế phẩm phối chế theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng các phương pháp đã biết quen thuộc với chuyên gia trong lĩnh vực, ví dụ như, bằng cách trộn hoặc kết hợp ít nhất một hợp chất có công thức I theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất như vậy, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng.

## Điều trị phối hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng như một phần của liệu pháp điều trị kết hợp cùng với hoạt chất khác để điều trị bệnh hoặc rối loạn đang quan tâm, ví dụ, chất chống tiểu đường, chất chống béo phì, chất để điều trị hội chứng chuyển hóa, chất chống rối loạn lipid huyết, chất chống tăng huyết áp, chất ức chế bơm proton, hoặc chất chống viêm. Trong những trường hợp như vậy, hai hoạt chất có thể được đưa vào cùng nhau hoặc riêng biệt, ví dụ, làm các thành phần cấu thành trong cùng dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế hoặc ở dạng phối chế riêng biệt.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể có một số thuận lợi nếu được dùng kết hợp với chất chống tiểu đường thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metformin, sulfonylurea, glinide, chất ức chế DPP-IV, glitazone, chất chủ vận thụ thể GLP-1 (bao gồm GLP-1 hoặc chất tương tự GLP-1, exendin-4 hoặc chất tương tự exendin-4, chất chủ vận thụ thể GLP-1 bất kỳ khác bao gồm liraglutide (Saxenda™, Victoza™), Dulaglutide hoặc Albiglutide hoặc chất chủ vận kép glucagon-GLP-1, ví dụ, như được mô tả trong các tài liệu WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), chất ức chế SGLT2 (tức là, chất ức chế vận chuyển natri-glucoza, ví dụ, gliflozin như empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin hoặc ipragliflozin), chất chủ vận GPR40 (chất chủ vận FFAR1/FFA1, ví dụ, fasiglifam), hoặc insulin hoặc chất tương tự insulin. Ví dụ về các chất tương tự insulin thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, Lantus™, Novorapid™, Humalog™, Novomix™, Actraphane™ HM, Levemir™ Degludec™ và Apidra™. Các chất chống tiểu đường thích hợp khác về mặt này bao gồm các chất chủ vận thụ thể GLP-1, như exenatide (Byetta™ và Bydureon™ exendin-4) và Byetta LAR™, lixisenatide (Lyxumia™) và liraglutide (Victoza™).

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất chống béo phì thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, peptit YY hoặc chất tương tự peptit này, peptit thần kinh Y (NPY) hoặc chất tương tự của nó, chất đối kháng thụ thể cannabinoid 1, chất ức chế lipaza, Human proIslet Peptide (HIP), chất

chủ vận thụ thể melanocortin 4, chất chủ vận thụ thể GLP-1 (bao gồm GLP-1 hoặc chất tương tự GLP-1, exendin-4 hoặc chất tương tự exendin-4, chất chủ vận thụ thể GLP-1 bất kỳ khác bao gồm liraglutide (Saxenda™, Victoza™), Dulaglutide hoặc Albiglutide hoặc chất chủ vận kép glucagon-GLP-1, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), Orlistat™, Sibutramine™, phentermine, chất đối kháng thụ thể hormon 1 tập trung melanin, CCK, amylin, pramlintide và leptin, cũng như các chất tương tự của chúng.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với chất chống cao huyết áp thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất phong bế thụ thể angiotensin II, chất lợi niệu, chất chặn beta và chất chặn kênh canxi.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất chống rối loạn lipid huyết thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế statin, fibrate, niacin, PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), và chất ức chế hấp thu cholesterol.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế bơm proton (tức là, dược phẩm có hoạt tính được lý làm chất ức chế  $H^+/K^+$ -ATPase) thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thuốc thuộc loại dẫn xuất benzimidazol hoặc thuộc loại dẫn xuất imidazopyridin, như Omeprazole™, Lansoprazole™, Dexlansoprazole™, Esomeprazole™, Pantoprazole™, Rabeprazole™, Zolpidem™, Alpidem™, Saripidem™ hoặc Necopidem™.

Ngoài ra, đối với việc điều trị chống viêm, hợp chất theo sáng chế có thể có lợi nếu được dùng kết hợp với chất chống viêm thuộc typ đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

các steroid và corticosteroid, như beclomethasone, methylprednisolone, betamethasone, prednisone, dexamethasone, và hydrocortisone;

các chất chống viêm không steroid (NSAIDs), như các dẫn xuất axit propionic (ví dụ, alminoprofen, benoxaprofen, axit bucloxic, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, axit tiaprofenic và tioxaprofen); các dẫn xuất axit axetic (ví dụ, indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, axit fenclozic, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin và zomepirac); các dẫn xuất axit fenamic (ví dụ, axit flufenamic, axit meclofenamic, axit mefenamic, axit niflumic và axit tolfenamic); các dẫn tiếp axit biphenylcarboxylic (ví dụ, diflunisal và flufenisal); các oxicam (ví dụ, isoxicam, piroxicam, sudoxicam và tenoxicam); các salixylat (ví dụ, axit axetylsalixylic và sulfasalazine); và các pyrazolone (ví dụ, apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyphenbutazone và phenylbutazone);

các chất ức chế COX II, như rofecoxib và celecoxib; các chế phẩm của interferon beta (ví dụ, interferon beta-1a hoặc interferon beta-1b);

và các hợp chất xác định khác, như axit 5-aminosalixylic và tiền dược chất và muối dược dụng của chúng.

Metformin cũng đã được chứng minh là có các đặc tính chống viêm (ví dụ, xem trong tài liệu của Haffner et al., *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005)) và do đó, cũng có thể hữu dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế.

Liều lượng của các thành phần tổ hợp nêu trên thông thường bằng 1/5 liều thấp nhất thường được khuyến cáo đến 1/1 liều thường được khuyến cáo.

Tốt hơn, hợp chất theo sáng chế và/hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được dùng kết hợp với luyện tập và/hoặc chế độ ăn kiêng.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được mô tả ở trên và dưới đây để điều trị bệnh hoặc tình trạng mà có thể bị tác động hoặc được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT), cụ thể là bệnh hoặc tình trạng như được mô tả ở trên và dưới đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bằng sự ức chế ghrelin O-axyl transferaza (GOAT) ở đối tượng mắc bệnh, phương pháp bao gồm bước dùng cho đối tượng mắc bệnh, tốt hơn là người, cần được điều trị, một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế kết hợp với một lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được mô tả ở trên và dưới đây.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất trị liệu bổ sung có thể diễn ra đồng thời hoặc tại các thời điểm xen kẽ.

Hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung cả hai đều có thể có mặt cùng nhau trong một chế phẩm phối chế, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, hoặc riêng biệt trong hai chế phẩm phối chế giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, ở dạng được gọi là bộ kit nhiều phần.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung mô tả ở trên và sau đây, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Các dấu hiệu và lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ chi tiết hơn nữa dưới đây, các ví dụ này minh họa, theo các ví dụ, các nguyên lý của sáng chế.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ sau dùng để làm rõ thêm sáng chế chứ không nhằm giới hạn sáng chế.

Các hợp chất mô tả dưới đây đã được mô tả đặc trưng thông qua khối lượng đặc trưng của chúng sau khi ion hóa trong khối phổ kế và/hoặc thời gian lưu của chúng trên HPLC phân tích.

Các phương pháp HPLC:

Phương pháp 1:

Cột: Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5  $\mu$ m

Phát hiện: Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1 %  $\text{NH}_3$ ); Dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 0,20                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,20                | 100                      | 2,2               | 60            |
|           | 1,25                | 100                      | 3,0               | 60            |
|           | 1,40                | 100                      | 3,0               | 60            |

Phương pháp 2: Cột: Waters SunFire, 3 x 30 mm, 2,5 µm

Phát hiện: Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1% axit trifloaxetic); Dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 0,20                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,20                | 100                      | 2,2               | 60            |
|           | 1,25                | 100                      | 3,0               | 60            |
|           | 1,40                | 100                      | 3,0               | 60            |

Phương pháp 3: Cột: Waters SunFire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm

Phát hiện: Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1% axit formic); dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 0,20                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,20                | 100                      | 2,2               | 60            |

|      |     |     |    |
|------|-----|-----|----|
| 1,25 | 100 | 3,0 | 60 |
| 1,40 | 100 | 3,0 | 60 |

Phương pháp 4: Cột: Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm

Phát hiện: Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1% axit formic); dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 0,20                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,20                | 100                      | 2,2               | 60            |
|           | 1,25                | 100                      | 3,0               | 60            |
|           | 1,40                | 100                      | 3,0               | 60            |

Phương pháp 5: Cột: Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm

Phát hiện: Agilent 1100 với bộ lấy mẫu tự động DAD, CTC và bộ dò Waters MS-

Dung môi rửa giải A: Water (0,1 % NH<sub>4</sub>OH); Dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 2                        | 2,0               | 60            |
|           | 1,20                | 100                      | 2,0               | 60            |
|           | 1,40                | 100                      | 2,0               | 60            |

Phương pháp 10: Cột: Waters XBridge C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm

Phát hiện: Waters Acquity với 3100 MS

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1 % NH<sub>4</sub>OH); Dung môi rửa giải B: Axetonitril



| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 5                        | 1,5               | 60            |
|           | 1,30                | 99,0                     | 1,5               | 60            |
|           | 1,50                | 99,0                     | 1,5               | 60            |

Phương pháp 12: XBridge C18\_3,0x30mm, 2,5µm

Phát hiện: Agilent 1200 với bộ dò DA- và MS-

Dung môi rửa giải A: Nước (0,1 % TFA); Dung môi rửa giải B: Axetonitril

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 0,20                | 3                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,20                | 0                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,25                | 0                        | 2,2               | 60            |
|           | 1,40                | 0                        | 2,2               | 60            |

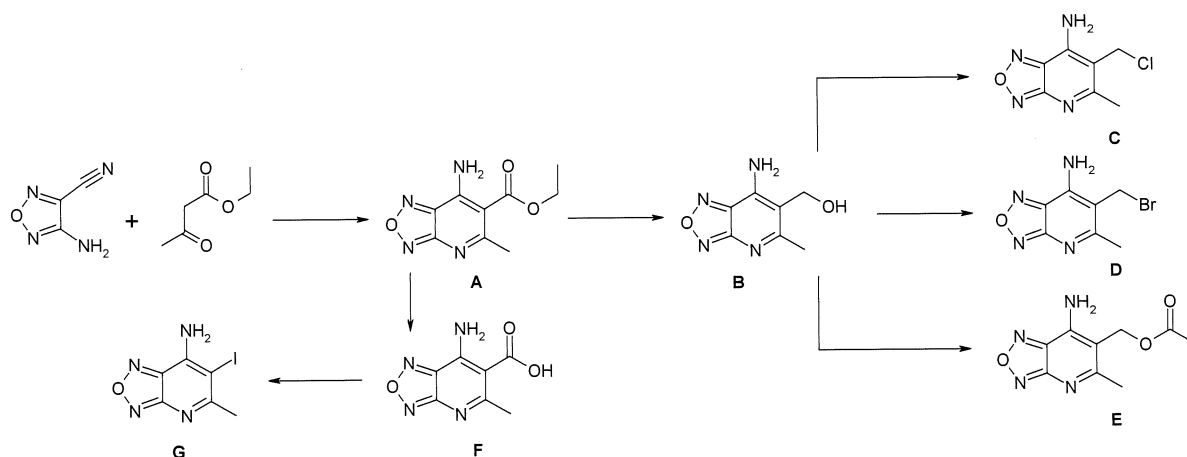
Phương pháp 13: Sunfire C18\_3,0 x 30 mm, 2,5µm

Phát hiện: Waters Acquity, QDa Detector

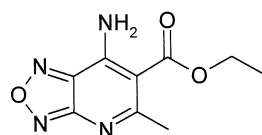
Dung môi rửa giải A: Nước (0,1 % TFA); Dung môi rửa giải B: axetonitril (0,08% TFA)

| Gradient: | Thời gian<br>(phút) | % Dung môi<br>rửa giải B | Dòng<br>[mL/phút] | Nhiệt độ [°C] |
|-----------|---------------------|--------------------------|-------------------|---------------|
|           | 0,00                | 5                        | 1,5               | 40            |
|           | 1,30                | 100                      | 1,5               | 40            |
|           | 1,50                | 100                      | 1,5               | 40            |
|           | 1,60                | 5                        | 1,5               | 40            |

Điều chế các hợp chất khởi đầu:



A Etyl este của axit 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-carboxylic



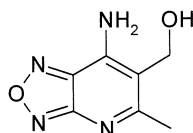
4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (điều chế theo tài liệu Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994, vol. 30, # 5 p. 608 – 611) (1,00 g, 9,08 mmol) và etyl axetoaxetat (1,15 mL, 9,08 mmol) được hòa tan trong 10 mL toluen. Thiếc (IV)clorua (2,13 mL, 18,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng NaHCO<sub>3</sub> (dung dịch nước nửa bão hòa) và pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 2,47 g (98% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 223 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,85 phút.

B 7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetanol



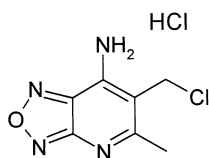
Phản ứng được thực hiện trong môi trường argon. Hỗn hợp của ethyl este axit 7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-carboxylic A (1,00 g, 3,60 mmol) trong 10 mL toluen và 5 mL tetrahydrofuran được làm lạnh xuống  $-78^{\circ}\text{C}$ . Natri bis(2-methoxy etoxy)nhôm hydrua (65% trong toluen; 1,13 mL, 3,78 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, natri bis(2-methoxy etoxy)nhôm hydrua khác (65% trong toluen, 1,13 mL, 3,78 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ nữa, hỗn hợp được pha loãng bằng natri-kali-tartrat (dung dịch nước bão hòa) và được chiết hai lần bằng tetrahydrofuran/ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

Hiệu suất: 530 mg (81% theo lý thuyết)

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 181$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,24 phút.

C 6-clometyl-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



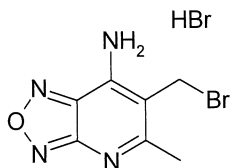
7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetanol B (30,0 mg, 0,17 mmol) được kết hợp trong 0,2 mL N,N-dimetylformamit. Thionylclorua (24  $\mu\text{L}$ , 0,33 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 33,0 mg (100% theo lý thuyết)

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 195$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , tương ứng với chất tương tự metylether khi bổ sung metanol trong phân tích HPLC

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,28 phút.

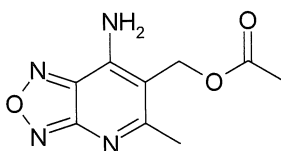
## D 6-(bromometyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin hydrobromua



Hòa tan 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetanol B (541 mg, 3,00 mmol) trong 30 mL diclometan. Phospho tribromua (0,10 mL, 1,05 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Chất rắn được lọc và rửa bằng diclometan.

Hiệu suất: 850 mg (88% theo lý thuyết)

## E 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl axetat



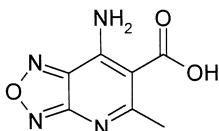
7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetanol B (25,0 g, 139 mmol) được tạo huyền phù trong 160 mL axit axetic đặc và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ. Tert-butyl-metyl-ete được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được lọc và rửa bằng tert-butyl-metyl-ete. Sấy khô chất rắn ở nhiệt độ 50°C trong môi trường chân không.

Hiệu suất: 23 g (75% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 223 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,68 phút.

## F Axit 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-carboxylic



Etyl este axit 7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-carboxylic A (5,00 g, 22,5 mmol) được hòa tan trong 45 mL tetrahydrofuran và natri hydroxit (dung dịch nước 1 M) (34 mL, 34 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở

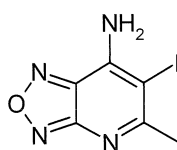
nhiệt độ trong phòng. Axit clohydric (dung dịch nước 4 M) (8,4 ml, 34 mmol) được bổ sung từ từ và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn rắn. Chất rắn này được lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 3,40 g (78% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,20 phút.

#### G 6-Iodo-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



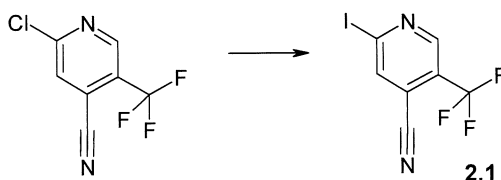
Axit 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-carboxylic F (3,40 g, 17,5 mmol) được hòa tan trong 40 ml N,N-dimetylformamit, natri bicacbonat (1,77 g, 21,0 mmol) và N-iodosuxinimit (4,73 g, 21,0 mmol) sau đó lần lượt được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc để tập hợp chất rắn, chất rắn này được rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 4,65 g (96% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 277 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,67 phút.

#### 2.1 2-Iodo-5-triflometyl-isonicotonitril



2-clo-5-triflometyl-isonicotonitril (3,30 g, 16,0 mmol) được hòa tan trong 20 ml diclometan và làm lạnh xuống 0°C. Axit hydriodic (57% trong nước, 1,58 mL, 12,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat nửa bão hòa và dung dịch natri thiosulfat và sau đó,

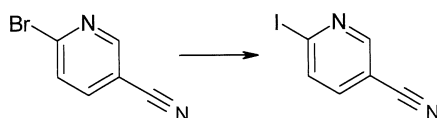
được rửa bằng dung dịch nước natri clorua đặc. Lớp hữu cơ được làm khô, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC.

Hiệu suất: 2,82 g (28% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,01 phút.

#### 4.1 6-Iodo-nicotinonitril



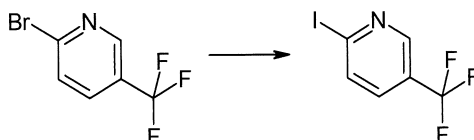
2-Bromo-5-xyanopyridin (mua từ Apollo-Inter) (7,50 g, 41,0 mmol) được hòa tan trong 75 mL dioxan. Đồng(I)iodua (1,56 g, 8,20 mmol) và natri iodua (15,4 g, 103 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. N,N'-Dimetyletylendiamin (1,75 mL, 16,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch nửa bão hòa của natri bicacbonat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 110/0 -> 70/30).

Hiệu suất: 6,60 g (70% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 231 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,62 phút.

#### 6.1 2-Iodo-5-triflometyl-pyridin



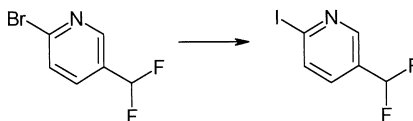
Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-triflometyl-pyridin (mua từ Aldrich).

Hiệu suất: 93% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 274 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,03 phút.

### 9.1 5-Diflometyl-2-iodo-pyridin



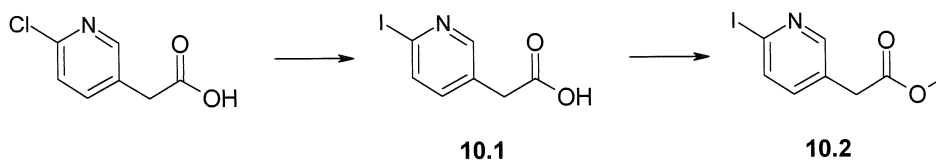
Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-diflometyl-pyridin (mua từ Manchester).

Hiệu suất: 97% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 256 [M+H]^+$

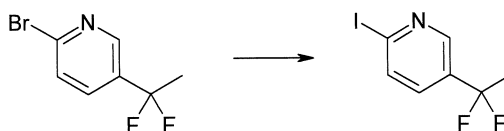
HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,91 phút.

### 10.2 Metyl este của axit (6-iodo-pyridin-3-yl)-axetic



Được điều chế như mô tả trong tài liệu WO2008/71646 trang 91

### 11.1 5-(1,1-Diflo-etyl)-2-iodo-pyridin



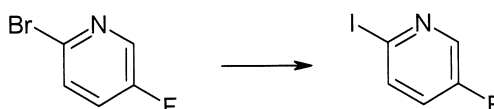
Tương tự như ví dụ 4.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-(1,1-diflo-etyl)-pyridin (mua từ Manchester).

Hiệu suất: 95% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 270 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,00 phút.

### 12.1 5-flo-2-iodo-pyridin

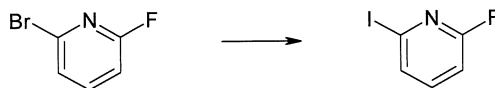


Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-fluoropyridin (mua từ Aldrich).

Hiệu suất: 83% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,86 phút.

### 13.1 2-fluoro-6-iodopyridin

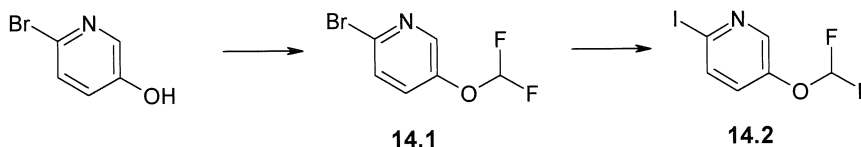


Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-6-fluoropyridin (mua từ ABCR).

Hiệu suất: 85% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,90 phút.

### 14.2 5-Difluoromethoxy-2-iodopyridin



#### 14.1 2-Bromo-5-difluoromethoxy-pyridin

6-Bromo-pyridin-3-ol (mua từ ABCR) (0,50 g, 2,87 mmol), natri clo-difloaxetat (0,88g, 5,75 mmol) và kali cacbonat (0,50 g, 3,59 mmol) được hòa tan trong 5 ml N,N-Dimetylformamit và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete hai lần. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 5% -> 15%).

Hiệu suất: 0,23 g (35% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI):  $m/z = 224, 226 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,93 phút.

#### 14.2 5-Difluoromethoxy-2-iodo-pyridin



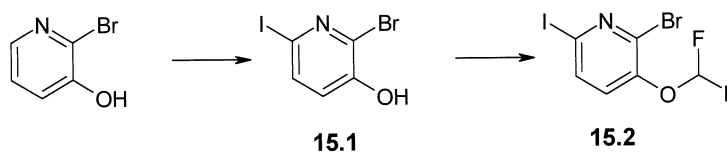
Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-diflometoxy-pyridin 14.1.

Hiệu suất: 99% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 272$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,99 phút.

## 15.2 2-Bromo-3-diflometoxy-6-iodo-pyridin



### 15.1 2-Bromo-6-iodo-pyridin-3-ol

2-Bromo-pyridin-3-ol (mua từ Aldrich) (1,00 g, 5,75 mmol) được hòa tan trong 13 mL nước, kali cacbonat (1,51 g, 10,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho tới khi nó trở nên đồng nhất. Iot rắn (1,58 g, 6,21 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, axit hóa bằng axit clohydric (dung dịch nước 1N) và chiết bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc.

Hiệu suất: 82% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 299, 301$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,85 phút.

### 15.2 2-Bromo-3-diflometoxy-6-iodo-pyridin

Tương tự như hợp chất trung gian 14.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-6-iodo-pyridin-3-ol 15.1 và natri clo-diflo-axetat. Xesi cacbonat được sử dụng thay cho kali cacbonat.

Hiệu suất: 98% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 349, 351$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,04 phút.

## 16.1 2-Iodo-6-methylsulfanyl-pyridin

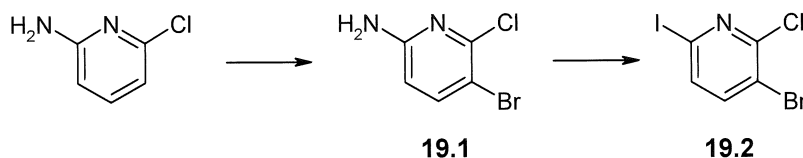


Tương tự như ví dụ 4.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-6-(methylthio)pyridin (mua từ Activate). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Sau đó, amoniac (dung dịch 32% trong nước, 40 mL) được bổ sung và phản ứng được rót vào trong nước và chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 92% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,08 phút.

## 19.2 3-Bromo-2-clo-6-iodo-pyridin



## 19.1 5-Bromo-6-clo-pyridin-2-ylamin

6-clo-pyridin-2-ylamin (mua từ Aldrich) (1,50 g, 11,7 mmol) được hòa tan trong 15 ml N,N-Dimetylformamit và làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C. Bổ sung 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (2,28 g, 12,8 mmol) và hỗn hợp được làm ấm từ từ lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và phản kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong môi trường chân không.

Hiệu suất: 91% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI):  $m/z = 207, 209 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,87 phút.

## 19.2 3-Bromo-2-clo-6-iodo-pyridin

5-Bromo-6-clo-pyridin-2-ylamin 19.1 (2,00 g, 9,64 mmol) được hòa tan trong 20 mL tetrahydrofuran, đồng(I)iodua (2,75 g, 14,5 mmol) được bổ sung và diiodometan (6,2 ml, 77,1 mmol) và tert-butyl nitrit (4,59 ml, 38,6 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ, và sau đó, làm lạnh

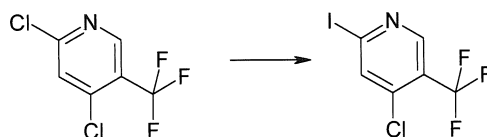
hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10% và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 0% -> 5%).

Hiệu suất: 1,80 g (58% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 1,00 phút.

#### 20.1 4-clo-2-iodo-5-triflometyl-pyridin

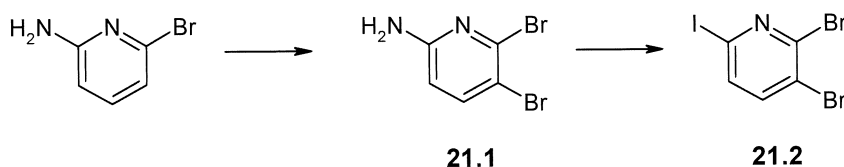


2,4-diclo-5-triflometyl-pyridin (mua từ Manchester) (1,00 g, 4,63 mmol) được hòa tan trong 6,0 mL axetonitril. Natri iodua (694 mg, 4,63 mmol) và axetyl clorua (329  $\mu$ L, 4,63 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nửa bão hòa của natri bicacbonat và natri thiosulfat, làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC điều chế (chất cải biến: axit trifloaxetic).

