



(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)



1-0036299

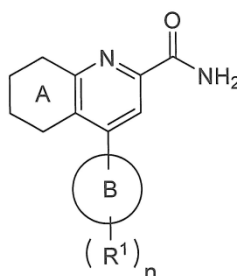
(51)⁷ C07D 491/04; C07D 491/18; A61K
31/436; A61P 25/00

(13) B

- (21) 1-2019-01861 (22) 25/09/2017
(86) PCT/US2017/053155 25/09/2017 (87) WO 2018/063955 05/04/2018
(30) 62/400,150 27/09/2016 US
(45) 25/07/2023 424 (43) 26/08/2019 377A
(73) Merck Sharp & Dohme LLC (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America
(72) SEBHAT, Iyassu, K. (US); ARASAPPAN, Ashok (US); HOYT, Scott, B. (US);
WILKENING, Robert, R. (US); DEMONG, Duane (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

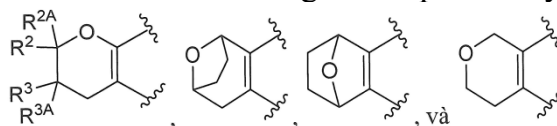
(54) HỢP CHẤT CHROMAN, ISOCHROMAN VÀ DIHYDROISOBENZOFURAN
LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN BIẾN CẤU ÂM MGLUR2, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất chroman, isochroman và dihydroisobenzofuran được
thể nhất định có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó vòng A là gốc được chọn từ:



và vòng B, n, R¹, R², R^{2A}, R³, và R^{3A} là như
được xác định ở đây. Hợp chất theo sáng chế hữu dụng khi làm chất ức chế mGluR2, hoặc
chất điều biến biến cấu âm mGluR2 (NAM), và có thể hữu dụng trong phương pháp điều
trị bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân trong đó có liên quan đến thụ thể mGluR2-NAM, như
bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức, chứng suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh tâm thần
phân liệt và rối loạn cảm xúc, rối loạn cơn đau và rối loạn giấc ngủ, bằng cách cho bệnh
nhân dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của
hợp chất này. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc
muối dược dụng của hợp chất này, (tuỳ ý dưới dạng tổ hợp với một hoặc nhiều thành phần
hoạt chất bổ sung), và chất mang dược dụng, và phương pháp sử dụng các hợp chất và
dược phẩm theo sáng chế để điều trị các bệnh này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số dẫn xuất chroman, isochroman và dihydroisobenzofuran, muối của chúng, dược phẩm chứa chúng và ứng dụng của chúng trong điều trị cho cơ thể người. Hợp chất theo sáng chế được phát hiện là có thể điều biến thụ thể glutamat hướng chuyển hoá 2 (metabotropic glutamat receptor 2: mGluR2), và do đó được mong đợi là có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer và các bệnh khác được điều tiết bởi thụ thể mGluR2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể glutamat hướng chuyển hoá được biết là chứa một hoặc nhiều điểm biến cấu, có thể làm thay đổi ái lực mà glutamat và các phối tử glutamat hướng chuyển hoá (mGluR) khác dùng để liên kết với điểm liên kết bậc một hoặc điểm hoạt động (orthosteric site). Do điểm liên kết điểm hoạt động được bảo toàn cao trong số tất cả các thụ thể glutamat hướng chuyển hoá đã biết, nên có thể đạt được khả năng chọn lọc chức năng một cách tốt nhất qua tương tác biến cấu với thụ thể.

Việc điều biến thụ thể glutamat hướng chuyển hoá 2 (mGluR2), là phổ biến ở đầu dây thần kinh trước khớp thần kinh ở vỏ não và hồi hải mã và điều hoà sự giải phóng glutamat dẫn truyền thần kinh kích thích chính của não ở các synap thần kinh chính, đã được chứng minh là có vai trò lớn trong việc xử lý nhận thức. Bệnh và rối loạn thoái hoá thần kinh gây tác động đến nhận thức được cho là bị ảnh hưởng bởi đường truyền tín hiệu glutamat. Bệnh và rối loạn thoái hoá thần kinh gây tác động đến nhận thức này bao gồm (nhưng không bị giới hạn ở) nhiều dạng bệnh sa sút trí tuệ khác nhau, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ thuộc loại bệnh Alzheimer (bệnh Alzheimer), bao gồm bệnh Alzheimer nhẹ, trung bình, và nặng, chứng suy giảm nhận thức nhẹ, và các bệnh khác. Bệnh và rối loạn này có thể dẫn đến, hoặc được phát hiện nhờ các biểu hiện bệnh như chứng suy giảm trí nhớ tăng dần, mất các kỹ năng về ngôn ngữ và thị giác-không gian, khuyết tật hành vi và các biểu hiện bệnh khác. Khả năng ức chế mGluR2 nhằm cải thiện khả năng nhận thức đã được chứng minh về mặt di truyền và dược lý ở các loài tiền lâm sàng (Higgins et al. [2004], *Neuropharmacology* 46, 907-917). Ngoài ra, sự ức chế