Hiệu suất: 220 mg (15% theo lý thuyết)

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 1,02 phút.

#### 21.2 2,3-Dibromo-6-iodo-pyridin



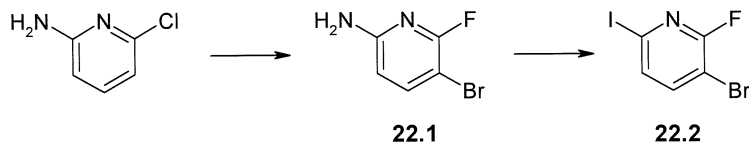
21.1 5,6-Dibromo-pyridin-2-ylamin được điều chế như mô tả trong tài liệu WO2005/100353 trang 21

#### 21.2 2,3-Dibromo-6-iodo-pyridin

Tương tự như ví dụ 19.2, thu được bằng cách khởi đầu từ 5,6-dibromo-pyridin-2-ylamin và tert-butyl nitrit.

Hiệu suất: 80% so với lý thuyết

## 22.2 3-Bromo-2-fluoro-6-iodo-pyridin



## 22.1 5-Bromo-6-fluoro-pyridin-2-ylamin

Tương tự như ví dụ 19.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-fluoro-pyridin-2-ylamin (mua từ Activate) và 1-bromo-pyrrolidin-2,5-dion.

Hiệu suất: 60% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 191, 193 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,75 phút.

## 22.2 3-Bromo-2-fluoro-6-iodo-pyridin

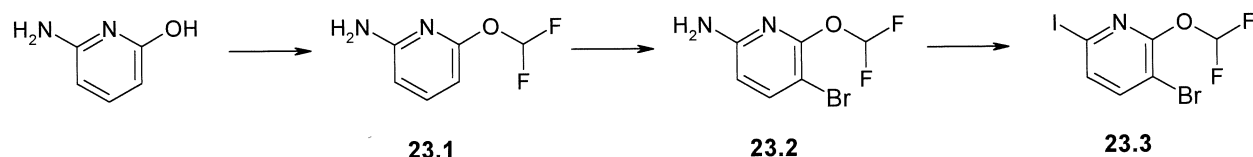
Tương tự như ví dụ 19.2 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-6-fluoro-pyridin-2-ylamin 22.1 và tert-butyl nitrit.

Hiệu suất: 61% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 301, 303 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,96 phút.

## 23.3 3-Bromo-2-difluoromethoxy-6-iodo-pyridin



## 23.1 6-Difluoromethoxy-pyridin-2-ylamin

Tương tự như hợp chất trung gian 14.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-amino-pyridin-2-ol (mua từ Acros) và natri clo-difluo-axetat. Khuấy trong thời gian 18

giờ ở nhiệt độ 100°C, chiết bằng etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat thay cho diethyl ete. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô đặc.

Hiệu suất: 64% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 161$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,71 phút.

### 23.2 5-Bromo-6-diflometoxy-pyridin-2-ylamin

Tương tự như ví dụ 19.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-diflometoxy-pyridin-2-ylamin 23.1 và 1-bromo-pyrolidin-2,5-dion.

Hiệu suất: 94% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 240, 242$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,89 phút.

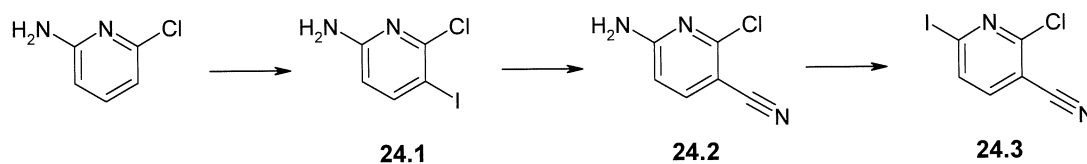
### 23.3 3-Bromo-2-diflometoxy-6-iodo-pyridin

Tương tự như ví dụ 19.2 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-6-diflometoxy-pyridin-2-ylamin 23.2 và tert-butyl nitrit.

Hiệu suất: 34% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 1,04 phút.

### 24.3 2-clo-6-iodo-nicotinonitril



### 24.1 6-clo-5-iodo-pyridin-2-ylamin

Tương tự như ví dụ 19.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-pyridin-2-ylamin (mua từ Aldrich), bổ sung N-iodosuxinimit ở nhiệt độ trong phòng (gia tăng nhiệt độ tới 80°C) và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và phần kết tủa được lọc và làm khô trong môi trường chân không.

Hiệu suất: 94% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 255 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,82 phút.

## 24.2 6-Amino-2-clo-nicotinonitril

6-clo-5-iodo-pyridin-2-ylamin 24.1 (4,00 g, 15,7 mmol) được hòa tan trong 15 mL N,N-dimetylformamit, kẽm xyanua (0,997 g, 8,50 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong khi làm sạch hỗn hợp bằng dòng argon trong 5 phút. (Tris(dibenzylideneaxeton)-dipaladi(0) (0,642 g, 0,701 mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (0,784 g, 1,42 mmol) được bổ sung và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Pha hữu cơ được lọc qua silicagel và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 50/50).

Hiệu suất: 1,60 g (66% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 154 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,60 phút

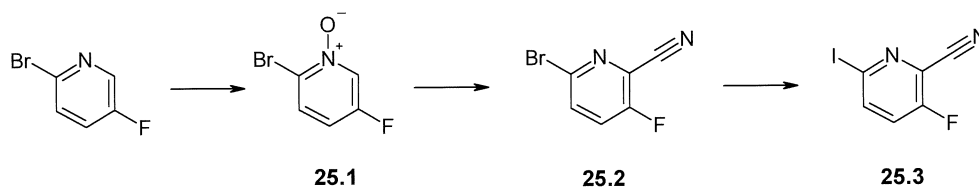
## 24.3 2-clo-6-iodo-nicotinonitril

Tương tự như ví dụ 19.2 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-Amino-2-clo-nicotinonitril 24.2 và tert-butyl nitrit.

Hiệu suất: 60% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,87 phút.

## 25.3 3-flo-6-iodo-pyridin-2-carbonitril



### 25.1 2-Bromo-5-flo-pyridin 1-oxit

2-bromo-5-flo-pyridin (mua từ Activate) (8,60 g, 48,9 mmol) được hòa tan trong 75 mL diclometan, sau đó được làm lạnh xuống 0°C và trifloaxetic anhydrit

(20,4 ml, 147 mmol) được bổ sung. Hydro peroxit (dung dịch nước 30%, 5,9 ml, 58,6 mmol) được bổ sung từng giọt và phản ứng khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót cẩn thận lên dung dịch nước bão hòa pha loãng của natri bicacbonat. Pha hữu cơ được tách, làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 7,18 g (76% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192, 194 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,19 phút

## 25.2 6-Bromo-3-fluoropyridin-2-carbonitril

2-Bromo-5-fluoropyridin 1-oxit 25.1 (7,18 g, 37,4 mmol) và dimetyl sulfat (3,9 ml, 41,1 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Phần còn lại được hòa tan trong 35 mL nước và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch điều chế của natri xyanua (7,45g, 146 mmol) trong 35 mL nước vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 6,38 g (85% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 200, 202 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,79 phút

## 25.3 3-fluoro-6-iodopyridin-2-carbonitril

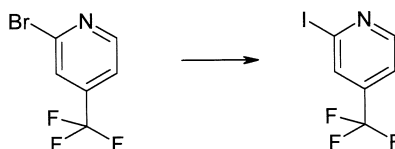
Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-Bromo-3-fluoropyridin-2-carbonitril 25.2.

Hiệu suất: 74% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 248 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,83 phút.

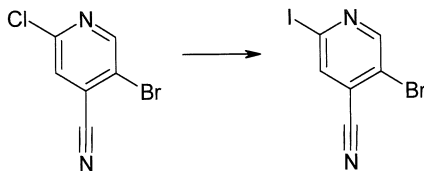
## 26.1 2-Iodo-4-(trifluoromethyl)pyridin



Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-4-triflormetyl-pyridin (mua từ Activate), axetyl clorua và natri iodua.

Hiệu suất: 99% so với lý thuyết

#### 27.1 5-Bromo-2-iodo-isonicotinonitril

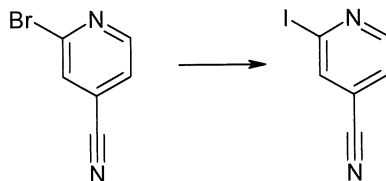


Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-2-clo-isonicotinonitril (mua từ Apollo), axetyl clorua và natri iodua.

Hiệu suất: 86% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,99 phút.

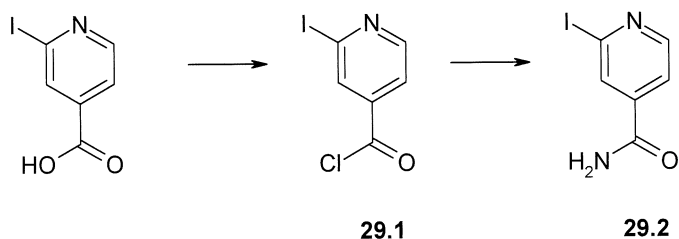
#### 28.1 2-Iodo-isonicotinonitril



Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-isonicotinonitril (mua từ Activate), axetyl clorua và natri iodua.

Hiệu suất: 87% so với lý thuyết

#### 29.2 2-Iodo-isonicotinamit



##### 29.1 2-Iodo-isonicotinoyl clorua

Bổ sung oxalylclorua (0,284 ml, 3,31 mmol) vào dung dịch của axit 2-iodoisonicotinic (mua từ Adesis) (0,750 g, 3,01 mmol) hòa tan trong 10 mL



diclometan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được sử dụng như vậy cho bước tiếp theo.

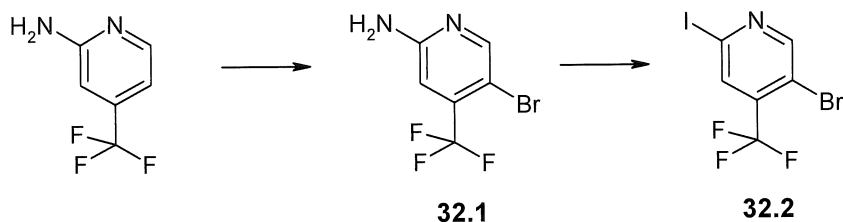
Hiệu suất: 0,80 g (99% theo lý thuyết)

## 29.2 2-Iodo-isonicotinamit

Bổ sung dung dịch amoniac (dung dịch nước 32%, 1,59 g, 29,9 mmol) vào dung dịch phản ứng thô chứa 2-iodo-isonicotinoyl clorua 29.1 (0,800 g, 2,99 mmol) trong 10 mL diclometan, khuấy trong 30 phút và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 0,49 g (65% theo lý thuyết)

## 32.2 5-Bromo-2-iodo-4-triflometyl-pyridin



### 32.1 5-Bromo-4-triflometyl-pyridin-2-ylamin

Tương tự như ví dụ 19.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 4-triflometyl-pyridin-2-ylamin (mua từ Manchester) và 1-bromo-pyrolidin-2,5-dion. Hỗn hợp được rót vào trong nước, chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 1,43 g (96% theo lý thuyết)

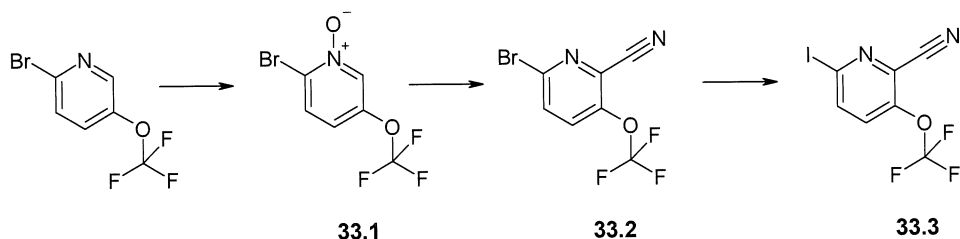
Phổ khối (ESI):  $m/z = 240, 242 [M+H]^+$

### 32.2 5-Bromo-2-iodo-4-triflometyl-pyridin

Tương tự như ví dụ 19.2 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-4-triflometyl-pyridin-2-ylamin 32,1 và tert-butyl nitrit.

Hiệu suất: 60% so với lý thuyết

## 33.3 6-Iodo-3-triflometoxy-pyridin-2-carbonitril



## 33.1 2-bromo-5-(triflometoxy)pyridin-1-ium-1-olat

Hợp chất 2-bromo-5-(triflometoxy)pyridin có sẵn trên thị trường (Manchester) được hòa tan trong 20 mL diclometan và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Anhydrit axit trifloaxetic (2,26 mL, 16,1 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 35% trong nước, 0,941 mL, 10,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 1,40 g (100% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 257, 259 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,728 phút.

## 33.2 6-Bromo-(3-triflometoxy)pyridin-2-carbonitril

2-bromo-5-(triflometoxy)pyridin-1-ium-1-olat 33.1 (1,40 g, 5,43 mmol) được hòa tan trong 10 mL axetonitril. Trietylamin (1,14 mL, 8,1 mmol) và trimetylsilylxyanua (1,46 mL, 10,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 40 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi gồm xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20).

Hiệu suất: 0,80 g (55% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 266, 268 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 1,03 phút.

## 33.3 6-Iodo-3-triflometoxy-pyridin-2-carbonitril

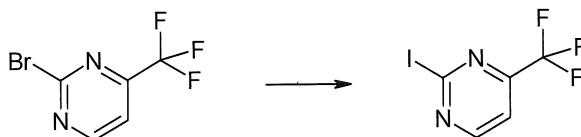
Tương tự như ví dụ 4.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-bromo-3-triflometoxy-pyridin-2-carbonitril 33.2 và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Bổ sung amoniac (dung dịch 32%, 40 mL) và phản ứng được rót vào trong nước và chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 94% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 315 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,99 phút.

#### 34.1 2-Iodo-4-triflometyl-pyrimidin

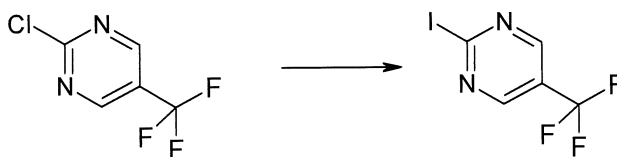


Tương tự như ví dụ 46.3 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-4-triflometyl-pyrimidin (mua từ Activate) và axit hydriodic (dung dịch nước 57%). Hòa tan hỗn hợp trong dioxan (5 mL) và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước 20% của natri thiosulfat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri clorua. Các pha hữu cơ được sấy khô và được cô đặc.

Hiệu suất: 96% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,90 phút.

#### 35.1 2-iodo-5-(triflometyl)pyrimidin

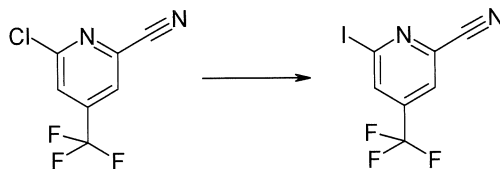


Tương tự như ví dụ 46.3, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin (mua từ Manchester), natri iodua và axit hydriodic (dung dịch nước 57%). Hòa tan hỗn hợp trong dioxan (30 mL), khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 80°C, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch

nước 20% của natri thiosulfat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri clorua. Các pha hữu cơ được sấy khô và được cô đặc.

Hiệu suất: 100% so với lý thuyết

### 36.1 6-iodo-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril



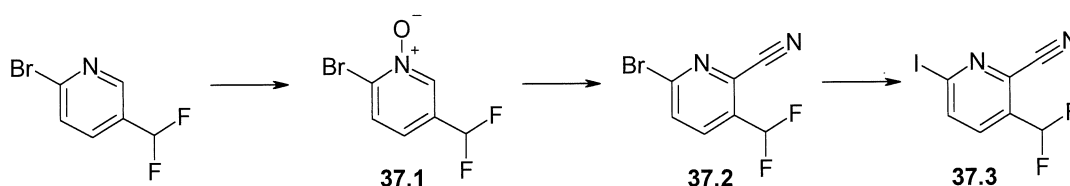
Tương tự như hợp chất trung gian 20.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril (mua từ Arkpharma), axetyl clorua và natri iodua. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch nước của natri bicacbonat và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 90/10).

Hiệu suất: 66% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,98 phút.

### 37.3 3-(diflometyl)-6-iodopyridin-2-carbonitril



#### 37.1 2-bromo-5-(diflometyl)pyridin-1-ium-1-olat

Tương tự như ví dụ 33.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-bromo-5-diflometyl-pyridin (mua từ Manchester).

Hiệu suất: 79% so với lý thuyết

#### 37.2 6-bromo-3-(diflometyl)pyridin-2-carbonitril

Bổ sung trietylamin (9,4 ml, 67,0 mmol) và trimetylsilyl xyanua (12,0 ml, 89,3 mmol) vào dung dịch của 2-bromo-5-(diflometyl)pyridin-1-ium-1-olat 37.1 (10,0 g,

44,6 mmol) trong 10 mL axetonitril. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ, bổ sung silicagel và dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 75/25).

Hiệu suất: 6,3 g (61% theo lý thuyết)

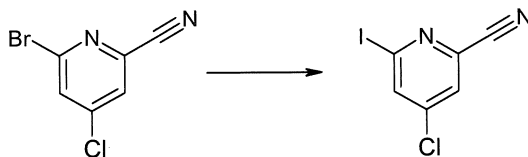
### 37.3 3-(diflometyl)-6-iodopyridin-2-carbonitril

Tương tự như hợp chất trung gian 20.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-bromo-3-(diflometyl)pyridin-2-carbonitril 37.2, axetyl clorua và natri iodua. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 30 phút. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa, dung dịch nước 20% của dung dịch natri thiosulfat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc.

Hiệu suất: 95% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 280$  [M+H]<sup>+</sup>

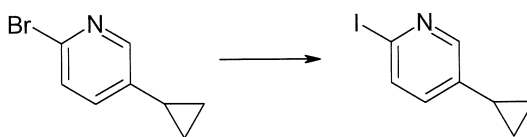
### 38.1 4-clo-6-iodopyridin-2-carbonitril



Tương tự như ví dụ 4.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-bromo-4-clopyridin-2-carbonitril (mua từ Enamine) và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Bổ sung amoniac (32% trong nước, 40 mL) và phản ứng được pha loãng bằng nước. Pha nước được chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 95% so với lý thuyết

### 39.1 5-xyclopropyl-2-iodopyridin



2-bromo-5-xyclopropylpyridin (mua từ Combi-Phos) (500 mg, 2,52 mmol)

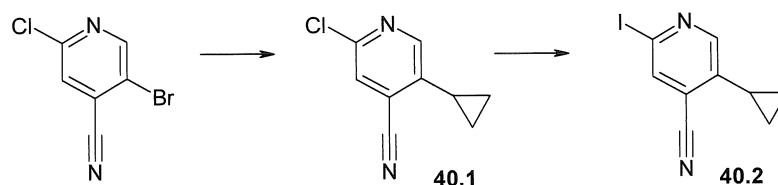
được hòa tan trong 5 mL dioxan. Đồng (I) iodua (96,2 mg, 0,50 mmol), natri iodua (946 mg, 6,31 mmol) và N,N'-dimetyletylenđiamin (105 mg, 1,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 2 giờ. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 541 mg (87% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 245 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,97 phút.

#### 40.2 5-xyclopropyl-2-iodopyridin-4-carbonitril



#### 40.1 2-clo-5-xyclopropylpyridin-4-carbonitril

Trong môi trường argon, 5-bromo-2-clopyridin-4-carbonitril (mua từ Apollo) (100 mg, 0,46 mmol) được hòa tan trong 2,5 mL tetrahydrofuran. 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-feroxendiclopaladi (II) (110 mg, 0,15 mmol) và xyclopropylzinc bromua (4,6 mL, 2,30 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi ete dầu mỏ/etyl axetat từ 99/1 đến 62/38).

Hiệu suất: 35 mg (43% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 179 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,97 phút.

#### 40.2 5-xyclopropyl-2-iodopyridin-4-carbonitril

Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clo-5-xyclopropylpyridin-4-carbonitril 40.1, natri iodua và axetyl clorua. Hỗn hợp được

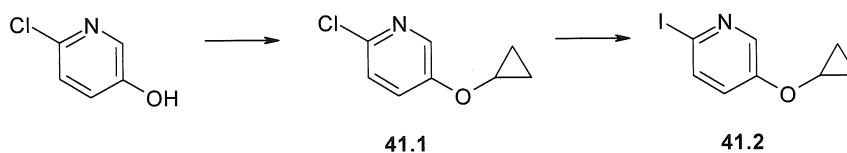
khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Bổ sung ethyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa và dung dịch nước 20% của dung dịch natri thiosulfat và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit formic)

Hiệu suất: 64% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 270 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,999 phút.

#### 41.2 5-xyclopropoxy-2-iodopyridin



41.1 5-xyclopropoxy-2-clopyridin được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2014/114578 trang 99 và 101

#### 41.2 5-xyclopropoxy-2-iodopyridin

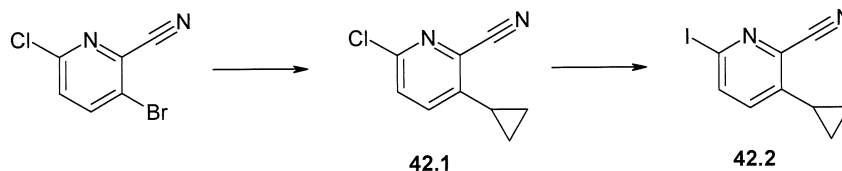
Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clo-5-xyclopropoxypyridin 41.1, natri iodua và axetyl clorua trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 ngày. Bổ sung ethyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa, dung dịch nước natri thiosulfat 10% và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc. Tinh chế phân còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit formic)

Hiệu suất: 8% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 261 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,99 phút.

#### 42.2 3-xyclopropyl-6-iodopyridin-2-carbonitril



## 42.1 6-clo-3-xyclopropylpyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 40.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-bromo-6-clo-pyridin-2-carbonitril (mua từ Aldrich).

Hiệu suất: 1,44 g (87% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 179 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,98 phút.

## 42.2 3-xyclopropyl-6-iodopyridin-2-carbonitril

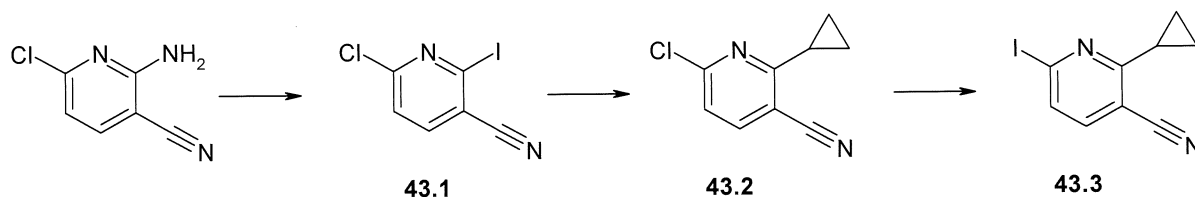
Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-3-xyclopropylpyridin-2-carbonitril 42.1, natri iodua và axetyl clorua trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 ngày. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa, dung dịch nước natri thiosulfat 10% và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 94/6 đến 84/16).

Hiệu suất: 29% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,99 phút.

## 43.3 2-xyclopropyl-6-iodopyridin-3-carbonitril



43.1 6-clo-2-iodopyridin-3-carbonitril được điều chế như được mô tả trong tài liệu US2016/0075704 đoạn 287-289

## 43.2 6-clo-2-xyclopropylpyridin-3-carbonitril

Tương tự như ví dụ 40.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-2-iodopyridin-3-carbonitril 43.1.



Hiệu suất: 926 mg (69% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 179 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 1,04 phút.

### 43.3 2-xyclopropyl-6-iodopyridin-3-carbonitril

Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-2-xyclopropylpyridin-3-carbonitril 43.2, natri iodua và axetyl clorua trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 ngày. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa, dung dịch 10% của dung dịch natri thiosulfat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi ete dầu mỏ/diclometan từ 92/8 đến 53/47).

Hiệu suất: 118 mg (9% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 1,06 phút.

### 44.1 2-Iodo-5-metylsulfanyl-pyridin



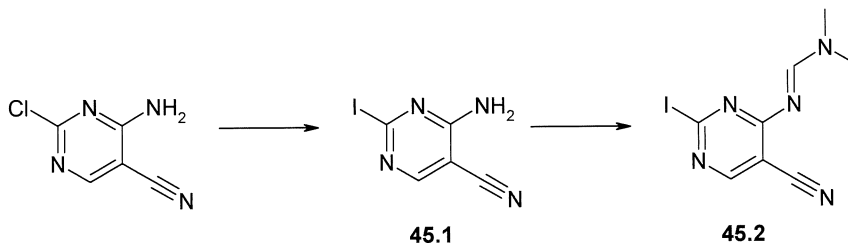
Tương tự như ví dụ 4.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-Bromo-5-(methylthio)pyridin (from Chembridge). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Bổ sung amoniac (dung dịch 32%, 40 mL), phản ứng được rót vào trong nước và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 97% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 252 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.

### 45.2 (E)-N'-(5-xyano-2-iodopyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylmethanimidamit



### 45.1 4-amino-2-iodopyrimidin-5-carbonitril

4-Amino-2-clopyrimidin-5-carbonitril (từ Alfa) (0,80 g, 5,18 mmol) được hòa tan trong 8 mL axetonitril. Iodotrimetylsilan (0,7 mL, 5,18 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat đậm đặc. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 1,0 g (81% theo lý thuyết)

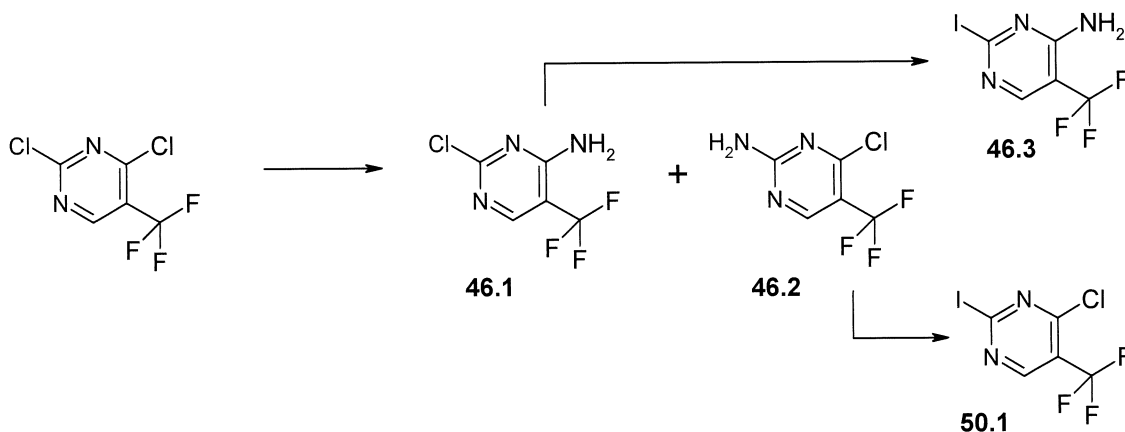
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 247 [M+H]<sup>+</sup>

## 45.2 (E)-N'-(5-xyano-2-iodopyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylmetanimidamit

Tương tự như ví dụ 164.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 4-amino-2-iodopyrimidin-5-carbonitril 45.1. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung ethyl axetat và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat cô đặc một nửa. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 490 mg (80% theo lý thuyết)

### 46.3 2-iodo-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amin



#### 46.1 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin

2,4-diclo-5-(triflometyl)pyrimidin (từ Tosch) (40,0 g, 184 mmol) được hòa tan trong 300 mL tetrahydrofuran và làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C. Bổ sung amoniac (32% trong nước; 30,0 mL, 496 mmol) từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung etyl axetat và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi gồm xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50).

Hiệu suất: 17,6 g (48% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 198 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,69 phút.

#### 46.2 4-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin

Thu được ở dạng sản phẩm phụ sử dụng 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyrimidin và amoniac.

Hiệu suất: 18,6 g (48% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 198 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,81 phút.

#### 46.3 2-iodo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin

2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin 46.1 (3,00 g, 15,2 mmol) và natri iodua (6,83 g, 45,6 mmol) được tạo huyền phù trong 30 mL dioxan. Axit hydriodic (dung dịch nước 57%; 1,76 mL, 15,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung và phần kết tủa được tập hợp bằng cách lọc. Tinh chế chất rắn bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20).

Hiệu suất: 1,90 g (43% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 290 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,75 phút.

#### 50.1 4-clo-2-iodo-5-(triflometyl)pyrimidin

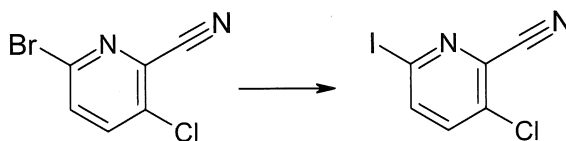
4-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin 46.2 (5,00 g, 25,31 mmol) được hòa tan trong 5 mL axetonitril. Diiodometan (20,0 mL, 248,3 mmol) và tert-butylnitrit (6,02 mL, 50,62 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan phần còn lại trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10% và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi gồm xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20).

Hiệu suất: 3,74 g (48% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 308 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,98 phút.

#### 47.1 3-clo-6-iodopyridin-2-carbonitril



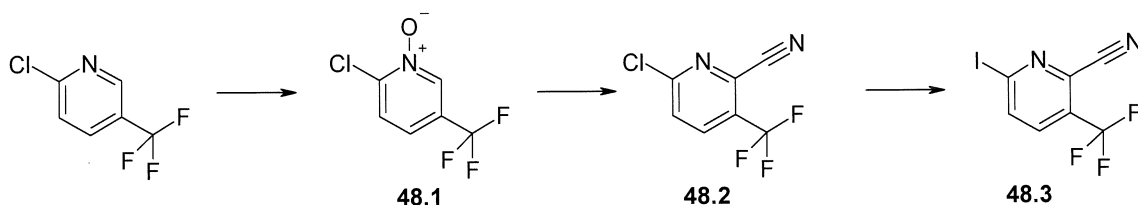
Tương tự như hợp chất trung gian 20.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-bromo-3-clo-2-xyanopyridin (do Matrix cung cấp), natri iodua và axetyl clorua trong axetonitril. Khuấy 18 giờ ở nhiệt độ 50°C và làm lạnh, chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicarbonat. Chiết các pha hữu cơ bằng dung dịch nước 20% của natri thiosulfat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri clorua. Sấy khô các pha hữu cơ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic)

Hiệu suất: 45% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 265 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,98 phút.

#### 48.3 6-iodo-3-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril



48.2 6-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril được điều chế như được mô tả trong tài liệu US2008/275057 trang 81

48.3 6-iodo-3-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril

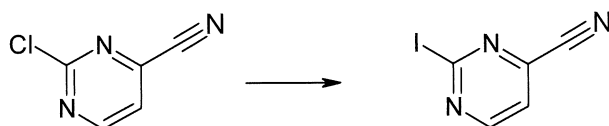
Tương tự như hợp chất trung gian 20.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril 48.2, axetyl clorua và natri iodua. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong 3 ngày. Bổ sung dietyl ete và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của natri bicacbonat, dung dịch nước bão hòa của natri thiosulfat và dung dịch nước bão hòa của natri clorua. Sấy khô các pha hữu cơ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Hiệu suất: 59% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,97 phút.

51.1 2-iodopyrimidin-4-carbonitril

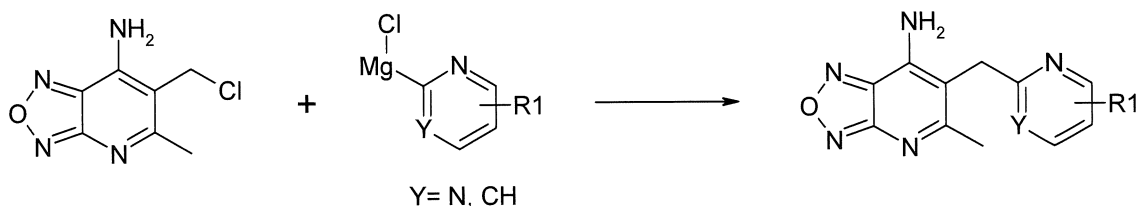


Tương tự như ví dụ 46.3 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clopyrimidin-4-carbonitril (từ Activate), natri iodua và axit hydriodic (dung dịch nước 57%). Hòa tan hỗn hợp trong dioxan (15 mL) và khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 100°C. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Rửa các pha hữu cơ bằng dung dịch nước 20% của natri thiosulfat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri clorua. Các pha hữu cơ được sấy khô và được cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 80/20).

Hiệu suất: 72% so với lý thuyết

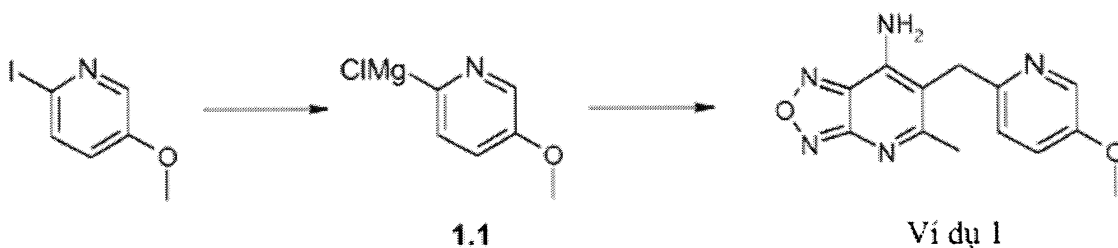
Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 231$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,58 phút.



Ví dụ 1

6-(5-Metoxypyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 1.1 (5-metoxypyridin-2-yl)magie clorua

Hòa tan 2-iodo-5-metoxypyridin (0,50 g, 2,13 mmol) có sẵn trên thị trường (từ Activate) trong 3,0 mL tetrahydrofuran và làm lạnh hỗn hợp xuống  $-40^{\circ}\text{C}$ . Bổ sung phức isopropyl-magie clorua lithi clorua (dung dịch 1,3 M, 1,64 mL, 2,13 mmol) ở nhiệt độ  $-40^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp thô được duy trì ở nhiệt độ  $-40^{\circ}\text{C}$  và sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước cuối cùng (ví dụ 1)

Bổ sung phức đồng(I)xyanua di(lithi clorua) (1 mol/L trong tetrahydrofuran, 0,18 mL, 0,18 mmol) vào (5-metoxypyridin-2-yl)magie clorua 1,1 (350 mg, 2,08 mmol) ở nhiệt độ  $-40^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ  $-40^{\circ}\text{C}$ . Bổ sung 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C (110 mg, 0,44 mmol) trong 1,0 mL tetrahydrofuran từ từ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ  $-40^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

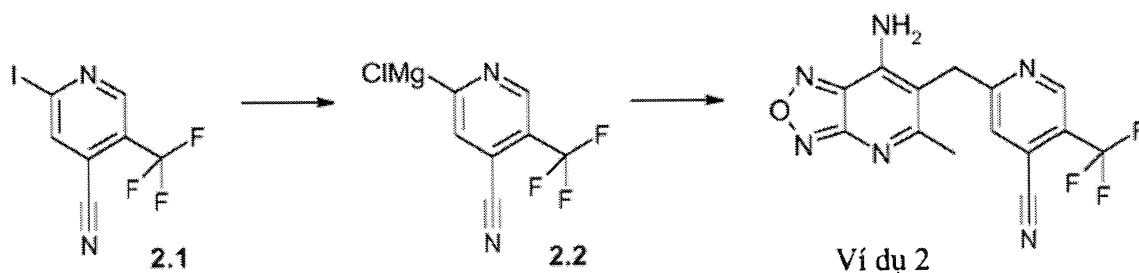
Hiệu suất: 38 mg (32% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 272 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 2

2-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-5-triflometyl-isonicotinonitril



## 2.2 4-xyano-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-5-(trifluorometyl)pyridin-4-carbonitril 2.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -62°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 2)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [4-xyano-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 2,2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng metanol. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân thành diclometan và nước. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

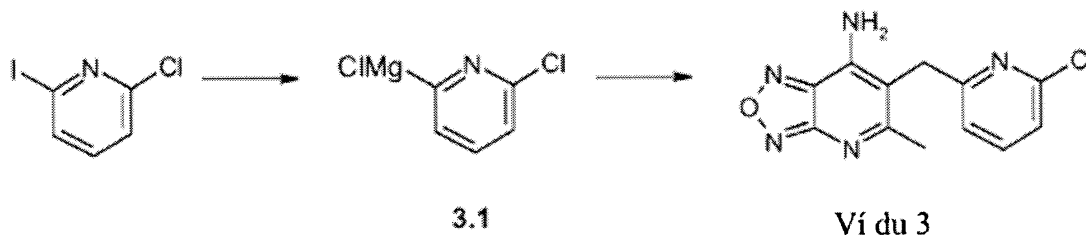
Hiệu suất: 4% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,87 phút.

## Ví dụ 3

6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 3.1 (6-clo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clo-6-iodo-pyridin (from Anichem) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M trong tetrahydrofuran) ở nhiệt độ  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 3)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-clo-2-pyridyl)-magie clorua 3.1 ở nhiệt độ  $-45^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

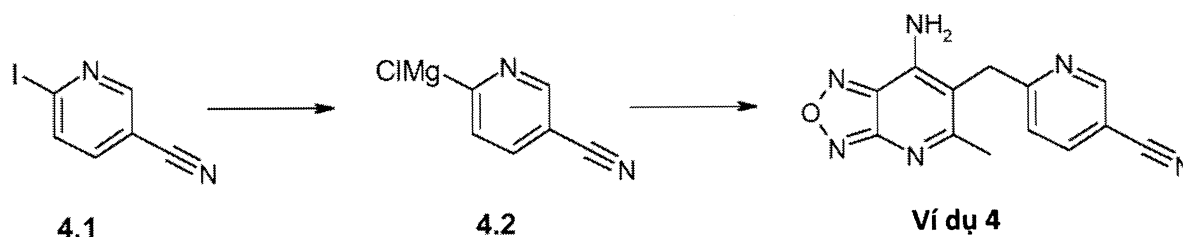
Hiệu suất: 33% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 276$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

## Ví dụ 4

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-nicotinonitril





#### 4.2 (5-cyano-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-Iodo-nicotinonitril 4.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 4)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-cyano-2-pyridyl)-magie clorua 4.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 0% -> 65%). Sản phẩm được tái kết tinh từ etyl axetat.

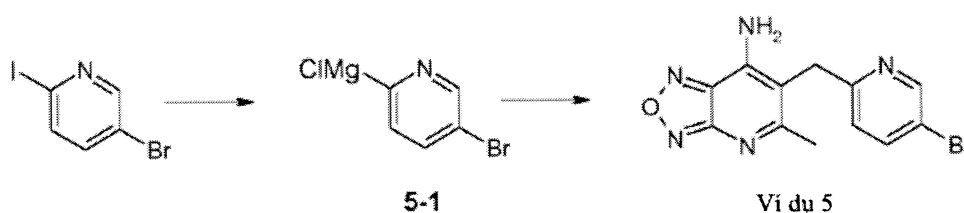
Hiệu suất: 20% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 267 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 5

6-(5-Bromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 5.1 (5-bromo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Bromo-2-iodopyridin (từ ABCR) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 5)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-bromo-2-pyridyl)-magie clorua 5.1 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

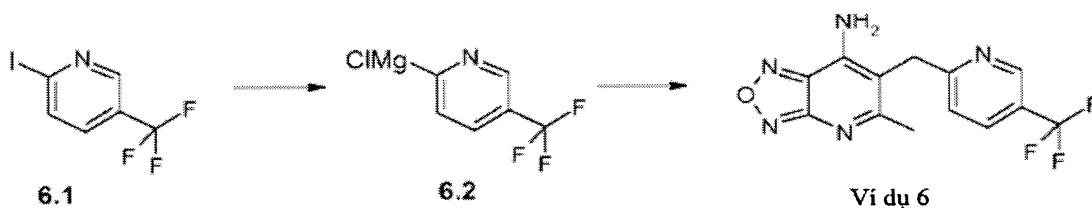
Hiệu suất: 54% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 320, 322$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 6

5-Metyl-6-(5-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



6.2 [5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-Iodo-5-triflometyl-pyridin 6.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-60^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 6)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách khởi đầu từ 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và [5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 6.2. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

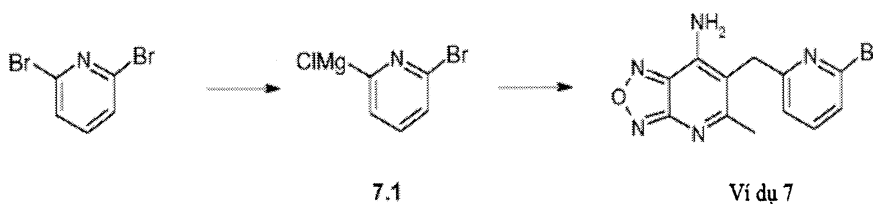
Hiệu suất: 49% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 7

6-(6-Bromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



7.1 (6-bromo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2,6-Dibromo-pyridin (từ Aldrich) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 7)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-bromo-2-pyridyl)-magie clorua 7.1 ở nhiệt độ -25°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

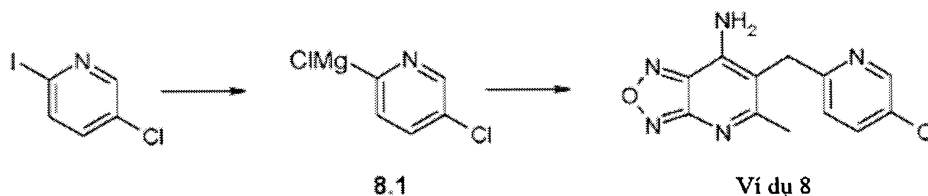
Hiệu suất: 49% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 320, 322 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 8

6-(5-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 8.1 (5-clo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-clo-2-iodo-pyridin (từ Activate) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 8)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-clo-2-pyridyl)-magie clorua 8.1 ở nhiệt độ -25°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

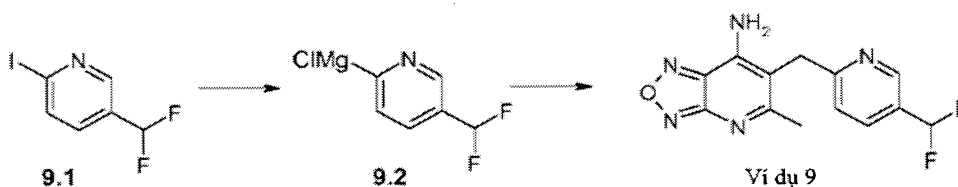
Hiệu suất: 59% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 276 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,62 phút.

### Ví dụ 9

6-(5-Diflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 9.2 [5-(diflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Diflometyl-2-iodo-pyridin 9,1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 9)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-(diflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 9.2 ở nhiệt độ -25°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

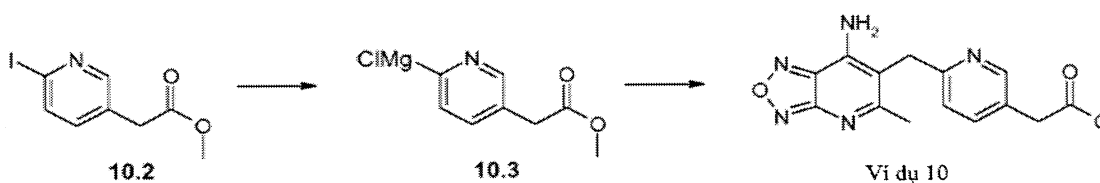
Hiệu suất: 40% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 292 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 10

Metyl este của axit [6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-axetic



### 10.3 [5-(2-metoxi-2-oxo-etyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ metyl este của axit (6-Iodo-pyridin-3-yl)axetic 10.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 10)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-(2-metoxi-2-oxo-etyl)-

2-pyridyl]-magie clorua 10.3 ở nhiệt độ  $-25^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

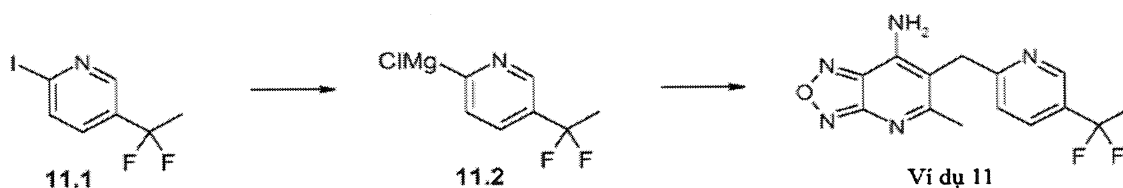
Hiệu suất: 28% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 314$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 11

6-[5-(1,1-Diflo-etyl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 11.2 [5-(1,1-difloetyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 5-(1,1-diflo-etyl)-2-iodo-pyridin 11.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-60^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 11)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-(1,1-difloetyl)-2-pyridyl]-magie clorua 11.2 ở nhiệt độ  $-25^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

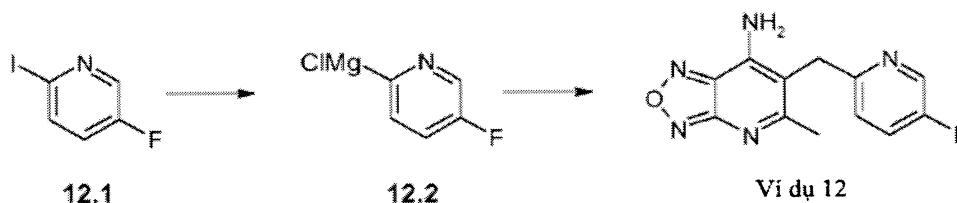
Hiệu suất: 44% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 306 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 12

6-(5-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 12.2 (5-fluoropyridin-2-yl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-fluoro-2-iodopyridin 12.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 12)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-fluoro-2-pyridyl)-magie clorua 12.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

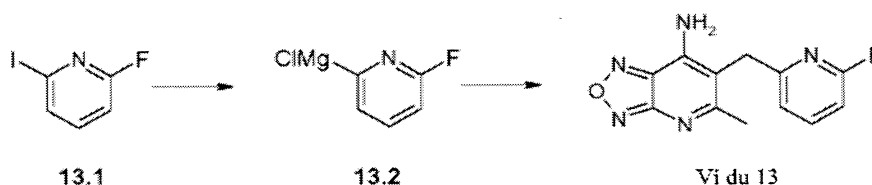
Hiệu suất: 19% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 13

6-(6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 13.2 (6-flo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-flo-6-iodo-pyridin 13.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 13)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-flo-2-pyridyl)-magie clorua 13.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

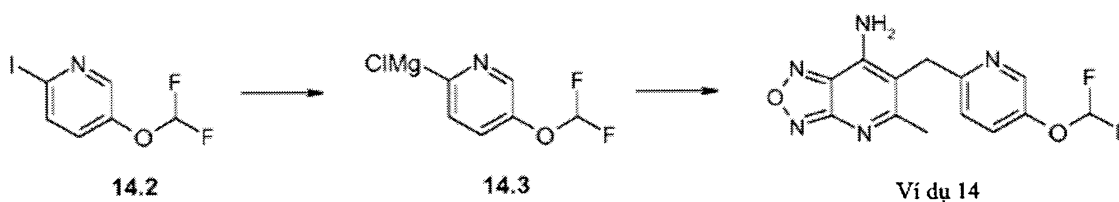
Hiệu suất: 8% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,78 phút.

### Ví dụ 14

6-(5-Diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 14.3 [5-(diflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Diflometoxy-2-iodo-pyridin 14.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -45°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 14)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-(diflometoxy)-2-



pyridyl]-magie clorua 14.3 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

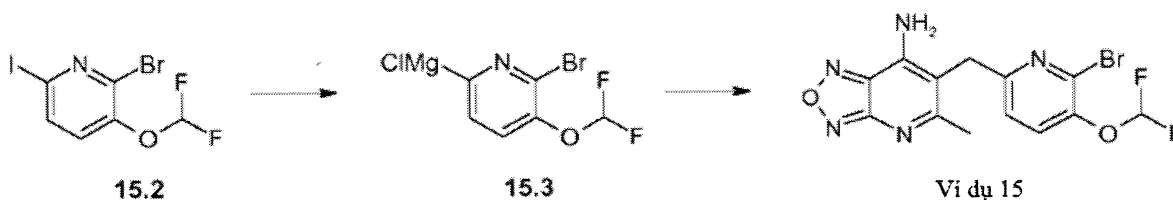
Hiệu suất: 7% so với lý thuyết

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 308 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 15

6-(6-Bromo-5-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 15.3 [6-bromo-5-(diflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-Bromo-3-diflometoxy-6-iodo-pyridin 15.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 15)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [6-bromo-5-(diflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua 15.3 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

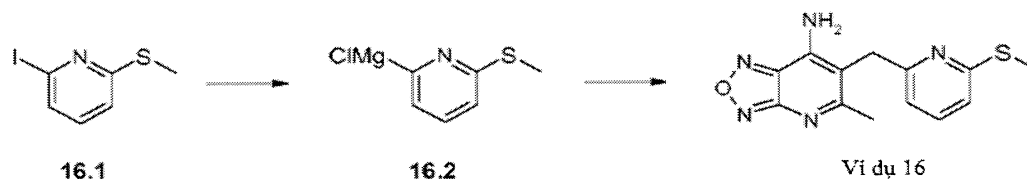
Hiệu suất: 74% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 386, 388 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 16

5-Metyl-6-(6-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 16.2 (6-metylsulfanyl-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-6-metylsulfanyl-pyridin 16.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 16)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-metylsulfanyl-2-pyridyl)-magie clorua 16.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 20/80).