mGluR2/3 bằng chất điều biến biến cấu âm cho thấy các hiệu quả tiền nhận thức ở động vật linh trưởng không phải người (Goeldner et al., [2013], *Neuropharmacology* 64, 337-346). Tương tự, sự ức chế mGluR2 bằng chất điều biến biến cấu âm được mong đợi là có thể cải thiện nhận thức và đảo ngược bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến các rối loạn khác, như bệnh tâm thần phân liệt (Marek [2010], *Eur J Pharmacol* 639, 81-90) và chứng suy giảm nhận thức nhẹ thông thường, do sự tăng cường truyền tín hiệu hoạt hoá bởi glutamat xuôi dòng được thể hiện là cải thiện nhận thức về mặt lâm sàng (Lynch et al. [1997], *Exp Neurol* 145, 89-92). Vì các lí do này, chất ức chế của mGluR2 được cho là hữu dụng trong việc cải thiện khả năng nhận thức liên quan đến nhiều dạng bệnh sa sút trí tuệ khác nhau, bao gồm bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, và các bệnh và rối loạn khác. Các bằng độc quyền sáng chế đã được nộp bộc lộ các chất ức chế mGluR2/3 cho các chỉ định này (và các chỉ định khác) (Celanire et al. [2015], *Expert Opin Ther Patents* 25, 69-90).

Với khả năng điều biến sự giải phóng glutamat của mGluR2 trước khớp thần kinh, sự ức chế mGluR2 về mặt dược lý bằng chất điều biến biến cấu âm có khả năng tăng cường đường truyền tín hiệu glutamat để làm dịu các rối loạn khác bao gồm đường truyền tín hiệu glutamat. Trong số này là rối loạn cảm xúc bao gồm rối loạn trầm cảm nặng (MDD), bệnh trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực và chứng lo lắng. Sự ức chế mGluR2 và mGluR3 bằng chất đối vận liên kết với điểm hoạt động đã chứng tỏ hiệu lực ở mô hình động vật gặm nhấm mắc bệnh trầm cảm (Chaki et al. [2004], *Neuropharmacology* 46, 457-67) cũng như chất điều biến biến cấu âm (Campo et al. [2011], *J Neurogenet* 25, 152-66). Chất đối vận của mGluR2 và mGluR3 cũng đã chứng tỏ hiệu lực ở mô hình động vật gặm nhấm mắc chứng lo lắng (Shimazaki et al. [2004], *Eur J Pharmacol* 501, 121-5; Iijima et al. [2007], *Psychopharmacology* (Berl) 190, 233-9) dẫn đến việc nộp bằng độc quyền sáng chế về các chất ức chế mGluR2/3 cho các chỉ định này (và các chỉ định khác) (Celanire et al. [2015], *Expert Opin Ther Patents* 25, 69-90).

Sự ức chế thụ thể mGluR2 bằng chất điều biến biến cấu âm cũng được mong đợi là có thể điều chỉnh giấc ngủ và sự tỉnh thức và tính thời gian 24 giờ của chu kỳ thức ngủ. Sự hoạt hoá mGluR2 bằng chất điều biến biến cấu dương gây ra giấc ngủ sâu ở chuột cống và ở người tình nguyện khoẻ mạnh về mặt lâm sàng (Ahnaou et al. [2016], *Neuropharmacology* 103, 290-305) sao cho sự ức chế bằng chất điều biến biến cấu âm

được mong đợi là có thể thúc đẩy sự tỉnh thức đồng thời với nhận thức cải thiện. Đường truyền tín hiệu glutamat được điều biến bởi mGluR nhóm II (mGluR2, mGluR3) cũng liên quan đến việc tính thời gian 24 giờ của các chu kỳ ngủ/thức sao cho sự ức chế mGluR2 có thể được mong đợi là cải thiện sự phối hợp hoạt tính đối với chu kỳ tối/sáng của môi trường. Sự mất thông tin di truyền của mGluR2 và mGluR3 cũng như sự ức chế về mặt dược lý bằng chất điều biến biến cấu âm đối với các thụ thể này dẫn đến đáp ứng tăng cường với tín hiệu cuốn theo ánh sáng (Pritchett et al. [2015], PLoS One 10, e0125523).

Sự ức chế mGluR2 bằng hợp chất điều biến biến cấu âm cũng được mong đợi là có thể điều chỉnh cảm giác đau và đáp ứng với cơn đau. Đường truyền tín hiệu glutamat gây ra cả sự truyền thông tin cơn đau cũng như cơ chế ngoại vi và trung khu của tình trạng quá mẫn với cảm giác đau sao cho việc điều biến đường truyền tín hiệu này qua việc ức chế mGluR2 có tiềm năng tác động đến cảm giác đau cũng như nhận thức trung khu về ký ức đau (Chiechio [2016], Adv Pharmacol 75, 63-89).