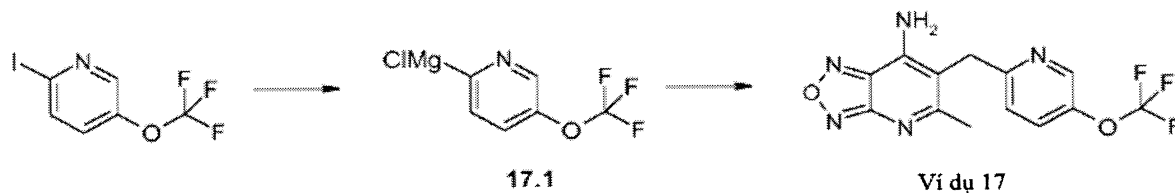
Hiệu suất: 29% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 17

5-Metyl-6-(5-triflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 17.1 [5-(trifluoromethoxy)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Difluoromethoxy-2-iodopyridin (từ GainBiotech) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-55^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 17)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo [3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-(trifluoromethoxy)-2-pyridyl]-magie clorua 17.1 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân thành diclometan và water. làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và concentrated. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

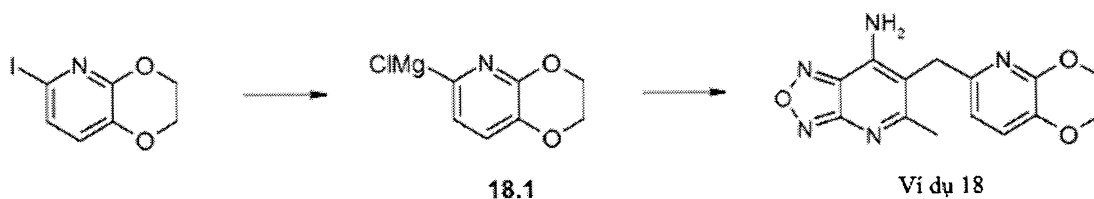
Hiệu suất: 26% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 326 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

### Ví dụ 18

6-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-6-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 18.1 (2,3-dihydro-)[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-6-yl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-iodo-2,3dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin (từ Adesis) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -50°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 18)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách khởi đầu từ 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và (2,3-dihydro-)[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-6-yl)-magie clorua 18.1. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat 38/62 -> 0/100). Hòa tan phần còn lại trong metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

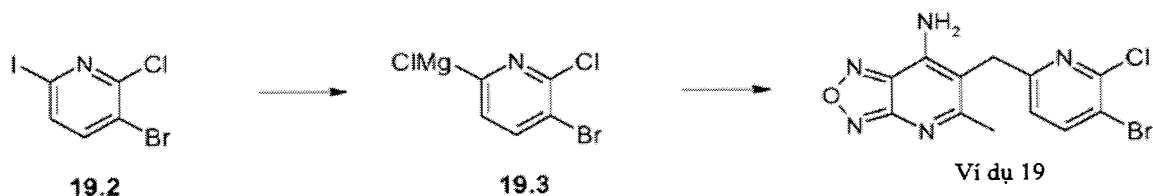
Hiệu suất: 30% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 10): Thời gian lưu = 0,63 phút.

## Ví dụ 19

6-(5-Brom2,2-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 19.3 (5-bromo-6-clo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-bromo-2-clo-6-iodo-pyridin 19.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 19)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-bromo-6-clo-2-pyridyl)-magie clorua 19.3 ở nhiệt độ -55°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

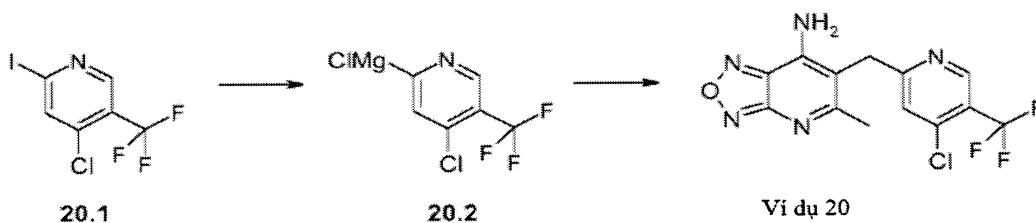
Hiệu suất: 10% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 354, 356 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 20

6-(4-clo-5-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 20.2 [4-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 4-clo-2-iodo-5-triflometyl-pyridin 20.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -55°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 20)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [4-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 20.2 ở nhiệt độ -55°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng

metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

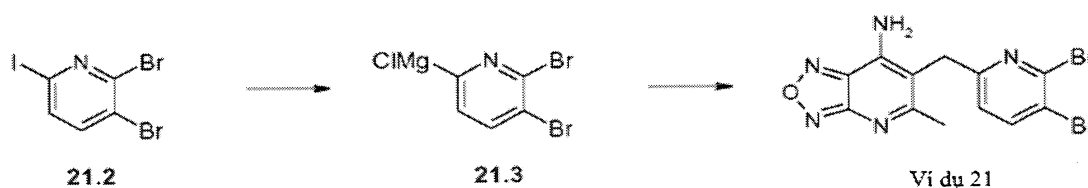
Hiệu suất: 24% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 344 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 21

6-(5,6-Dibromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 21.3 (5,6-dibromo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2,3-dibromo-6-iodo-pyridin 21.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 21)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5,6-dibromo-2-pyridyl)-magie clorua 21.3 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 50/50).

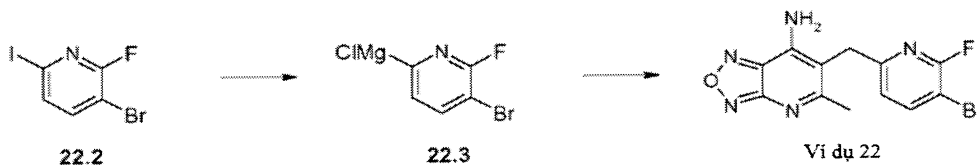
Hiệu suất: 8% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 397, 399, 401 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 22

6-(5-Brom-2-fluor-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 22.3 (5-bromo-6-fluor-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-bromo-2-fluor-6-iodo-pyridin 22.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 22)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-bromo-6-fluor-2-pyridyl)-magie clorua 22.3 ở nhiệt độ -70°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0  $\rightarrow$  50/50).

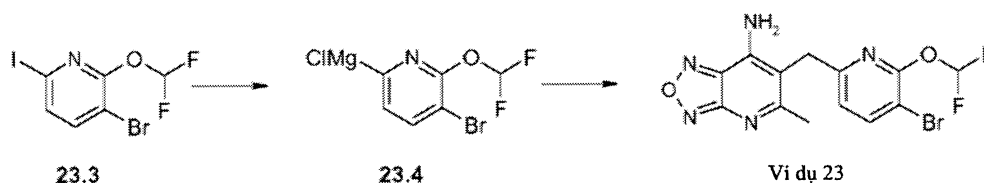
Hiệu suất: 69% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 338, 340 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 23

6-(5-Brom-2,2-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 23.4 [5-bromo-6-(diflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-bromo-2-diflometoxy-6-iodo-pyridin 23.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 23)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-bromo-6-(diflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua 23.4 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

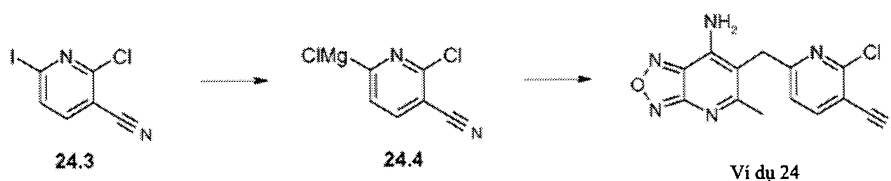
Hiệu suất: 76% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 386, 388$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,97 phút.

Ví dụ 24

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril



## 24.4 (6-clo-5-xyano-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-clo-6-iodo-nicotinonitril 24.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 24)



Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-clo-5-xyano-2-pyridyl)-magie clorua 24.4 ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0  $\rightarrow$  50/50).

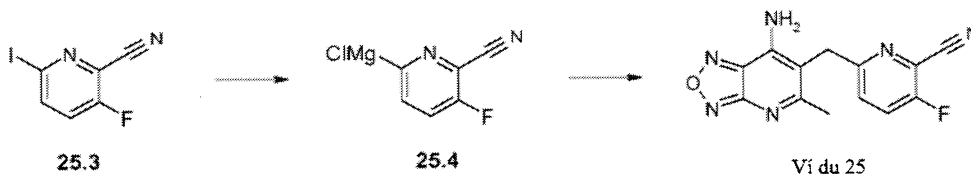
Hiệu suất: 84% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 301$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 25

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril



25.4 (6-xyano-5-flo-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-flo-6-iodo-pyridin-2-carbonitril 25.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 25)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (6-xyano-5-flo-2-pyridyl)-magie clorua 25.4 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được

chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 50/50).

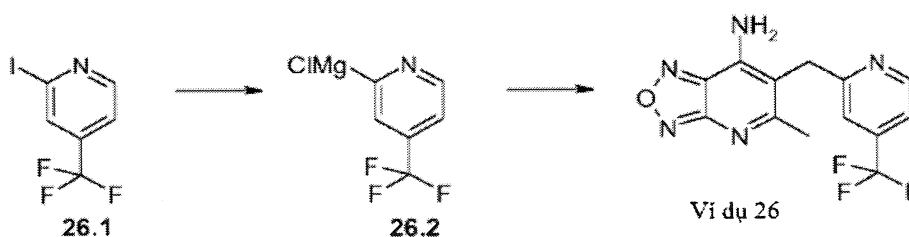
Hiệu suất: 75% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 285 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 26

5-Metyl-6-(4-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 26.2 [4-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-4-triflometyl-pyridin 26.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -55°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 26)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo- [3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [4-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 26.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

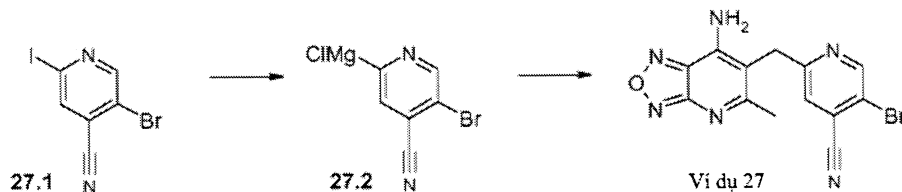
Hiệu suất: 50% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

## Ví dụ 27

2-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-5-bromo-isonicotinonitril



## 27.2 (5-bromo-4-xyano-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-2-iodoisonicotinonitril 27.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 27)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-bromo-4-xyano-2-pyridyl)-magie clorua 27.2 ở nhiệt độ  $-60^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

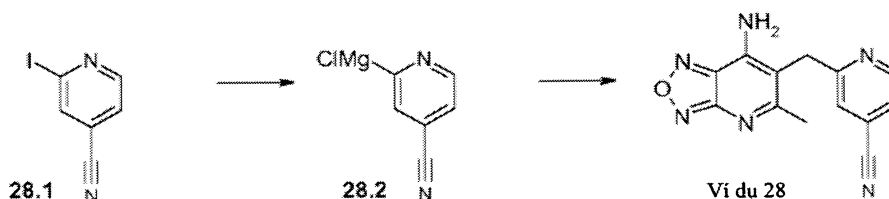
Hiệu suất: 4% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 344, 346$   $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,84 phút.

## Ví dụ 28

2-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-isonicotinonitril



## 28.2 (4-cyano-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-isonicotinonitril 28.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 28)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (4-cyano-2-pyridyl)-magie clorua 28.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

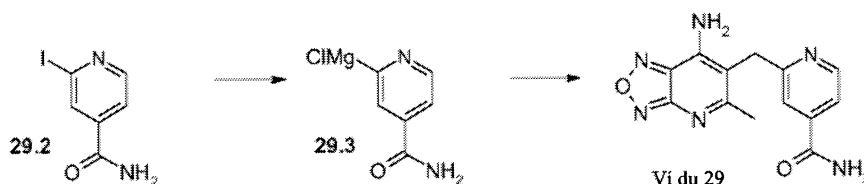
Hiệu suất: 46 mg (34% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 267 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,74 phút.

## Ví dụ 29

## 2-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-isonicotinamit



## 29.3 (4-carbamoyl-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-isonicotinamit 29.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -70°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 29)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (4-carbamoyl-2-pyridyl)-magie clorua 29.3 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung

dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

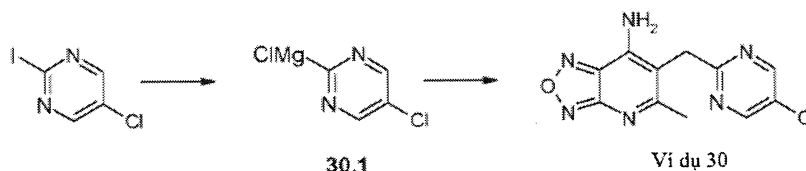
Hiệu suất: 48% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 285 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 30

6-(5-clo-pyrimidin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



### 30.1 (5-clopyrimidin-2-yl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-clo-2-iodo-pyrimidin (từ Activate) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 30)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-clopyrimidin-2-yl)-magie clorua 30.1 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

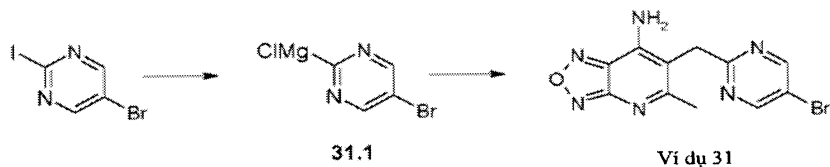
Hiệu suất: 32% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 277 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,79 phút.

## Ví dụ 31

6-(5-Bromo-pyrimidin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 31.1 (5-bromopyrimidin-2-yl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-bromo-2-iodo-pyrimidin (từ Aldrich) và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 31)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (5-bromopyrimidin-2-yl)-magie clorua 31.1 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

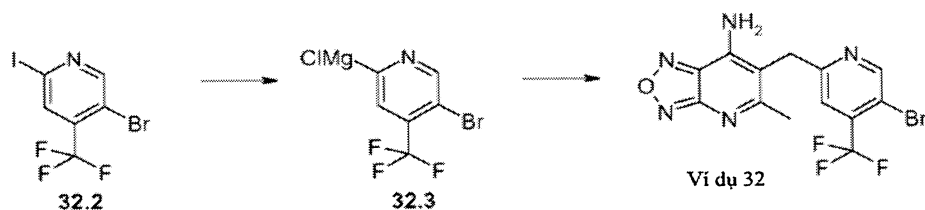
Hiệu suất: 0,03 g (14% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 320, 322$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.

## Ví dụ 32

6-(5-Bromo-4-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



## 32.3 [5-bromo-4-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Bromo-2-iodo-4-triflometyl-pyridin 32.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 32)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [5-bromo-4-(triflometyl)-2-pyridyl]-magie clorua 32.3 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

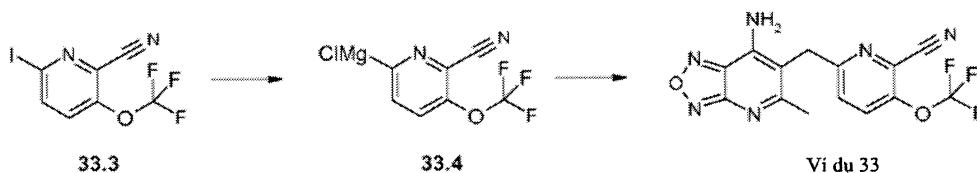
Hiệu suất: 23% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 387, 389 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,98 phút.

## Ví dụ 33

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-triflometoxy-pyridin-2-carbonitril



## 33.4 [6-xyano-5-(triflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-Iodo-3-triflometoxy-pyridin-2-carbonitril 33.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 33)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [6-xyano-5-(triflometoxy)-2-pyridyl]-magie clorua 33.4 ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 0%  $\rightarrow$  40%).

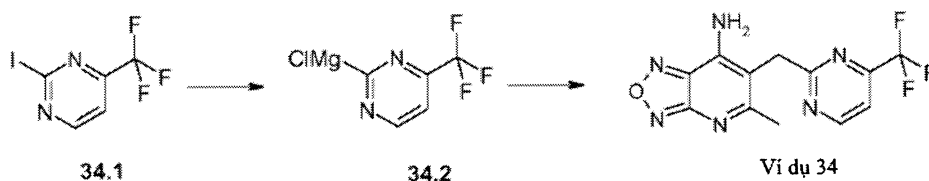
Hiệu suất: 62% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 351$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 34

5-Metyl-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 34.2 [4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-Iodo-4-triflometyl-pyrimidin 34.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-55^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 34)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với [4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-magie clorua 34.2 ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 0%  $\rightarrow$  50%).



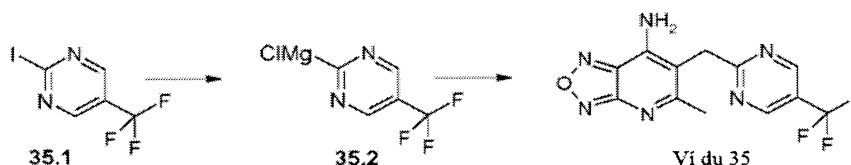
Hiệu suất: 35% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 35

5-metyl-6-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



### 35.2 2-(clomagnesio)-5-(triflometyl)pyrimidin

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-5-(triflometyl)pyrimidin 35.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -65°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 35)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với 2-(clomagnesio)-5-(triflometyl)pyrimidin 35.2 ở nhiệt độ -70°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50).

Hiệu suất: 9% so với lý thuyết

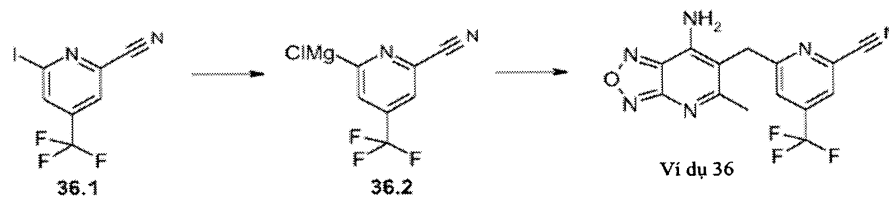
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 36

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(triflometyl)pyridin-

## 2-carbonitril



## 36.2 6-(clomagnesio)-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-iodo-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril 36.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 36)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với 6-(clomagnesio)-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril 36.2 ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50).

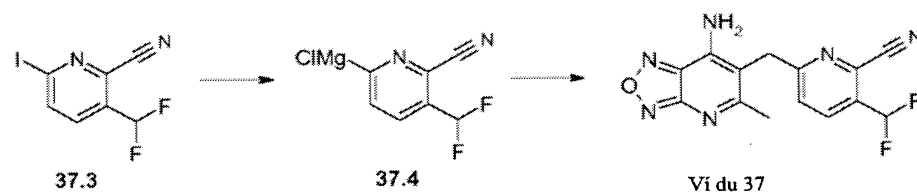
Hiệu suất: 48% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 335$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,90 phút.

## Ví dụ 37

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril



## 37.4 6-(clomagnesio)-3-(diflometyl)pyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-(diflometyl)-6-iodopyridin-2-carbonitril 37.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 37)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách tiến hành phản ứng giữa 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và 6-(clomagnesio)-3-(diflometyl)pyridin-2-carbonitril 37.4 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50).

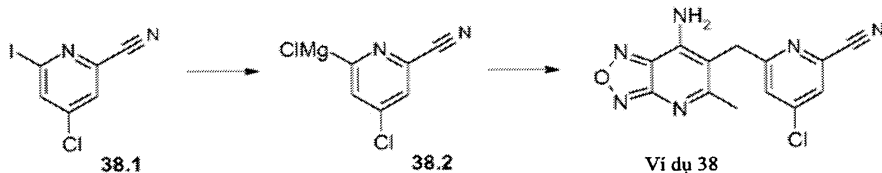
Hiệu suất: 32% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 317$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

## Ví dụ 38

## 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-clopyridin-2-carbonitril



## 38.2 4-clo-6-(clomagnesio)pyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 4-clo-6-iodopyridin-2-carbonitril 38.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 38)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với 4-clo-6-(clomagnesio)pyridin-2-carbonitril 38.2 ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 50/50).

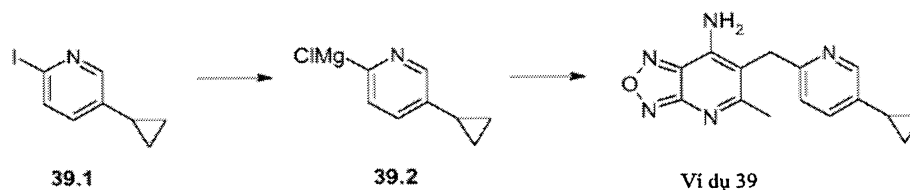
Hiệu suất: 26% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 301$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 39

6-[(5-xyclopropylpyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



### 39.2 2-(clomagnesio)-5-xyclopropylpyridin

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-xyclopropyl-2-iodopyridin 39.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 39)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách tiến hành phản ứng giữa 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và 2-(clomagnesio)-5-xyclopropylpyridin 39.2 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

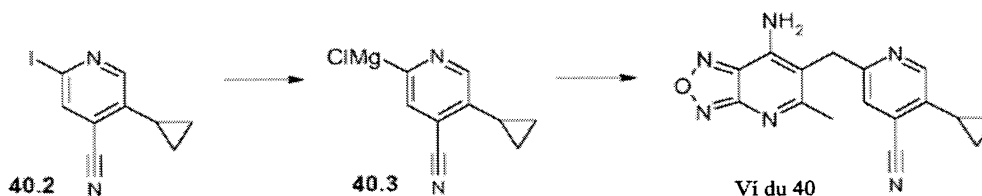
Hiệu suất: 18% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 40

6-[(5-xyclopropylpyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



#### 40.3 2-(clomagnesio)-5-xyclopropylpyridin-4-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-xyclopropyl-2-iodopyridin-4-carbonitril 40.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -70°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 40)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với 2-(clomagnesio)-5-xyclopropylpyridin-4-carbonitril 40.3 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit). Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi diclometan/metanol từ 99/1 đến 86/14).

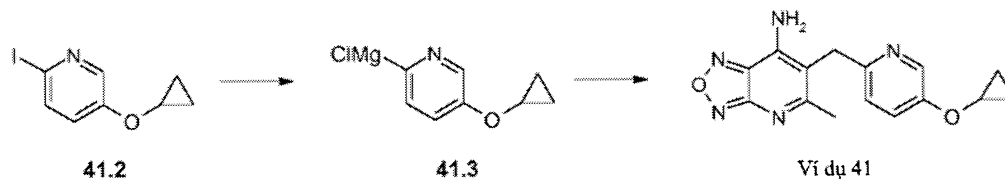
Hiệu suất: 5% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 307 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 41

6-[(5-xyclopropoxypyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



### 41.3 2-(clomagnesio)-5-xyclopropoxypyridin

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-xyclopropoxy-2-iodopyridin 41.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 41)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với 2-(clomagnesio)-5-xyclopropoxypyridin 41.3 ở nhiệt độ  $-65^{\circ}\text{C}$ . Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi ete dầu mỏ/etyl axetat từ 88/12 đến 0/100).

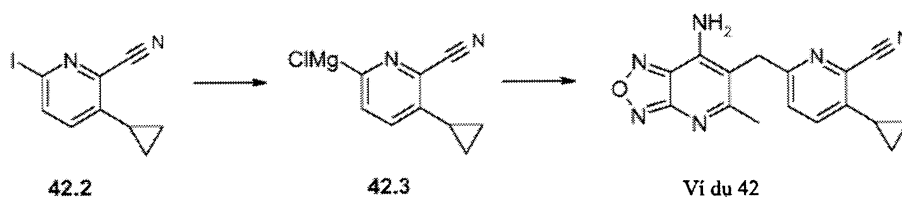
Hiệu suất: 3% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 298$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

### Ví dụ 42

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-xyclopropylpyridin-2-carbonitril



### 42.3 6-(clomagnesio)-3-xyclopropylpyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-xyclopropyl-6-iodopyridin-2-carbonitril 42.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -70°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 42)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách tiến hành phản ứng giữa 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và 6-(clomagnesio)-3-xyclopropylpyridin-2-carbonitril 42.3 ở nhiệt độ -75°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành ethyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi diclometan/metanol từ 88/12 đến 0/100).

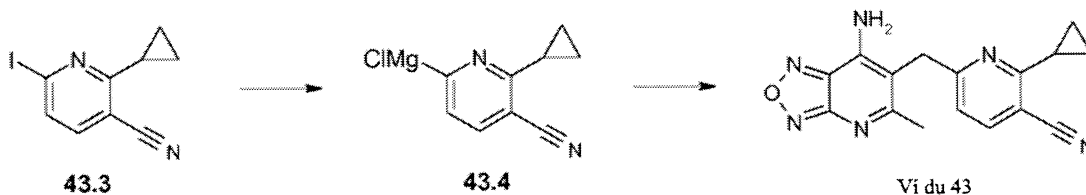
Hiệu suất: 38% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 307 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 43

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-xyclopropylpyridin-3-carbonitril



43.4 6-(clomagnesio)-2-xyclopropylpyridin-3-carbonitril

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-xyclopropyl-6-iodopyridin-3-carbonitril 43.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -70°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 43)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-(bromometyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin hydrobromua D phản ứng với 6-(clomagnesio)-2-xyclopropylpyridin-3-carbonitril 43.4 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được phân thành etyl axetat và dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

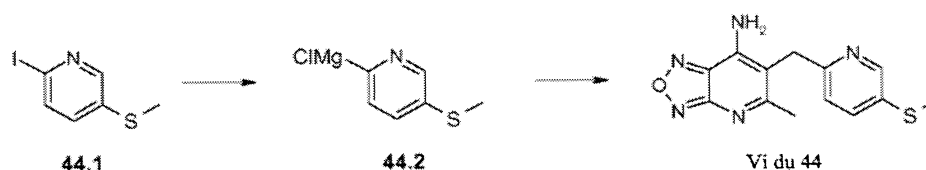
Hiệu suất: 9% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 307 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 44

5-Metyl-6-(5-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 44.2 (5-metylsulfanyl-2-pyridyl)-magie clorua

Tương tự như ví dụ 1.1 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodo-5-metylsulfanyl-pyridin 44.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -60°C.

Bước cuối cùng (ví dụ 44)

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách tiến hành phản ứng giữa 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C và (5-metylsulfanyl-2-pyridyl)-magie clorua 44.2 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 0% -> 80%).



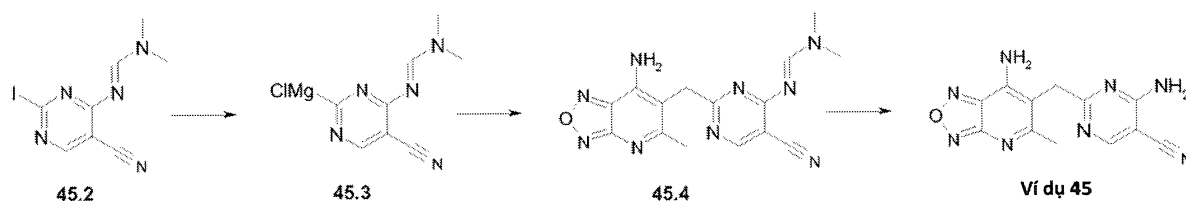
Hiệu suất: 11% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 45

4-amino-2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril



### 5.3 (E)-N'-[2-(clomagnesio)-5-xyanopyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylmétanimidamit

Tương tự như ví dụ 1.1, thu được bằng cách khởi đầu từ (E)-N'-(5-xyano-2-iodopyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylmétanimidamit 45.2 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ -70°C.

### 45.4 (E)-N'-[2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)metyl)-5-xyanopyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylmétanimidamit

Thu được tương tự như ví dụ 1 bằng cách cho 6-clometyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-ylamin C phản ứng với (E)-N'-[2-(clomagnesio)-5-xyanopyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylmétanimidamit 45.3 ở nhiệt độ -65°C. Khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy bằng phương pháp HPLC-MS, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 13% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 338 [M+H]<sup>+</sup>

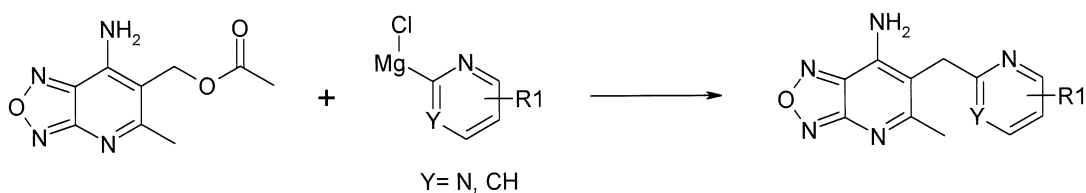
HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,81 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 45)

(E)-N'-[2-({7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-yl}methyl)-5-  
xyanopyrimidin-4-yl]-N,N-dimethylmetanimidamit 45.4 (20,0 mg, 0,06 mmol) và 0,2  
mL HCl (dung dịch nước 32 %) được hòa tan trong 2,0 mL metanol và hỗn hợp được  
khuấy trong 10 phút. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến:  
amoni hydroxit).

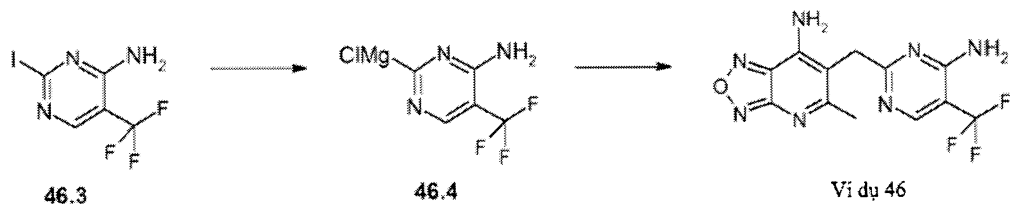
Hiệu suất: 5,9 mg (35% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>



Ví dụ 46

2-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-5-  
(triflormetyl)pyrimidin-4-amin



Dung dịch #1: 2-iodo-5-(triflormetyl)pyrimidin-4-amin 46.3 (2,00 g, 6,93 mmol) được  
hòa tan trong 30 mL tetrahydrofuran và làm lạnh hỗn hợp xuống -60°C. Phức  
isopropylmagie clorua lithi (dung dịch 1,3 M, 11,15 mL, 14,49 mmol) được bổ sung  
từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút.

Dung dịch #2: 7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl axetat E  
(1,40 g, 6,30 mmol) được hòa tan trong 20 mL tetrahydrofuran và làm lạnh xuống -  
70°C. Phức đồng xyanua lithi clorua (dung dịch 1 M, 6,62 mL, 6,62 mmol) được bổ  
sung.

Trong môi trường argon, dung dịch #1 chứa hợp chất 46.4 được bổ sung từ từ qua ống  
thông vào dung dịch #2, duy trì nhiệt độ bên trong dưới -60°C. Bổ sung lithi  
bis(trimethylsilyl)amit (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 6,30 mL, 6,30 mmol) từ từ

ở nhiệt độ  $-60^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp được làm ấm lên  $-30^{\circ}\text{C}$ . Hỗn hợp được axit hóa bằng axit clohydric 4M, rót vào dung dịch nước amoni clorua/amoniac bão hòa (dung dịch tỷ lệ thể tích/thể tích là 9/1) và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 40/60).

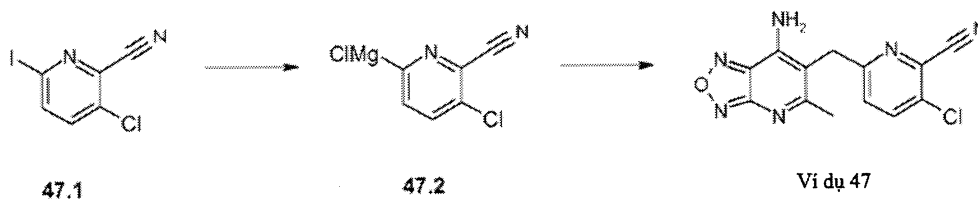
Hiệu suất: 736 mg (36% theo lý thuyết)

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 326$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 47

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-clopyridin-2-carbonitril



#### 47.2 3-clo-6-(clomagnesio)pyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 46 thu được bằng cách khởi đầu từ 3-clo-6-iodopyridin-2-carbonitril 47.1 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 47)

Tương tự như ví dụ 46, thu được bằng cách khởi đầu từ 3-clo-6-(clomagnesio)pyridin-2-carbonitril 47.2 và 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl axetat E. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80).

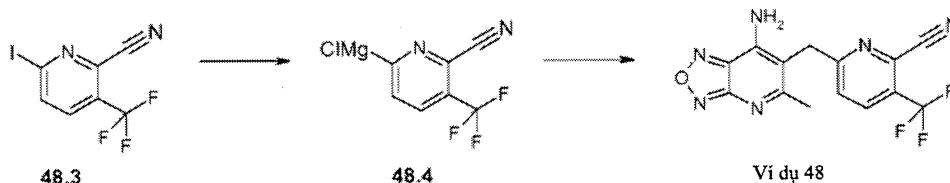
Hiệu suất: 49% so với lý thuyết

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 48

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-triflometyl-pyridin-2-carbonitril



48.4 6-(clomagnesio)-3-(triflometyl)pyridin-2-carbonitril

Tương tự như ví dụ 46 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-Iodo-(3-triflometyl)pyridin-2-carbonitril 48.3 và phức isopropylmagie clorua lithiclorua (dung dịch 1,3 M) ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Bước cuối cùng (ví dụ 48)

Tương tự như ví dụ 46 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(clomagnesio)-3-(triflometyl)-pyridin-2-carbonitril 48.4 và 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl axetat E. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80).

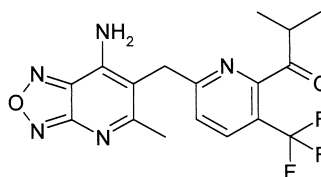
Hiệu suất: 73% so với lý thuyết

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 335 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 49

1-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-triflometyl-pyridin-2-yl]-2-metyl-propan-1-on



Tương tự như ví dụ 48 thu được ngoài hợp chất ví dụ 48 khi 1,5 đương lượng chất phản ứng Grignard được sử dụng và lithi bis(trimetylsilyl)amit không được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

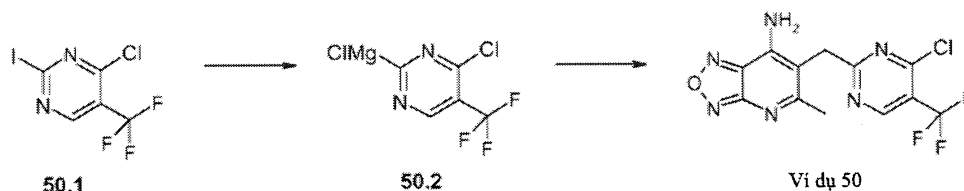
Hiệu suất: 20% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 380 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 50

6-[4-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



Tương tự như ví dụ 46, thu được bằng cách khởi đầu từ 4-clo-2-iodo-5-(triflometyl)pyrimidin 50.1 và 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl axetat E. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

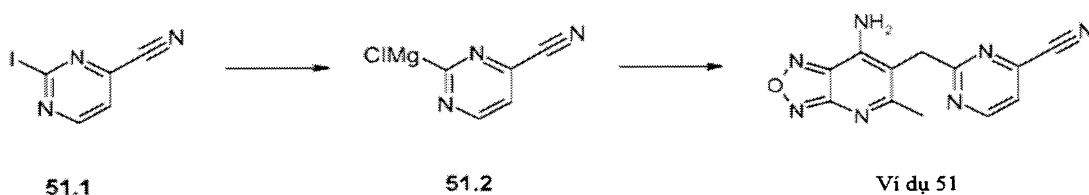
Hiệu suất: 6% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,94 phút.

Ví dụ 51

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-4-carbonitril

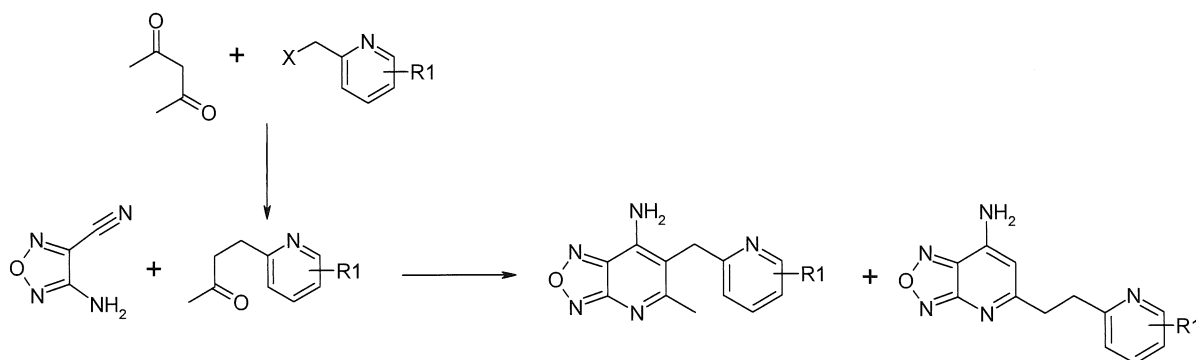


Tương tự như ví dụ 46, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-iodopyrimidin-4-carbonitril 51.1 và 7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl axetat E. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (sử dụng gradien dung môi xyclohexan/etyl axetat từ 100/0 đến 20/80).

Hiệu suất: 10% so với lý thuyết

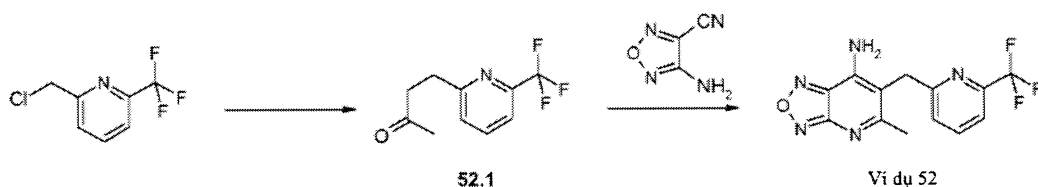
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,73 phút.



Ví dụ 52

5-Metyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



52.1 4-(6-Triflometyl-pyridin-2-yl)-butan-2-on

Hỗn hợp của (Frontier) 2-(clometyl)-6-(triflometyl)pyridin (1,00 g, 5,11 mmol) có sẵn trên thị trường, axetyl axeton (0,53 mL, 5,11 mmol) và kali cacbonat (710 mg, 5,11 mmol) trong 25 mL metanol được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Bổ sung nước và chiết sản phẩm bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu hỏa/etyl axetat 100/0 -> 85/15)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,94 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 52)

Trong môi trường nitơ, 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (ABCR) (45,0 mg, 0,41 mmol) có sẵn trên thị trường và 4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-butan-2-on 52,1 (88,79 mg, 0,41 mmol) được hòa tan trong 2,0 mL toluen. Thiếc(IV)clorua (0,10 mL, 0,82 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

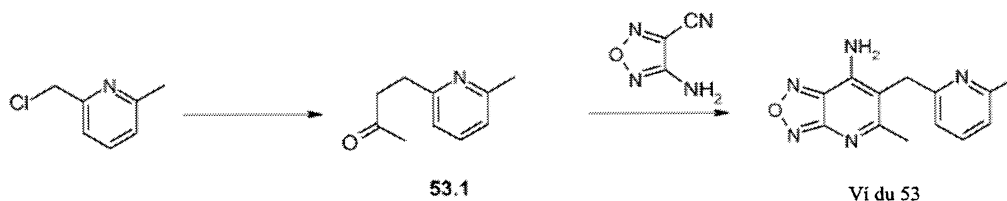
Hiệu suất: 6 mg (5% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 2): Thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 53

5-Metyl-6-(6-metyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



#### 53.1 4-(6-Metyl-pyridin-2-yl)-butan-2-on

Tương tự như hợp chất trung gian 52.1, thu được bằng cách khởi đầu từ 2-(clometyl)-6-(metyl)pyridin có sẵn trên thị trường (BroadPharma) và axetyl axeton. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: NH<sub>4</sub>OH).

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 164 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,73 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 53)

Tương tự như ví dụ 52, thu được bằng cách khởi đầu từ 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (ABCR) có sẵn trên thị trường và 4-(6-metyl-pyridin-2-yl)-butan-2-on 53.1. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được tạo huyền phù trong dung dịch natri hydroxit 1 M.

Huyền phù được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến:  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

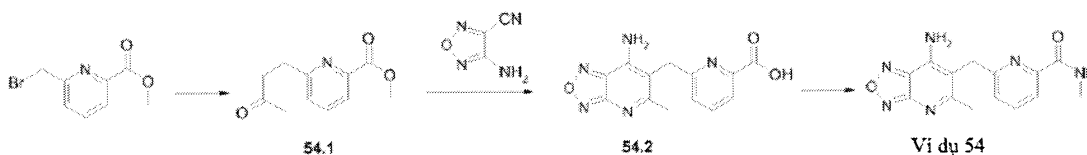
Hiệu suất: 4% so với lý thuyết

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 256 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 54

Metylmit axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic



#### 54.1 Metyl este của axit 6-(3-Oxo-butyl)-pyridin-2-carboxylic

Tương tự như hợp chất trung gian 52.1 thu được bằng cách khởi đầu từ metyl este của axit 6-bromometyl-pyridin-2-carboxylic có sẵn trên thị trường (Activate) và axetyl axeton.

Hiệu suất: 32% so với lý thuyết

Phổ khối ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 208 [\text{M}]^+$

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,74 phút.

#### 54.2 Axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic

Hòa tan 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitril (ABCR) có sẵn trên thị trường (303 mg, 2,76 mmol) và metyl este của axit 6-(3-oxo-butyl)-pyridin-2-carboxylic 54,1 (571 mg, 2,76 mmol) trong 20 mL toluen. Thiếc (IV)lorua (0,65 mL, 5,51 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó trong 19 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được kết hợp trong metanol. Dung dịch nước natri hydroxit được bổ sung và



các muối thiếc được lọc ra. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

Hiệu suất: 170 mg (22% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 286 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,61 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 54)

Axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic 54.2 (50,0 mg, 0,18 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (73,3 mg, 0,19 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (70 µL, 0,39 mmol) trong 0,5 mL N,N-dimetylformamit được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Metyl amin (dung dịch 2M trong tetrahydrofuran; 0,18 mL, 0,35 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng metanol, axit hóa bằng axit trifloaxetic và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic). Sản phẩm thu được sau khi tinh chế thêm bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

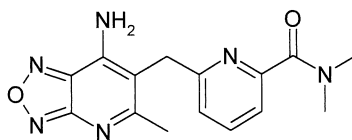
Hiệu suất: 21 mg (40% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 55

Dimetylamin axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic



Thu được bằng cách khởi đầu từ axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic 54.2 và dimetyl amin (dung dịch 2M trong tetrahydrofuran).

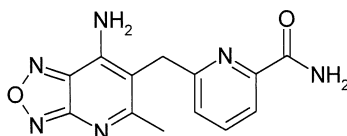
Hiệu suất: 5,5 mg (10% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 313 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,72 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 56)

Amit axit 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic

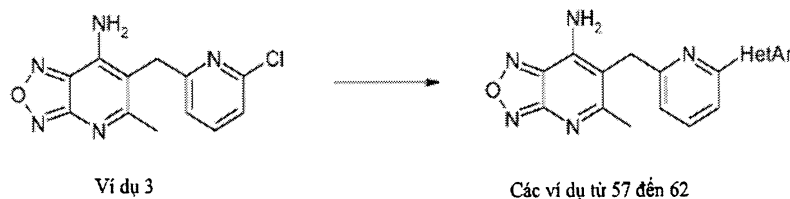


Axit 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carboxylic 54.2 (320 mg, 1,1 mmol) được kết hợp trong 5 mL N,N-dimetylformamit và N,N'-carbonyldiimidazol (190 mg, 1,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trước khi bổ sung amoniac (dung dịch nước 32%, 1,9 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 130 mg (41% theo lý thuyết)

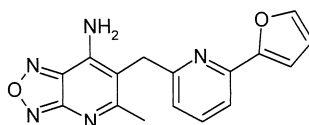
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 285 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,63 phút.



Ví dụ 57

6-(6-Furan-2-yl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) (50,0 mg, 0,18 mmol), axit 2-furanboronic (30,4 mg, 0,27 mmol), kali

cacbonat (dung dịch nước 2M, 200  $\mu$ L, 0,40 mmol) và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (35,5 mg, 54,4  $\mu$ mol) được hòa tan trong 2,0 mL dioxan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

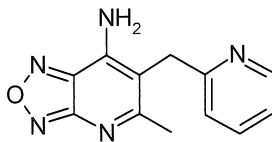
Hiệu suất: 8 mg (14% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 308 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 58

5-metyl-6-[(pyridin-2-yl)metyl]-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



Thu được ở dạng sản phẩm phụ khi tổng hợp hợp chất ở ví dụ 57. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

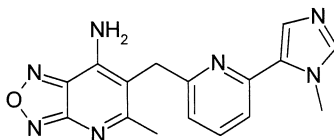
Hiệu suất: 16 mg (37% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 242 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 59

5-Metyl-6-[6-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) và pinacol este axit (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)boronic. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

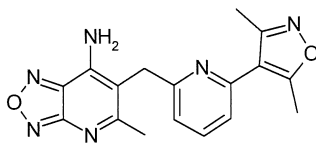
Hiệu suất: 15 mg (25% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 322 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 60

6-[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) và axit 3,5-dimetyl-4-isoxazolboronic. Lọc hỗn hợp qua silicagel và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

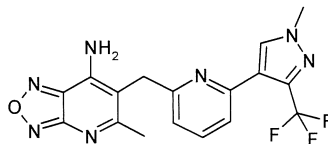
Hiệu suất: 28 mg (47% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 61

5-Metyl-6-[6-(1-metyl-3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) và axit 1-metyl-3-triflometylpyrazol-4-boronic. Lọc hỗn hợp và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

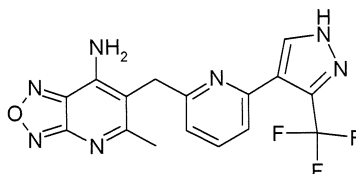
Hiệu suất: 14 mg (39% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 62

5-Metyl-6-[6-(3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) và pinacol este axit 3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-boronic. Làm dừng hỗn hợp bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 61 mg (90% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 376 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,86 phút.

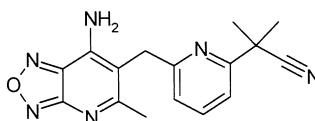


Ví dụ 3

Các ví dụ 63 - 64

Ví dụ 63

2-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-2-metyl-propionitril



6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) (50,00 mg, 0,181 mmol), isobutyronitril (0,100 mg, 1,447 mmol) và dung

dịch natri bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF (0,500 ml, 0,50 mmol) được hòa tan trong 1,0 mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

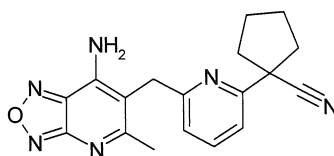
Hiệu suất: 21 mg (37% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 309 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 64

1-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-xyclopentancarbonitril

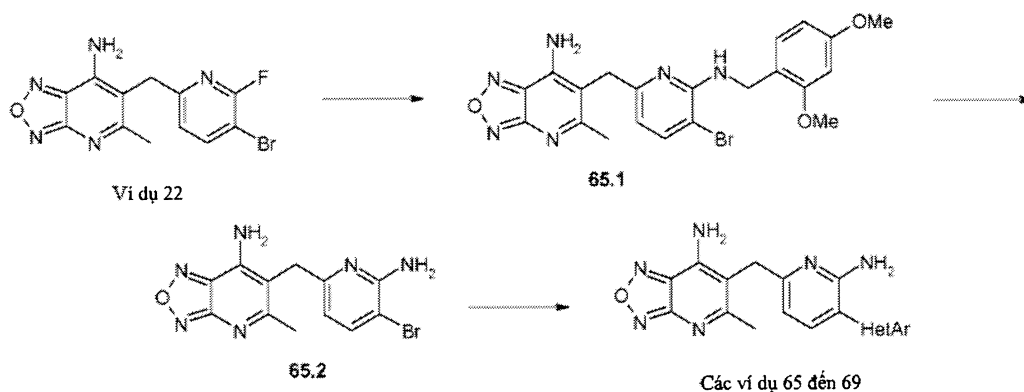


Tương tự như ví dụ 63, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 3) và xyclopentancarbonitril.

Hiệu suất: 34% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 335 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.



65.1 6-[5-Bromo-6-(2,4-dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin

Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-Bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2,4-dimethoxy-benzylamin sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua. Khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 120°C và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

Hiệu suất: 0,15 g (58% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 484, 486 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 1,07 phút.

65.2 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin

Bổ sung 2,0 mL axit trifloaxetic vào 6-[5-Bromo-6-(2,4-dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]-pyridin-7-ylamin 65.1 (0,271 g, 0,558 mmol) trong 10 mL diclometan,. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ, phân chia thành dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và diclometan. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

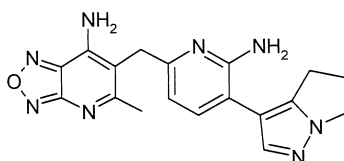
Hiệu suất: 0,20 g (107% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 334, 336 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,83 phút

Bước cuối cùng (ví dụ 65)

6-[6-Amino-5-(5,6-dihydro-4H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin 65.2 và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro-4H-pyrol[1,2-b]pyrazol. Hỗn hợp được lọc qua silicagel và rửa bằng etyl axetat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

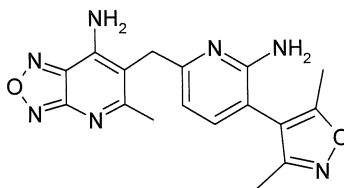
Hiệu suất: 15 mg (34% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 363 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 66

6-[6-Amino-5-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin 65.2 và pinacol este axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic và metanol bổ sung thêm. Hỗn hợp được lọc qua silicagel và rửa bằng etyl axetat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

Hiệu suất: 18 mg (43% theo lý thuyết)

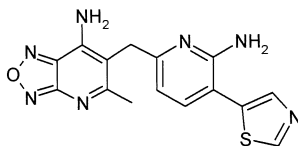
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 67

6-(6-Amino-5-thiazol-5-yl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin





Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin 65.2 và 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-thiazol. Hỗn hợp được lọc qua silicagel và rửa bằng etyl axetat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

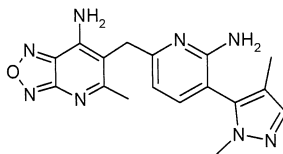
Hiệu suất: 12 mg (29% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 340 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 68

6-[6-Amino-5-(2,4-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin 65.2 và 1,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và metanol bổ sung thêm. Hỗn hợp được lọc qua silicagel và rửa bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic). Phần còn lại được pha loãng trong axetonitril, bazơ hóa bằng triethylamin và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

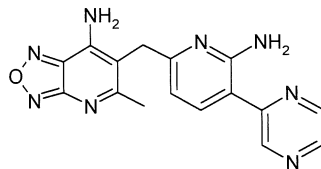
Hiệu suất: 8 mg (24% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.

## Ví dụ 69

6-(6-Amino-5-pyrazin-2-yl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-Amino-5-bromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin 65.2 và pinacol este axit pyrazin-2-boronic và metanol bổ sung thêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng metanol, lọc qua silicagel và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

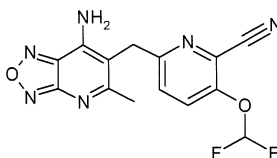
Hiệu suất: 9 mg (22% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,79 phút.

## Ví dụ 70

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-diflometoxy-pyridin-2-carbonitril



Hòa tan 6-(6-Bromo-5-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 15) (45,0 mg, 0,12 mmol) trong 1,0 mL N,N-dimetylformamit. Bổ sung bis(diphenylphosphino)feroxen (6,48 mg, 0,01 mmol) và kẽm xyanua (14,9 mg, 0,13 mmol) và argon được thổi qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Bổ sung (tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (5,35 mg, 0,01 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

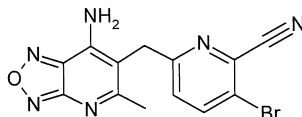
Hiệu suất: 25 mg (64% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 71

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-bromo-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-(5,6-Dibromo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 21) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

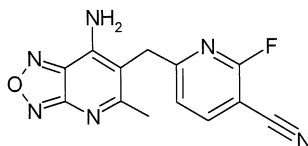
Hiệu suất: 30% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345, 347 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 72

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-fluor-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-Bromo-6-fluor-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

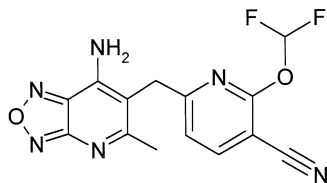
Hiệu suất: 89% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 285 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,74 phút.

## Ví dụ 73

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-diflometoxy-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-Bromo-6-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 23) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

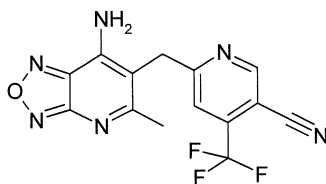
Hiệu suất: 7% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

## Ví dụ 74

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-triflometyl-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-Bromo-4-triflometyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 32) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

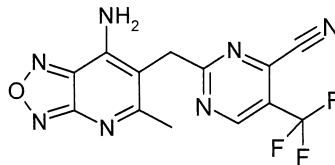
Hiệu suất: 62% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

## Ví dụ 75

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-[4-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin (ví dụ 50) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

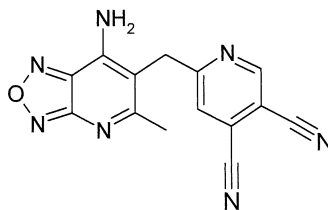
Hiệu suất: 23% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 336 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,87 phút.

## Ví dụ 76

6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyridin-3,4-dicarbonitril

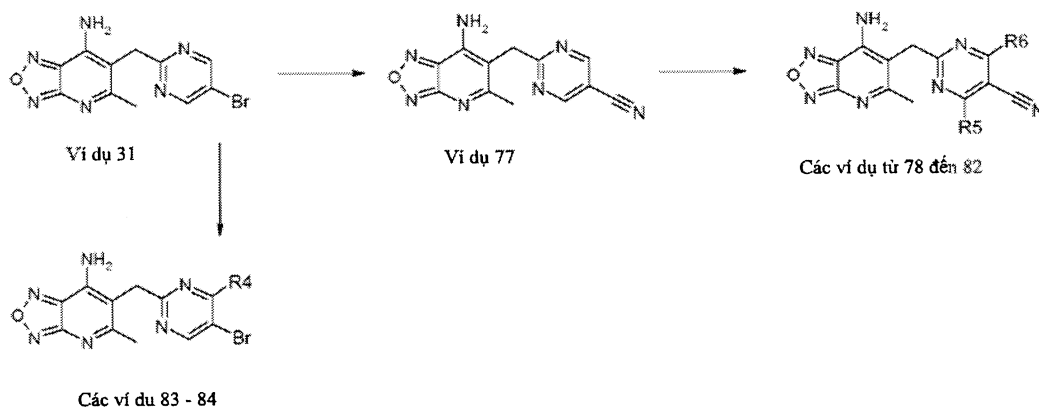


Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-5-bromopyridin-4-carbonitril (ví dụ 27) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 76% so với lý thuyết

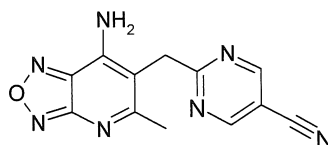
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 292 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,78 phút.



## Ví dụ 77

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 70 bằng cách khởi đầu từ 6-[(5-bromopyrimidin-2-yl)metyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin (ví dụ 31) và kẽm xyanua. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

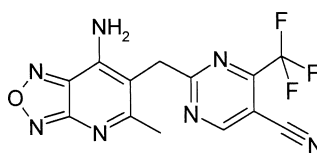
Hiệu suất: 87% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,71 phút.

## Ví dụ 78

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 165 bằng cách khởi đầu từ 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril (ví dụ 77) và kẽm

triflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

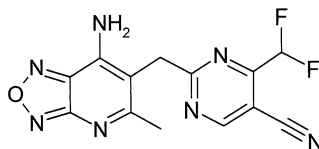
Hiệu suất: 13% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 336 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 79

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(diflometyl)pyrimidin-5-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 165 bằng cách khởi đầu từ 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril (ví dụ 77) và kẽm diflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

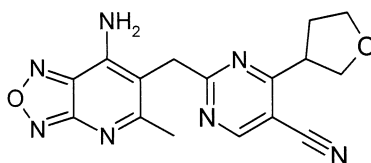
Hiệu suất: 12% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 80

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(oxolan-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril



Bổ sung 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril (ví dụ 77) (25,0 mg, 0,09 mmol) vào hỗn hợp của 1,5 mL diethylcarbonat và 1,0 mL nước. Bổ sung natri oxolan-3-sulfinat (44,4 mg, 0,28

mmol) và hỗn hợp được làm lạnh bằng bể nước đá. Bổ sung 2-methyl-prop-2-yl-hydroperoxid (64,1  $\mu$ L, 0,47 mmol) một cách từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ.

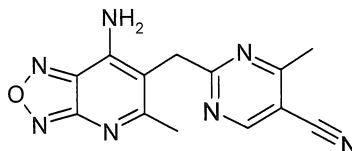
Hiệu suất: 8 mg (25% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 338 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 81

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-metylpyrimidin-5-carbonitril



Tương tự như ví dụ 80 thu được ở dạng sản phẩm phụ bằng cách khởi đầu từ 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril (ví dụ 77) và natri triflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic)

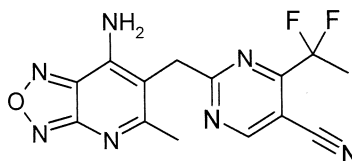
Hiệu suất: 15% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 82

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-4-(1,1-difloetyl)pyrimidin-5-carbonitril



Tương tự như ví dụ 80 thu được bằng cách khởi đầu từ 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)pyrimidin-5-carbonitril (ví dụ 77) và natri



1,1-difloetan-1-sulfinat.

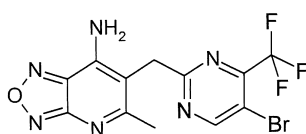
Hiệu suất: 36% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 83

6-[5-bromo-4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



Tương tự như ví dụ 80 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-pyrimidin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 31) và kẽm triflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

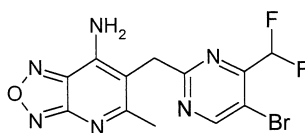
Hiệu suất: 45% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389, 391 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 84

6-[5-bromo-4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



Tương tự như ví dụ 80 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-pyrimidin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 31) và kẽm diflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

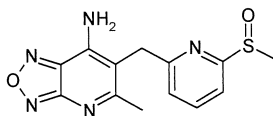
Hiệu suất: 29% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 371, 373 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 85

6-(6-Metansulfinyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Hòa tan 5-metyl-6-(6-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 16) (200 mg, 0,70 mmol) trong 10 mL diclometan. Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (274,5 mg, 1,60 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

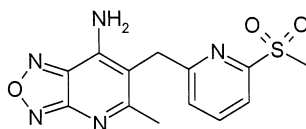
Hiệu suất: 75 mg (35% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 304 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 86

6-(6-Metansulfonyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 85 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-Metyl-6-(6-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 16) và axit 3-cloperoxybenzoic. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

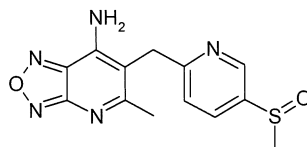
Hiệu suất: 33% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 320 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 87

6-(5-Metansulfinyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 85 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-metyl-6-(5-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 44) và axit 3-cloperoxybenzoic. Hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

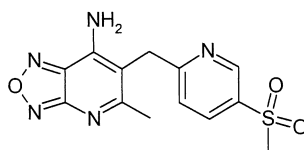
Hiệu suất: 54% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 304 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 88

6-(5-Metansulfonyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 85 thu được bằng cách khởi đầu từ 5-metyl-6-(5-metylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 44) và axit 3-cloperoxybenzoic. Hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

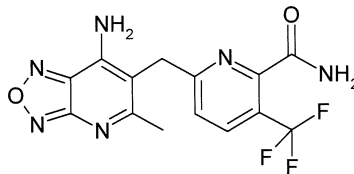
Hiệu suất: 38% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 320 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,65 phút.

## Ví dụ 89

Amit axit 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-triflometyl-pyridin-2-carboxylic



Hòa tan 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-triflometyl-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 48) (50,0 mg, 0,15 mmol) và natri hydroxit (2,0 mL, 34,7 mmol) trong 2,0 mL etanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, axit hóa bằng axit clohydric 4M (74,8  $\mu$ L, 0,30 mmol) và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

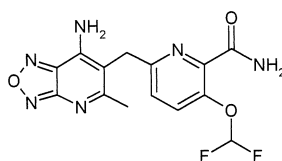
Hiệu suất: 14 mg (26% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 3): Thời gian lưu = 0,72 phút.

## Ví dụ 90

Amit axit 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-diflometoxy-pyridin-2-carboxylic

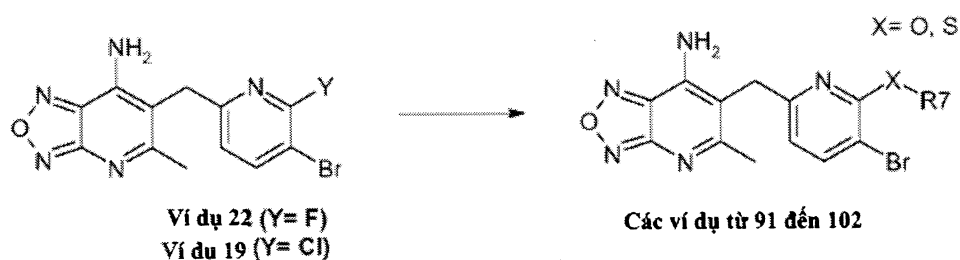


Tương tự như ví dụ 89 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-diflometoxy-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 70). Hỗn hợp được tinh chế không cần bổ sung axit clohydric bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 50% so với lý thuyết

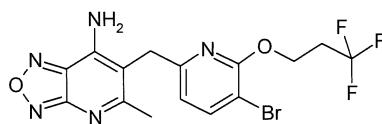
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,72 phút.



Ví dụ 91

6-[5-Bromo-6-(3,3,3-triflo-propoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



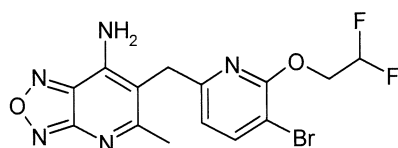
Hòa tan 6-(5-Bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) (45,0 mg, 0,13 mmol), 3,3,3-triflo-propan-1-ol (151,8 mg, 1,33 mmol) ) và xesi cacbonat (108,4 mg, 0,33 mmol) trong 1,0 mL tetrahydrofuran và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 36 mg (62% theo lý thuyết)

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,89 phút;  $m/z = 431, 433 [M+H]^+$

Ví dụ 92

6-[5-Bromo-6-(2,2-diflo-etoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



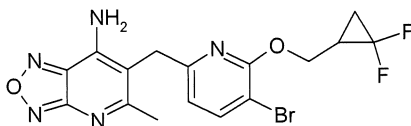
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2,2-difluor-ethanol.

Hiệu suất: 103% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,82 phút;  $m/z = 399, 401 [M+H]^+$

Ví dụ 93

6-[5-Bromo-6-(2,2-difluor-xyclopropylmethoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



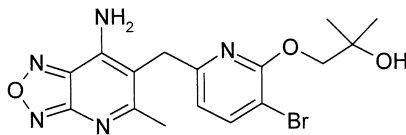
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và (2,2-difluorocyclopropyl)methanol.

Hiệu suất: 68% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,88 phút;  $m/z = 425, 427 [M+H]^+$

Ví dụ 94

1-[6-(7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-bromo-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-propan-2-ol



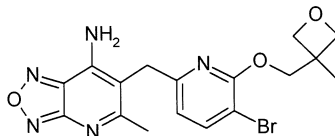
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2-methyl-propan-1,2-diol.

Hiệu suất: 47% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,76 phút;  $m/z = 409, 411 [M+H]^+$

## Ví dụ 95

6-[5-Bromo-6-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



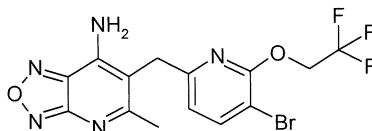
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 3-metyl-3-oxetanmetanol.

Hiệu suất: 63% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,81 phút;  $m/z = 420, 422 [M+H]^+$

## Ví dụ 96

6-[5-Bromo-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



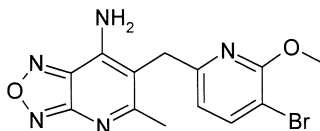
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2,2,2-triflo-etanol.

Hiệu suất: 74% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,87 phút;  $m/z = 417, 419 [M+H]^+$

## Ví dụ 97

6-(5-Bromo-6-metoxi-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



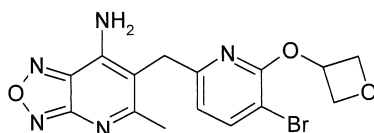
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và metanol, sử dụng N-methyl-2-pyrrolidon thay cho tetrahydrofuran làm dung môi.

Hiệu suất: 70% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,83 phút;  $m/z = 350, 352 [M+H]^+$

Ví dụ 98

6-[5-Bromo-6-(oxetan-3-yloxy)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



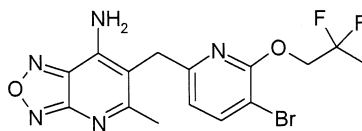
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và oxetan-3-ol.

Hiệu suất: 15% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 10): Thời gian lưu = 0,82 phút;  $m/z = 392, 394 [M+H]^+$

Ví dụ 99

6-[5-Bromo-6-(2,2-difluoropropoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2,2-difluoropropan-1-ol.

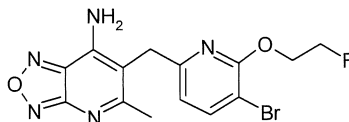
Hiệu suất: 87% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 10): Thời gian lưu = 0,97 phút;  $m/z = 414, 416 [M+H]^+$



Ví dụ 100

6-[5-Bromo-6-(2-flo-etoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



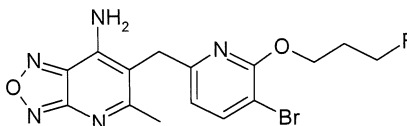
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 2-fluoro-ethanol.

Hiệu suất: 62% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,95 phút;  $m/z = 382, 384 [M+H]^+$

Ví dụ 101

6-[5-Bromo-6-(3-flo-propoxy)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



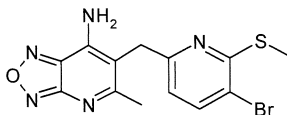
Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) và 3-fluoro-propan-1-ol.

Hiệu suất: 36% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 1,00 phút;  $m/z = 396, 398 [M+H]^+$

Ví dụ 102

6-(5-Bromo-6-methylsulfanyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin

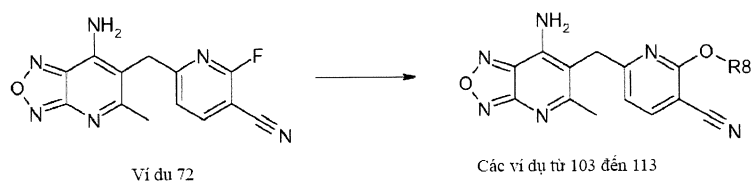


Hòa tan 6-(5-Bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-

b]pyridin-7-ylamin (40,00 mg; 0,113 mmol) (ví dụ 19) và natri metanthiolat (11,860 mg; 0,170 mmol) trong 2 ml tetrahydrofuran/dimetyl formamit =1/1. Khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

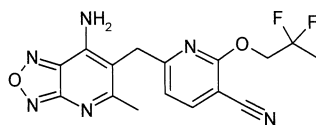
Hiệu suất: 9 mg (21% theo lý thuyết)

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,96 phút;  $m/z = 366, 368 [M+H]^+$



Ví dụ 103

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2,2-diflopropoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 2,2-diflopropan-1-ol.

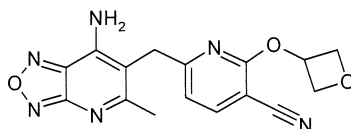
Hiệu suất: 43% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 361 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 104

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(oxetan-3-yloxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và oxetan-3-ol.

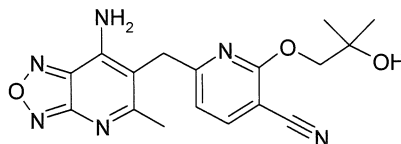
Hiệu suất: 55% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 105

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 2-metyl-propan-1,2-diol.

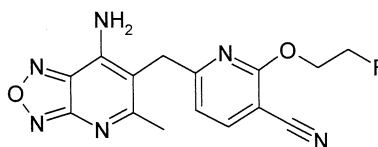
Hiệu suất: 49% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 106

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2-flo-etoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 2-flo-ethanol.

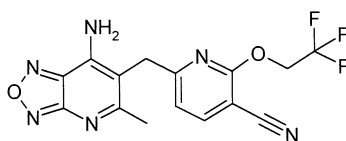
Hiệu suất: 50% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI):  $m/z = 329 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 107

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-fluoronicotinonitril (ví dụ 72) và 2,2,2-trifluoro-ethanol.

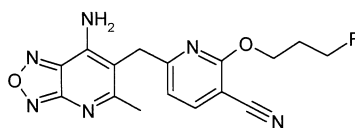
Hiệu suất: 46% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI):  $m/z = 365 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 108

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3-fluoropropoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-fluoronicotinonitril (ví dụ 72) và 3-fluoropropan-1-ol.

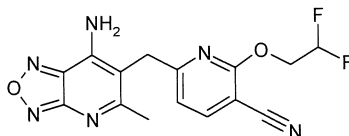
Hiệu suất: 28% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI):  $m/z = 343 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.

## Ví dụ 109

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2,2-diflo-etoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 2,2-diflo-ethanol.

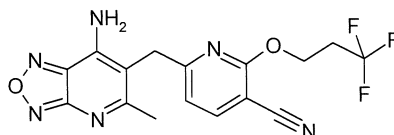
Hiệu suất: 49% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 347 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,87 phút.

## Ví dụ 110

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3,3-triflo-propoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 3,3,3-triflo-propan-1-ol.

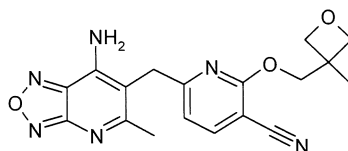
Hiệu suất: 37% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,94 phút.

## Ví dụ 111

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3-metyl-oxetan-3-ylmetoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 3-metyl-3-oxetan-metanol.

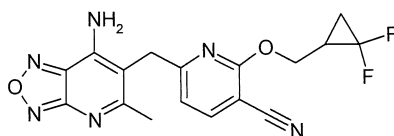
Hiệu suất: 51% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 367$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 112

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-(2,2-diflo-xyclopropylmethoxy)-nicotinonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và (2,2-difloxypropyl)-metanol.

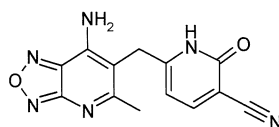
Hiệu suất: 54% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 373$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 113

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonitril

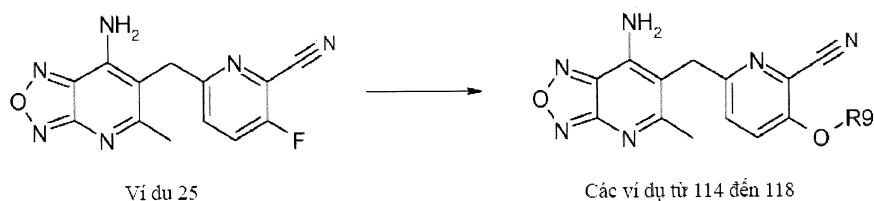


Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-flo-nicotinonitril (ví dụ 72) và 3,3,3-triflo-propan-1-ol.

Hiệu suất: 60% so với lý thuyết

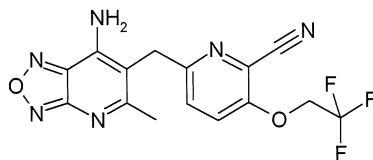
Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,52 phút.



#### Ví dụ 114

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-2-carbonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 2,2,2-triflo-etanol. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

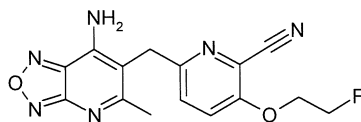
Hiệu suất: 58% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,90 phút.

#### Ví dụ 115

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(2-flo-etoxy)-pyridin-2-carbonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-fluopyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 2-fluor-ethanol. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: axit trifloaxetic).

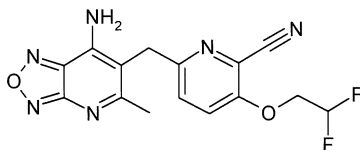
Hiệu suất: 50% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 329$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 116

6-(7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)pyridin-2-carbonitril



Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-fluopyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 2,2-difluor-ethanol.

Hiệu suất: 21% so với lý thuyết

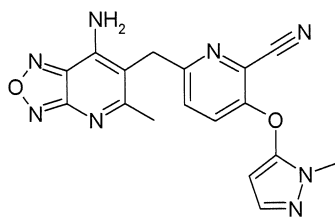
Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 347$   $[M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 117

6-(7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yloxy)pyridin-2-carbonitril





Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 2-metyl-2H-pyrazol-3-ol.

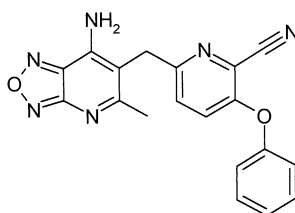
Hiệu suất: 51% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 363$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 118

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-phenoxy-pyridin-2-carbonitril

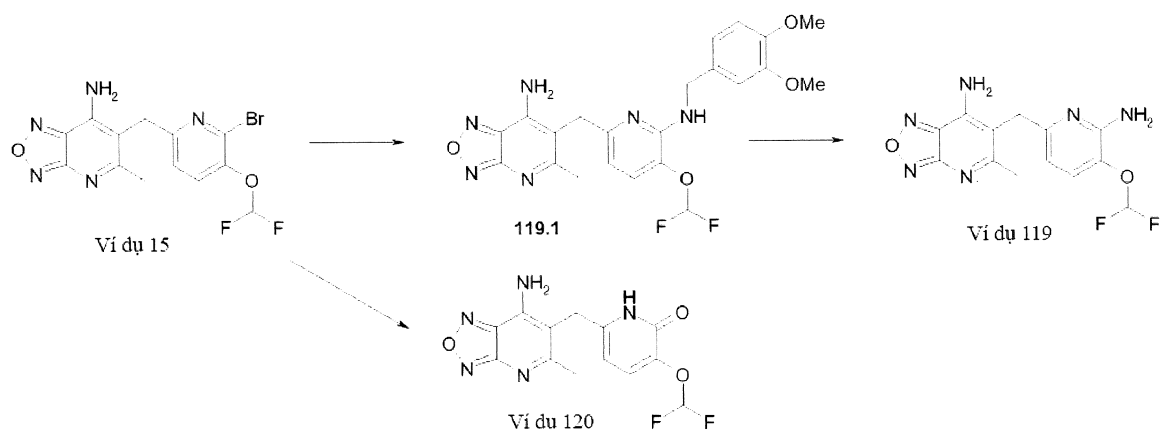


Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và phenol.

Hiệu suất: 33% so với lý thuyết

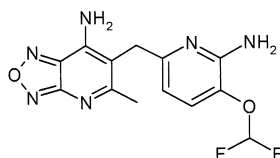
Phổ khối (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 359$  [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,99 phút.



### Vi dụ 119

6-(6-Amino-5-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



6-(6-Bromo-5-diflometoxy-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 15) (50,00 mg, 0,129 mmol), 2,4-dimetoxy-benzylamin (86,601 mg, 0,518 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (67,190  $\mu$ L, 0,388 mmol) trong 2 mL dimetylsulfoxit được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit). Hòa tan phần còn lại trong 2 mL diclometan, axit hóa bằng 0,50 mL axit trifloaxetic, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

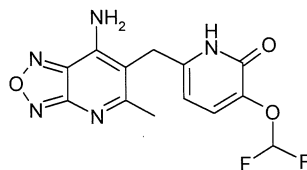
Hiệu suất: 24 mg (35% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,60 phút.

### Vi dụ 120

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-diflometoxy-1H-pyridin-2-on

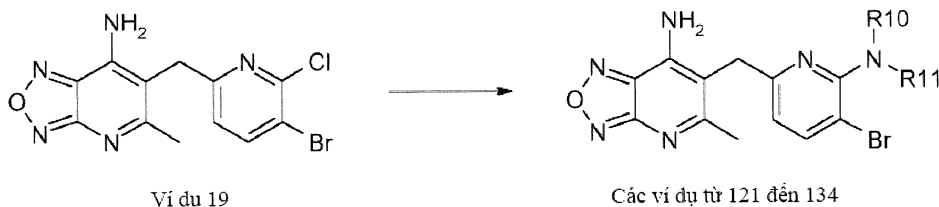


Tương tự như ví dụ 91 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(6-bromo-5-difluoromethoxy-pyridin-2-ylmethyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 15) và 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol.

Hiệu suất: 38% so với lý thuyết

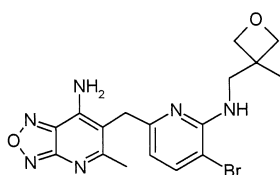
Phổ khối (ESI<sup>-</sup>): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,63 phút.



Ví dụ 121

6-{5-Bromo-6-[(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-2-ylmetyl}-  
5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



6-(5-Bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) (30,00 mg, 0,085 mmol), C-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metylamin (128,36 mg, 0,001 mol) và kali florua (24,578 mg, 0,423 mmol) được hòa tan trong 3 mL N-metyl-2-pyrrolidinon và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 150°C. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

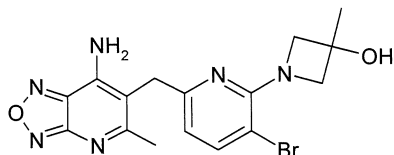
Hiệu suất: 53% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 419, 421 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 122

1-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-bromo-pyridin-2-yl]-3-metyl-azetidin-3-ol



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và 3-metyl-3-azetidinol sử dụng trietylamin và axetonitril thay cho kali florua và N-metyl-2-pyrrolidinon.

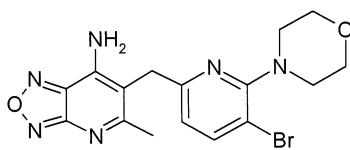
Hiệu suất: 39% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 405, 407 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 123

6-(5-Bromo-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và morpholin.

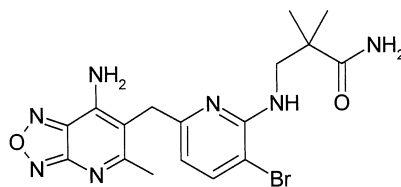
Hiệu suất: 78% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 405, 407 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,96 phút.

## Ví dụ 124

3-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-bromo-pyridin-2-ylamino]-2,2-dimetyl-propionamit



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và 3-amino-2,2-dimetyl-propionamit.

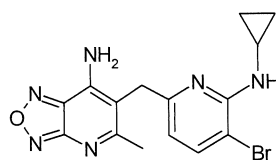
Hiệu suất: 32% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 434, 436 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

## Ví dụ 125

6-(5-Bromo-6-xyclopropylamino-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và xyclopropylamin.

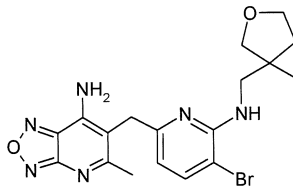
Hiệu suất: 30% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375, 377 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 1,03 phút.

## Ví dụ 126

6-{5-Bromo-6-[(3-metyl-tetrahydro-furan-3-ylmetyl)-amino]-pyridin-2-ylmetyl}-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và C-(3-metyl-tetrahydro-furan-3-yl)metylamin.

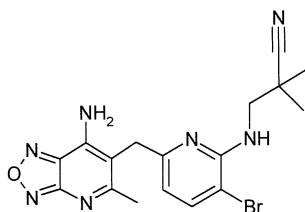
Hiệu suất: 71% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 433, 435 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,95 phút.

## Ví dụ 127

3-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-bromo-pyridin-2-ylamino]-2,2-dimetyl-propionitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril.

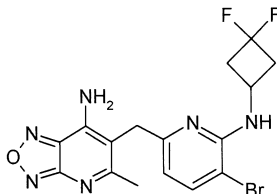
Hiệu suất: 12% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 416, 418 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 4): Thời gian lưu = 0,90 phút.

## Ví dụ 128

6-[5-Bromo-6-(3,3-diflo-xylobutylamino)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19), 3,3-diflo-xylobutylamin và trietylamin bổ sung thêm. Khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 150°C, dùng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

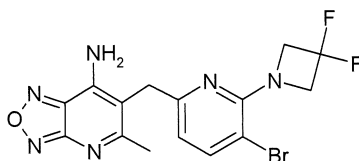
Hiệu suất: 10% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 425, 427 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,98 phút.

## Ví dụ 129

6-[5-Bromo-6-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



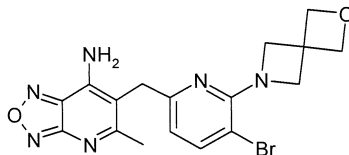
Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19), 3,3-difloazetidin hydroclorua và trietylamin bổ sung thêm. Khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 150°C, dùng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 26% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,88 phút., m/z = 410, 412 [M+H]<sup>+</sup>

## Ví dụ 130

6-[5-Bromo-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



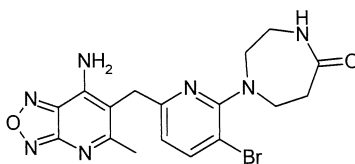
Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và muối axit 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptan oxalic sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 120°C, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 47% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.,  $m/z = 416, 418 [M+H]^+$

## Ví dụ 131

1-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-bromo-pyridin-2-yl]-[1,4]diazepan-5-on



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và [1,4]diazepan-5-on sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

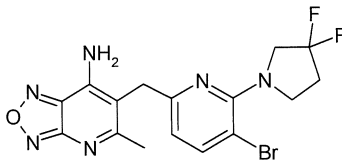
Hiệu suất: 46% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.,  $m/z = 433, 435 [M+H]^+$



## Ví dụ 132

6-[5-Bromo-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



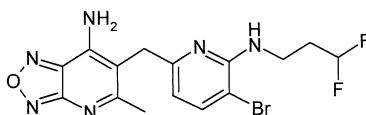
Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19), muối 3,3-diflo-pyrolidin hydrocloric và diisopropyletylamin bổ sung thêm.

Hiệu suất: 19% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 1,04 phút.,  $m/z = 424, 426 [M+H]^+$

## Ví dụ 133

6-[5-Bromo-6-(3,3-diflo-propylamino)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



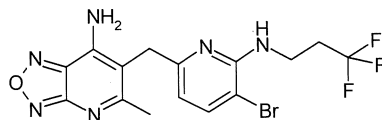
Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19) và muối 3,3-diflo-propylamin hydroclorua. Khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 150°C, dừng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 17% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,98 phút.,  $m/z = 412, 414 [M+H]^+$

## Ví dụ 134

6-[5-Bromo-6-(3,3,3-triflo-propylamino)-pyridin-2-ylmetyl]-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-clopyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 19), muối 3,3,3-triflo-propylamin hydroclorua và diisopropyletylamin bổ sung thêm. Khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 150°C, dừng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

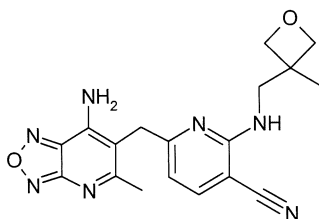
Hiệu suất: 11% so với lý thuyết

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.,  $m/z = 430, 432 [M+H]^+$



Ví dụ 135

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-[(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-amino]-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và C-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metylamin.

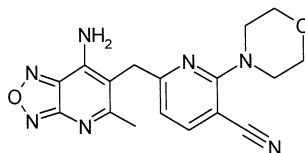
Hiệu suất: 38% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 366 [M+H]^+$

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

## Ví dụ 136

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-morpholin-4-yl-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và morpholin.

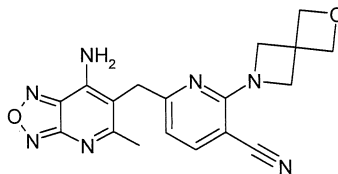
Hiệu suất: 41% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 10): Thời gian lưu = 0,68 phút.

## Ví dụ 137

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]hept-6-yl)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và muối axit 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptan oxalic sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

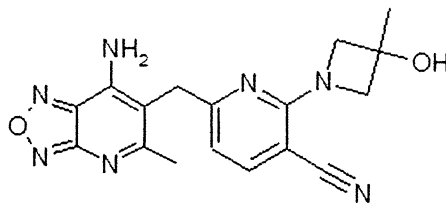
Hiệu suất: 58% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 364 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.

## Ví dụ 138

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3-hydroxy-3-metyl-azetidin-1-yl)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và 3-metyl-3-azetidinol sử dụng trietylamin thay cho kali florua.

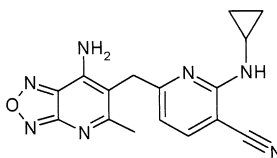
Hiệu suất: 72% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.

#### Ví dụ 139

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-xyclopropylamino-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và xyclopropylamin.

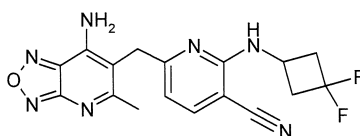
Hiệu suất: 27% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 322 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

#### Ví dụ 140

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3-diflo-xyclobutylamino)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và 3,3-diflo-xyclobutylamin sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

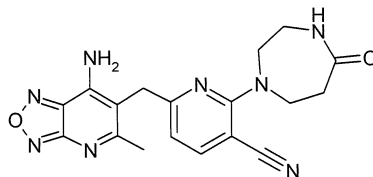
Hiệu suất: 67% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 141

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và [1,4]diazepan-5-on sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

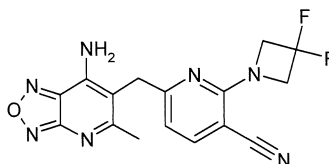
Hiệu suất: 68% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 142

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và muối 3,3-Diflo-azetidin hydrocloric sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

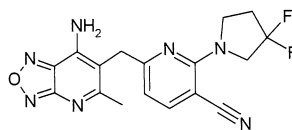
Hiệu suất: 63% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

#### Ví dụ 143

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24), 3,3-Diflo-pyrrolidin hydroclorua và diisopropyletylamin bổ sung thêm.

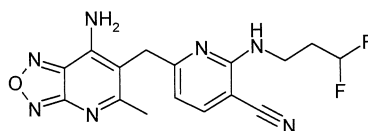
Hiệu suất: 69% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.

#### Ví dụ 144

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3-diflo-propylamino)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24), muối 3,3-diflo-propylamin hydroclorua và diisopropyletylamin. Khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 150°C, dừng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

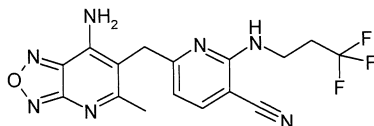
Hiệu suất: 85% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 360 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 145

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3,3,3-triflo-propylamino)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24), muối 3,3,3-triflo-propylamin hydroclorua và diisopropyletylamin bổ sung thêm.

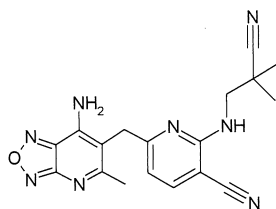
Hiệu suất: 77% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 146

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(2-xyano-2,2-dimetyl-etyl-amino)-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril.

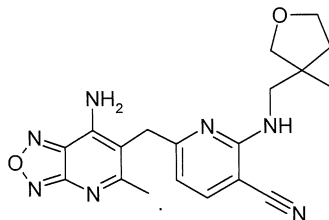
Hiệu suất: 37% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 363 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

## Ví dụ 147

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-[(3-metyl-tetrahydro-furan-3-ylmetyl)-amino]-nicotinonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và C-(3-metyl-tetrahydro-furan-3-yl)-metylamin.

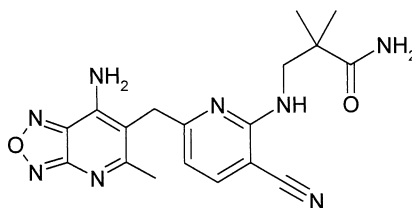
Hiệu suất: 60% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 380 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

## Ví dụ 148

3-[6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-xyano-pyridin-2-ylamino]-2,2-dimetyl-propionamit



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24) và 3-Amino-2,2-dimetyl-propionamit.

Hiệu suất: 68% so với lý thuyết

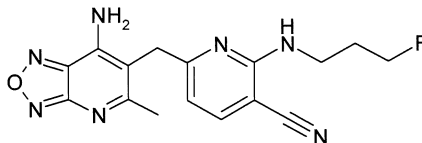
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 381 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,79 phút.



## Ví dụ 149

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-(3-flo-propylamino)-nicotinonitril

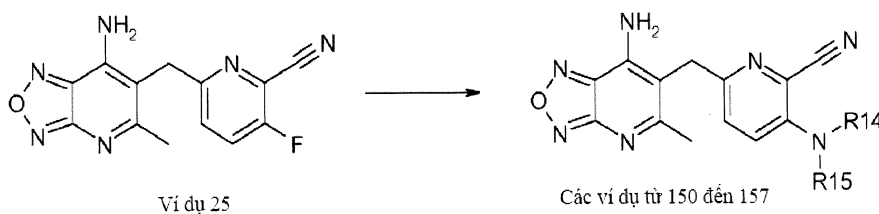


Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-clo-nicotinonitril (ví dụ 24), muối 3-flo-propylamin hydroclorua và diisopropyletylamin bổ sung thêm. Khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 150°C, dừng phản ứng bằng metanol, lọc và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 75% so với lý thuyết

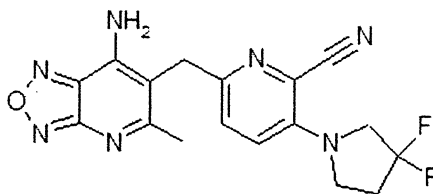
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 342 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,89 phút.



## Ví dụ 150

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-fluoropyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và muối 3,3-difluoropyrrolidin hydrocloric sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

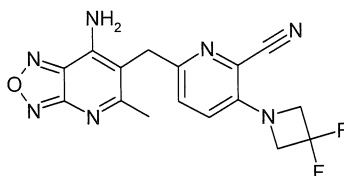
Hiệu suất: 39% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 151

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-fluoropyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và muối 3,3-difluorazetidin hydrocloric sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

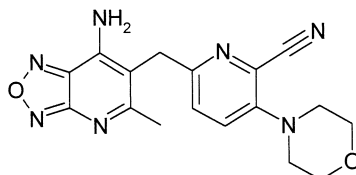
Hiệu suất: 38% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 152

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-morpholin-4-ylpyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-fluoropyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và

morpholin sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

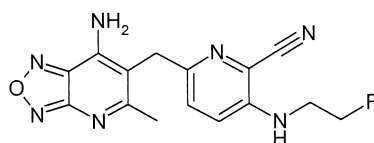
Hiệu suất: 35% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 5): Thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 153.

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(2-flo-etylamin)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và muối 2-flo-etylamin hydrocloric sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

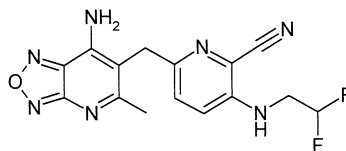
Hiệu suất: 31% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 154

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(2,2-diflo-etylamin)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 2,2-diflo-etylamin sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

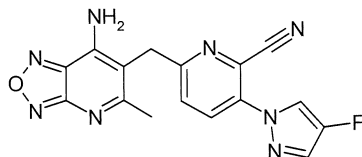
Hiệu suất: 17% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 155

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(4-flo-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 4-flo-1H-pyrazol sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

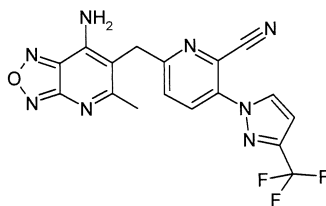
Hiệu suất: 28% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 156

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-(3-triflometyl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-flo-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 3-triflometyl-1H-pyrazol sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

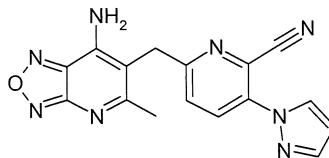
Hiệu suất: 18% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 13): Thời gian lưu = 0,65 phút.

## Ví dụ 157

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-pyrazol-1-yl-pyridin-2-carbonitril



Thu được tương tự như ví dụ 121 bằng cách khởi đầu từ 6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-fluoropyridin-2-carbonitril (ví dụ 25) và 1H-pyrazol sử dụng diisopropyletylamin thay cho kali florua.

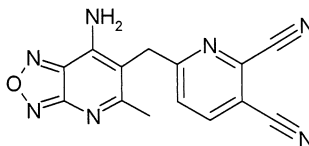
Hiệu suất: 31% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,83 phút.

## Ví dụ 158

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2,3-dicarbonitril



Hòa tan 6-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-2-fluoronicotinonitril (ví dụ 72) (150,00 mg, 0,528 mmol) và kali xyanua (51,543 mg, 0,792 mmol) trong 4 mL dimetyl sulfoxit và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa của natri bicacbonat. Pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat 100/0 -> 45/65). Sản phẩm được kết tinh từ etyl axetat/xyclohexan = 1/1 và được tập hợp bằng cách lọc.

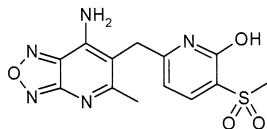
Hiệu suất: 72% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 292 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,80 phút.

## Ví dụ 159

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-3-metansulfonyl-pyridin-2-ol



Hòa tan 6-(5-bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) (50,00 mg, 0,148 mmol) và natri metansulfinat (15,096 mg, 0,148 mmol) trong 0,909 mL dimetyl sulfoxit và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 100°C trong lò vi sóng. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

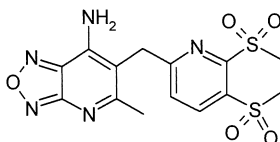
Hiệu suất: 8 mg (16% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 336 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,55 phút.

## Ví dụ 160

6-(5,6-Bis-metansulfonyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 159, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-flo-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22).

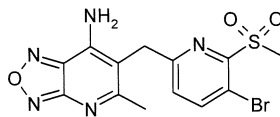
Hiệu suất: 13% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,63 phút.

## Ví dụ 161

6-(5-Bromo-6-metansulfonyl-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin



Tương tự như ví dụ 159, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22).

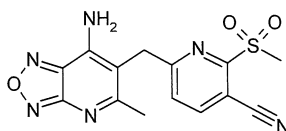
Hiệu suất: 8% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398, 399, 401 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,71 phút.

#### Ví dụ 162

6-(7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-metansulfonylnicotinonitril



Tương tự như ví dụ 159, thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(7-amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-2-fluoronicotinonitril (ví dụ 72).

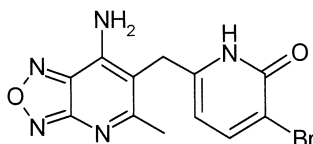
Hiệu suất: 24 mg (39% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,70 phút.

#### Ví dụ 163

6-(7-Amino-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmethyl)-3-bromo-1H-pyridin-2-on



Hòa tan 6-(5-Bromo-6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 22) (50,00 mg, 0,148 mmol) và kali hydroxit (dung dịch nước 5M) (0,10 ml, 0,35 mmol) trong 1,0 mL dimetyl sulfoxit và khuấy trong 5 phút ở

nhệt độ 120°C. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

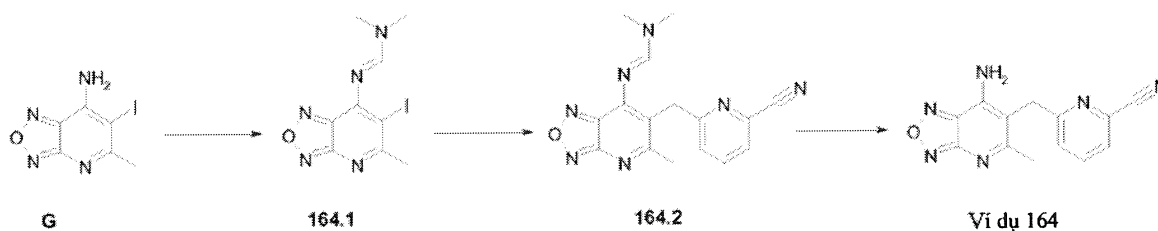
Hiệu suất: 36 mg (72% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 336, 338 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 164

6-(7-Amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyridin-2-carbonitril



164.1 N'-(6-Iodo-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-yl)-N,N-dimetylformamidin

Hòa tan 6-iodo-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin G (3,50 g, 12,7 mmol) trong 35 mL N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,04 ml, 15,2 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy 1 giờ, pha loãng bằng dietyl ete và sản phẩm được tập hợp bằng cách lọc.

Hiệu suất: 2,57 g (61% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 12): Thời gian lưu = 0,95 phút.

164.2 N'-[6-(6-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-formamidin

Hòa tan N'-(6-iodo-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-yl)-N,N-dimetylformamidin 164,1 (100 mg, 0,302 mmol) và lithi axetylaxetonat (3 mg, 0,030 mmol) trong 0,50 mL N-metyl-2-pyrolidon. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, dung dịch diisopropyl-kẽm (dung dịch 1M trong toluen, 0,166 ml, 0,166 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bỏ



sung [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)-feroxen]paladi (II) diclorua (19 mg, 0,030 mmol) và 6-Bromometyl-pyridin-2-carbonitril (mua từ ABCR GmbH & Co. KG) (89 mg, 0,453 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng pha loãng bằng etyl axetat, lọc qua alox, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

Hiệu suất: 21 mg (21% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 322 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,93 phút.

Bước cuối cùng (ví dụ 164)

Bổ sung 1,0 mL axit clohydric đặc vào N'-[6-(6-xyano-pyridin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo-[3,4-b]pyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-formamidin 164,2 (20,00 mg, 0,062 mmol) trong 10 mL metanol và hỗn hợp phản ứng được khuấy khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp được rót từ từ vào trong dung dịch nước bão hòa của natri bicacbonat và chiết bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit).

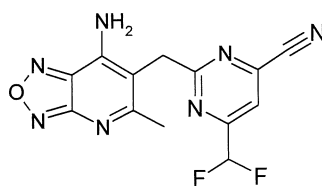
Hiệu suất: 11 mg (70% theo lý thuyết)

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 267 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 165

2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-6-(diflometyl)pyrimidin-4-carbonitril



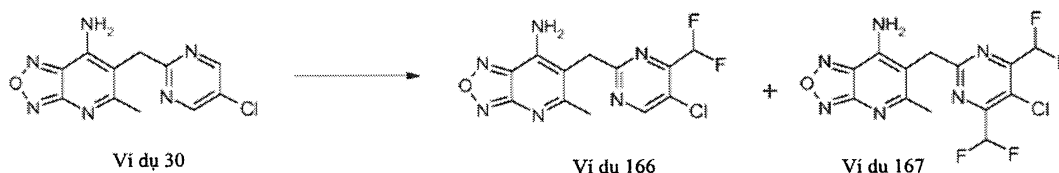
Hòa tan 2-(7-amino-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-6-ylmetyl)-pyrimidin-4-carbonitril (ví dụ 51) (160 mg, 0,60 mmol) trong 6,0 mL diclometan và

2,0 mL nước và kẽm diflometansulfinat (0,48 g, 1,62 mmol) được bổ sung vào đó. Bổ sung axit trifloaxetic (0,05 mL, 0,62 mmol) và 2-metyl-prop-2-yl-hydroperoxit (0,39 g, 2,99 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

Hiệu suất: 6,0 mg (3% theo lý thuyết)

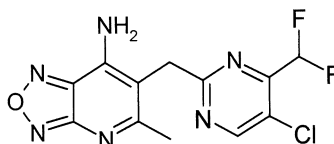
Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,82 phút.



Ví dụ 166

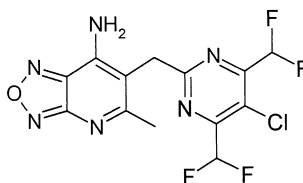
6-[5-clo-4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



và

Ví dụ 167

6-[5-clo-4,6-bis(diflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin



Tương tự như ví dụ 80 thu được bằng cách khởi đầu từ 6-(5-clo-pyrimidin-2-ylmetyl)-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-ylamin (ví dụ 30) và kẽm

diflometansulfinat. Tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp RP-HPLC (chất cải biến: amoni hydroxit)

6-[5-clo-4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin:

Hiệu suất: 28% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,88 phút.

6-[5-clo-4,6-bis(diflometyl)pyrimidin-2-yl]metyl-5-metyl-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridin-7-amin:

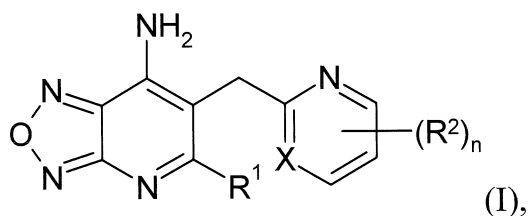
Hiệu suất: 11% so với lý thuyết

Phổ khối (ESI<sup>+</sup>): m/z = 377 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC (Phương pháp 1): Thời gian lưu = 0,94 phút.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

## 1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

X là CH hoặc N;

R<sup>1</sup> được chọn từ nhóm bao gồm CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH và Cl;

R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -O-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-heteroxyclyl, -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-6</sub>-xycloalkyl), -NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrido[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm F, CN và OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm xycloalkyl đơn vòng hoặc vòng spiro 4 đến 7 cạnh, trong đó 1, 2 hoặc 3 nhóm CH<sub>2</sub> được thay thế độc lập với nhau bằng O, S, NH hoặc C=O, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập với nhau từ F, OH và C<sub>1-3</sub>-alkyl,

trong đó, mỗi một nhóm aryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và naphthyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ vòng thơm 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S hoặc từ vòng thơm 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, và

trong đó, mỗi một nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phân tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F, CN và C<sub>1-3</sub>-alkyl, các nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F;

hoặc, nếu hai nhóm R<sup>2</sup> được gắn với các nguyên tử C liên kề của nhóm pyridin hoặc pyrimidin, chúng có thể liên kết với nhau và cùng nhau tạo ra cầu -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- hoặc -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử H có thể được thế bằng F hoặc C<sub>1-3</sub>-alkyl; và

n là 1, 2 hoặc 3;

trong đó, mỗi một trong số các nhóm alkyl nêu trên có thể được thế bằng một hoặc nhiều F;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R<sup>1</sup> là -CH<sub>3</sub>; và

n là 1 hoặc 2.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, CN, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-(C<sub>3-7</sub>-xycloalkyl), -O-heteroxyclyl, -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-6</sub>-xycloalkyl), -NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-heteroxyclyl, -NH-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, CN và OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm xycloalkyl đơn vòng hoặc vòng spiro 4 đến 7 cạnh, trong đó 1, 2 hoặc 3 nhóm CH<sub>2</sub> được thay thế độc lập với nhau bằng O, S, NH hoặc C=O, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập với nhau từ F, OH và C<sub>1-3</sub>-alkyl,

trong đó, mỗi một nhóm aryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và naphthyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ vòng thơm 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S hoặc từ vòng thơm 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 N, và

trong đó, mỗi một nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F và C<sub>1-3</sub>-alkyl, nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều F;

hoặc, nếu hai nhóm R<sup>2</sup> được gắn với các nguyên tử C liên kề của nhóm pyridin hoặc pyrimidin, chúng có thể liên kết với nhau và cùng nhau tạo ra cầu -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- hoặc -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 3, trong đó:

R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, CN, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-xycloalkyl, -O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -O-CH<sub>2</sub>-xyclopropyl, -O-CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl, -O-phenyl, -O-heteroaryl, -S-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-5</sub>-xycloalkyl), -NH-(CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl), -NH-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), -C(=O)-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrido[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một đến ba nguyên tử F hoặc bằng một nhóm CN hoặc một nhóm OH, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidiny, morpholiny và 1,4-diazepan-5-on, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập với nhau từ F, OH và CH<sub>3</sub>,

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, isoxazolyl, thiazolyl và pyrazolyl, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F, CH<sub>3</sub> và CF<sub>3</sub>.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 4, trong đó:

R<sup>2</sup> được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>3-5</sub>-xycloalkyl, -O-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -O-CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl, -O-phenyl, -S-CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub>-alkyl), -NH-(C<sub>3-5</sub>-xycloalkyl), -NH-(CH<sub>2</sub>-heteroxyclyl), -NH-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-C(=O)-NH<sub>2</sub>, heteroxyclyl, heteroaryl và 5,6-dihydro-4H-pyrol[1,2-b]pyrazol-3-yl,

trong đó, mỗi một nhóm alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế độc lập bằng một đến ba nguyên tử F hoặc bằng một nhóm CN hoặc một nhóm OH, và

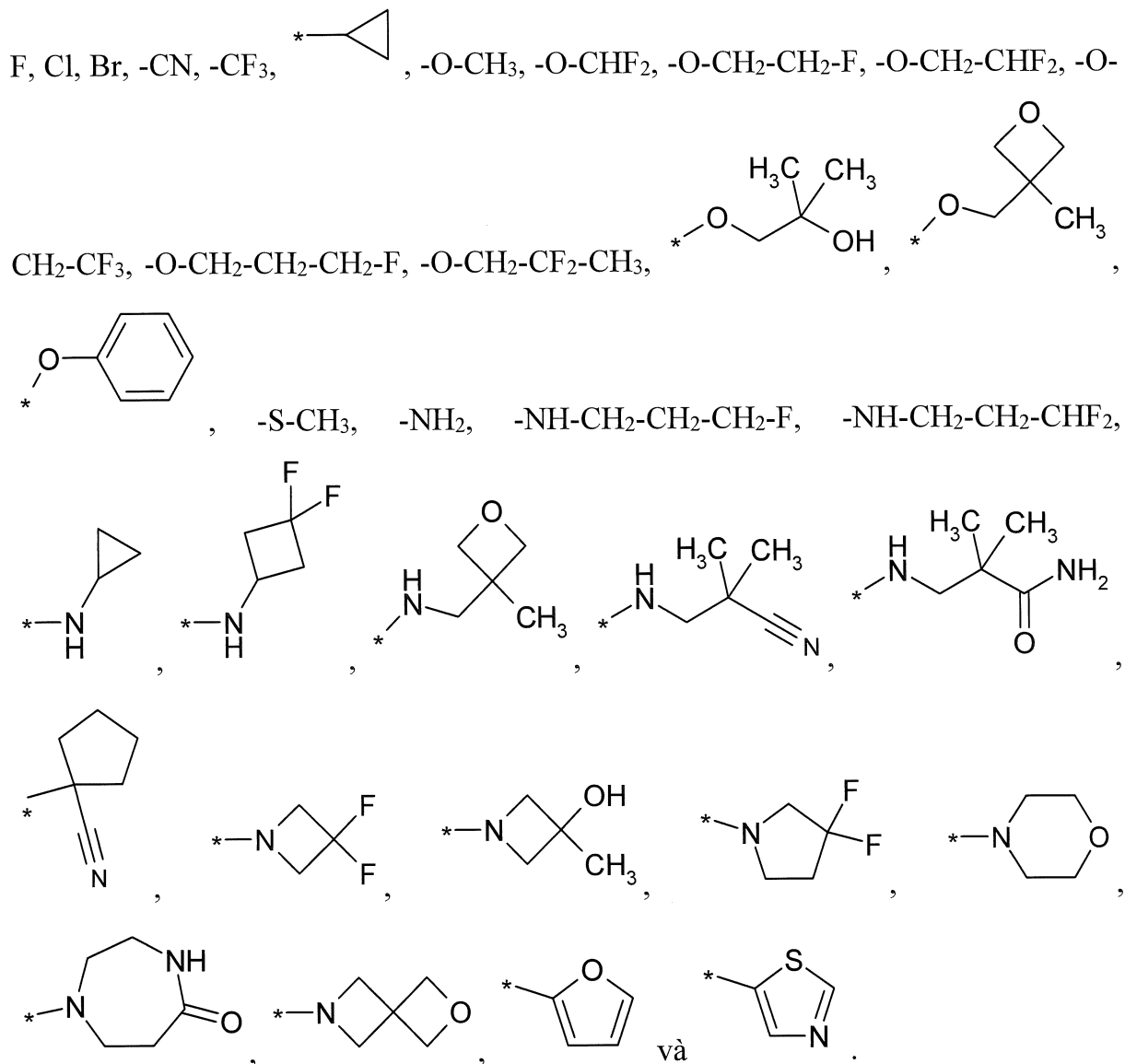
trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, morpholiny và 1,4-diazepan-5-on, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroxyclyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ F, OH và CH<sub>3</sub>, và

trong đó, mỗi một nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl và thiazolyl.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 5, trong đó:

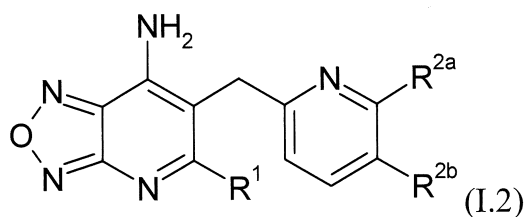
R<sup>2</sup> được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:



7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là CH.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là N.

9. Hợp chất theo điểm 1 có công thức:

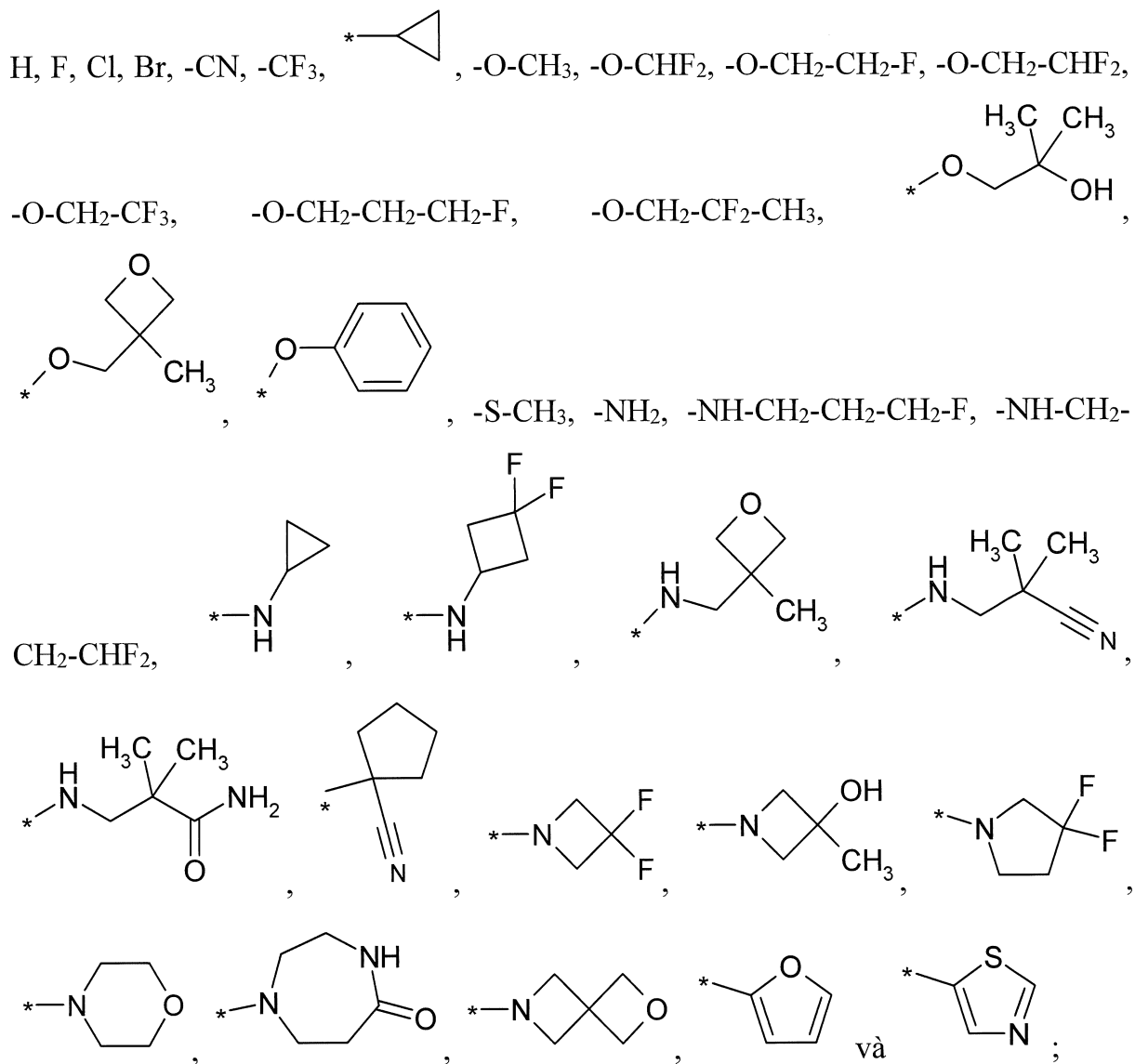


trong đó:



$R^1$  là  $CH_3$ ;

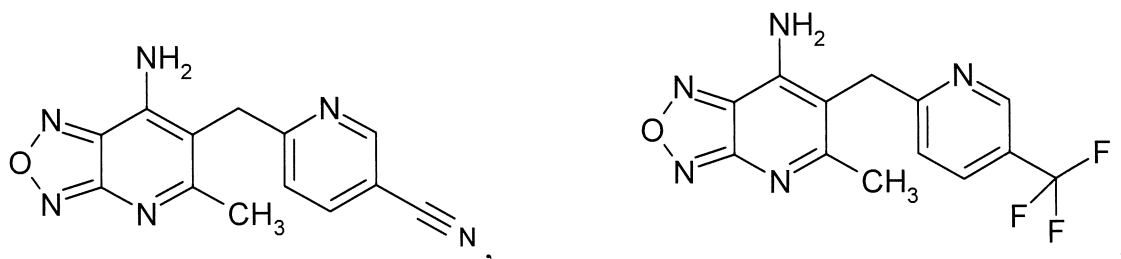
mỗi một  $R^{2a}$  và  $R^{2b}$  được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

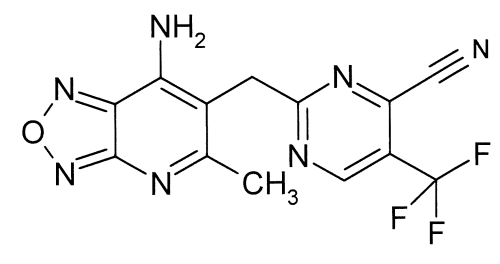
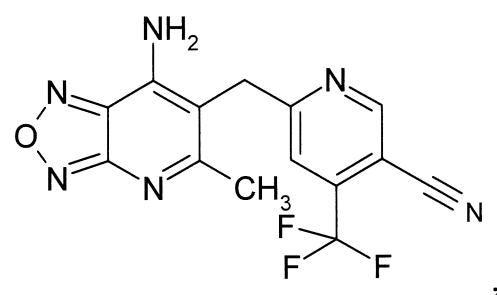
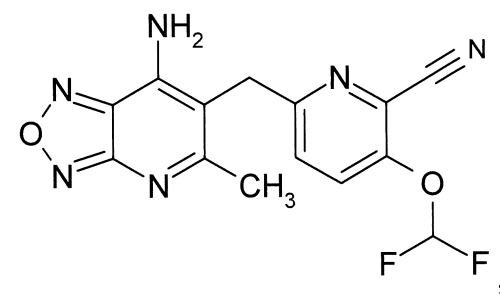
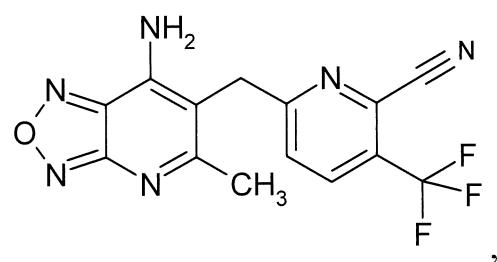
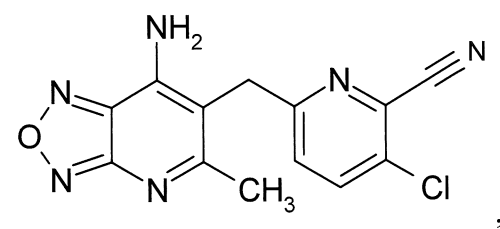
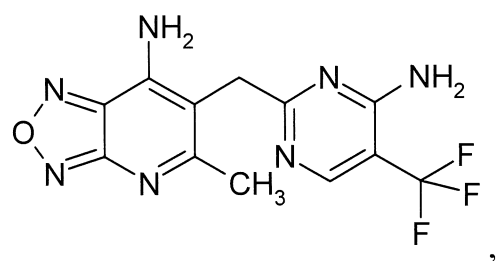
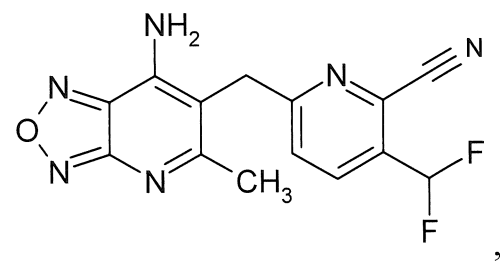
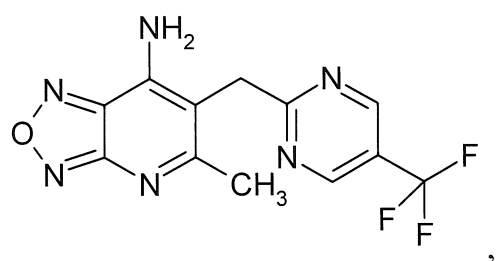
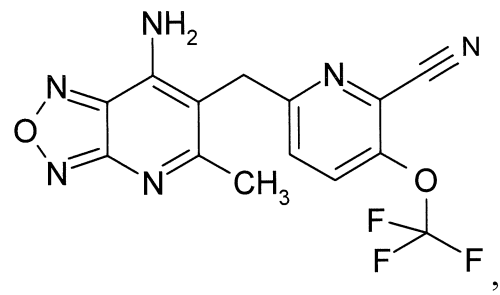
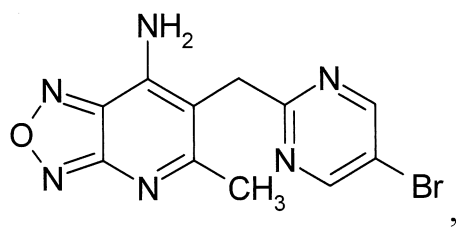
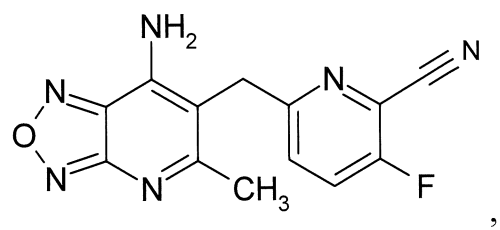
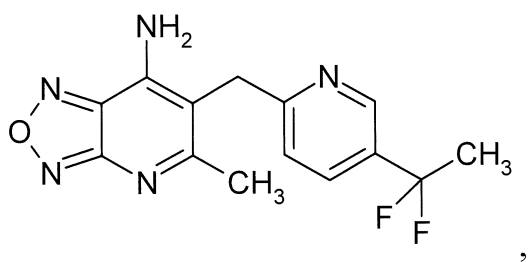


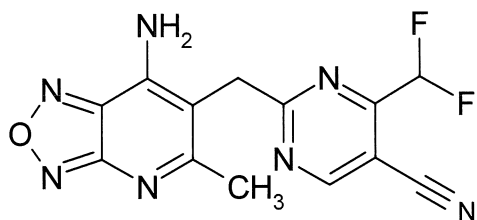
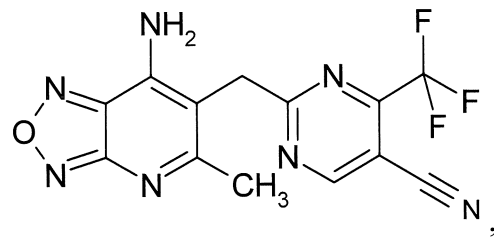
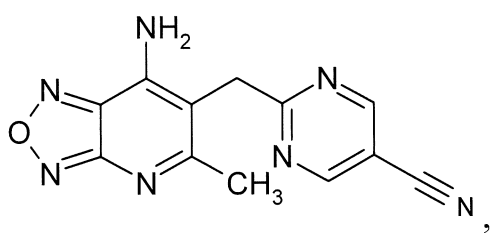
với điều kiện là chỉ một trong số  $R^{2a}$  và  $R^{2b}$  có thể là  $H$ ;

hoặc muối của nó.

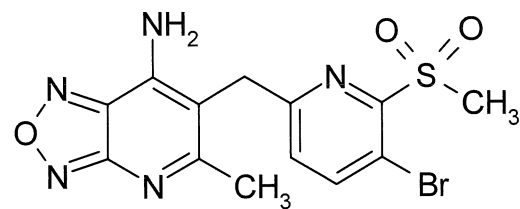
10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:





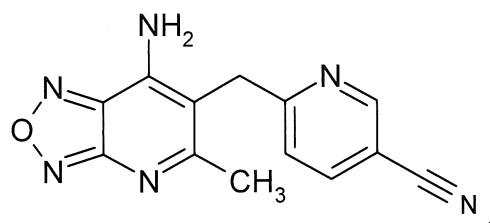


và

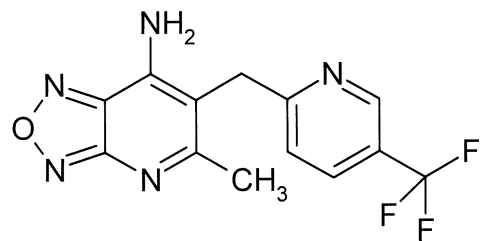


hoặc muối của nó.

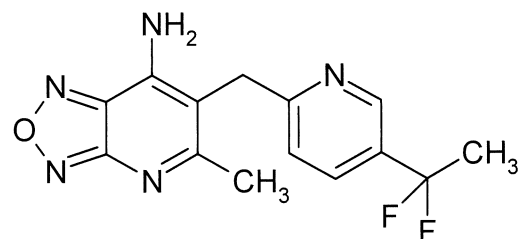
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



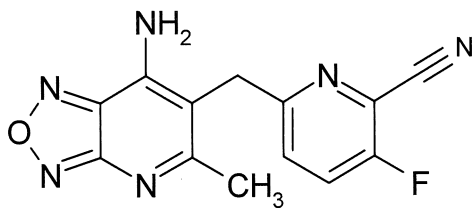
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



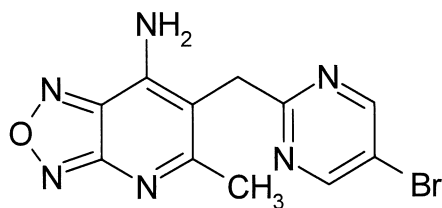
13. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



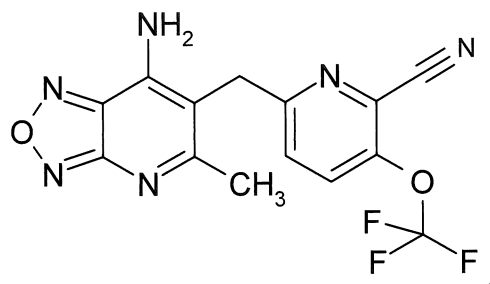
14. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



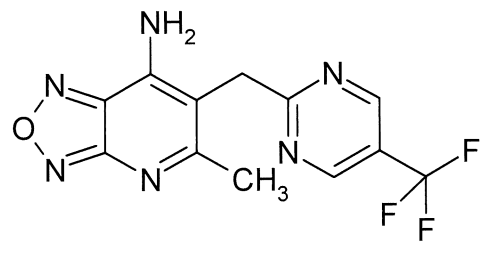
15. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



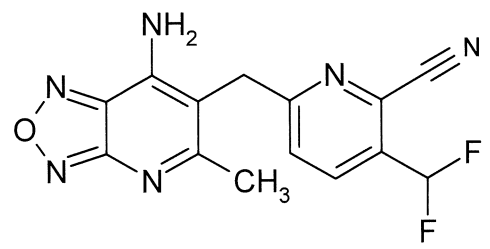
16. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



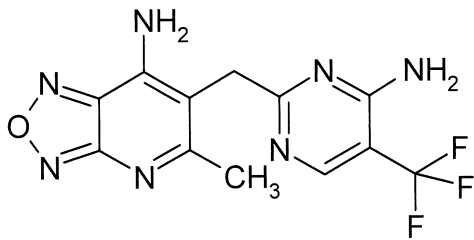
17. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



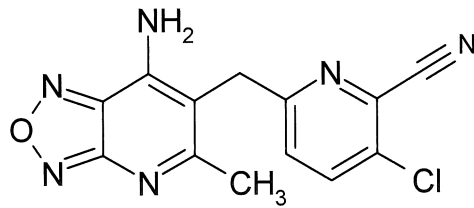
18. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



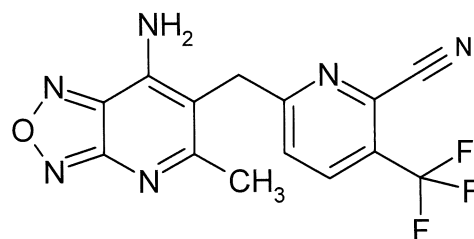
19. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



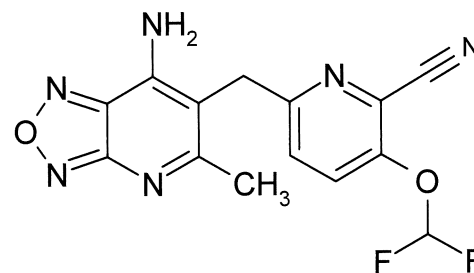
20. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



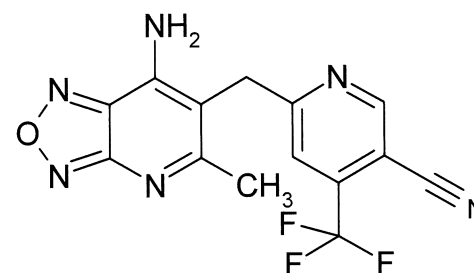
21. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



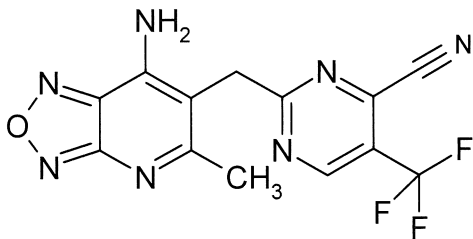
22. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



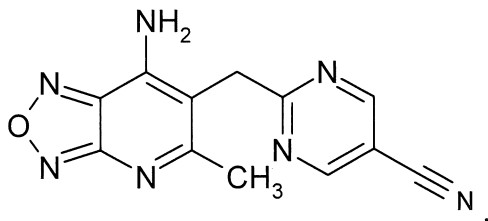
23. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



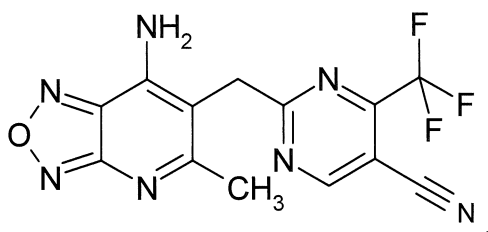
24. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



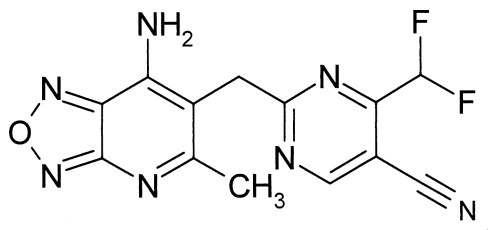
25. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



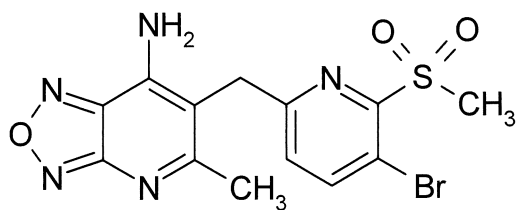
26. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:



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



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



29. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28.

30. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng dược dụng.

31. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo một hoặc nhiều trong số các điểm từ 1 đến 28 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.