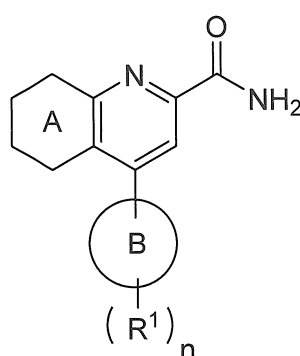
Các quinolin carboxamid, quinolin carbonitril, tetrahydronaphtyridin được thể nhất định, và các chất khác, đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật là chất ức chế mGluR2 hoặc có các ứng dụng khác. Ví dụ, xem tài liệu WO2016/032921, WO2013/066736, đơn xin cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2008/0188521, WO2007/038865, WO 1996/13500, mỗi tài liệu bộc lộ các hợp chất dưới dạng chất ức chế leukotrien, và đơn xin cấp bằng độc quyền sáng chế Canada số 2169231 bộc lộ hợp chất dưới dạng chất ức chế leukotrien và SRS-A. Lĩnh vực kỹ thuật này vẫn còn cần các hợp chất mới có hiệu quả như chất điều biến mGluR2 không cạnh tranh, và/hoặc chất điều biến biến cấu âm mGluR2 (NAM - negative allosteric modulator).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất chroman, isochroman và dihydroisobenzofuran được thể mới nhất định, được đề cập chung hoặc riêng ở đây là “(các) hợp chất theo sáng chế”. Các hợp chất theo sáng chế, được mô tả dưới đây, là các chất điều biến biến cấu âm không cạnh tranh của thụ thể glutamat hướng chuyển hoá 2 (mGluR2 NAM), và có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó sự ức chế thụ thể mGluR2 là hữu dụng. Bệnh hoặc rối loạn này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt và rối

loạn cảm xúc, rối loạn cơn đau, và rối loạn giấc ngủ khác. Theo một phương án khác, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng, và theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất và được phẩm theo sáng chế để điều trị các bệnh hoặc rối loạn này. Theo các phương án khác, sáng chế còn đề xuất tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế và một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba chất điều trị, và để sử dụng tổ hợp này trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây. Các phương án này và phương án khác được mô tả chi tiết dưới đây.

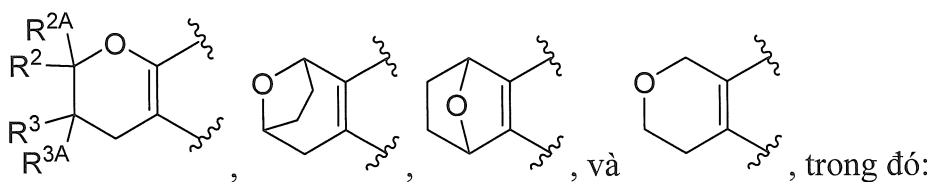
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có Công thức cấu tạo (I):



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

vòng A là gốc được chọn từ:



R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-(C_1-C_4)alkyl-OH$, $-(C_1-C_4)alkyl-OCH_3$, $-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-(C_1-C_4)alkyl-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH_2-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH(CH_3)-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH_2-NH-(C_1-C_4)haloalkyl$, và $-CH_2-N(CH_3)-(C_1-C_4)haloalkyl$,

R^{2A} được chọn từ H và methyl;

R^3 được chọn từ H và methyl;

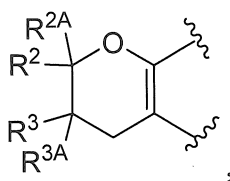
R^{3A} được chọn từ H và methyl;

vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, heteroaryl, $-(C_5-C_6)$ xycloalkyl, và $-(C_5-C_6)$ xycloalkenyl;

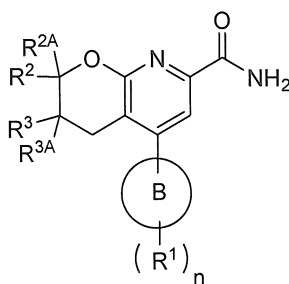
n là 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là giá trị của n không vượt quá số lượng tối đa các nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng B; và

mỗi R^1 (khi có mặt) được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $-CN$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-O-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ haloalkyl, $-O-(C_1-C_6)$ haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)alkyl$, $-N(C_1-C_6alkyl)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ alkyl, và phenyl.

Theo các phương án trong đó vòng A là gốc:



Công thức (I) có dạng Công thức (IA):



(IA),

trong đó vòng B, n , và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức (I).

Theo một phương án, trong Công thức (IA):

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$, và $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} được chọn từ H và methyl;

R^3 được chọn từ H và methyl;

R^{3A} được chọn từ H và methyl;

và vòng B, n , và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức I.

Theo một phương án khác, trong công thức (IA):

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$, và $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} được chọn từ H và methyl;

R^3 được chọn từ H và methyl;

R^{3A} là H;

và vòng B, n, và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức I.

Theo một phương án khác, trong công thức (IA):

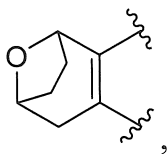
R^2 và R^{2A} đều là methyl;

R^3 và R^{3A} đều là H;

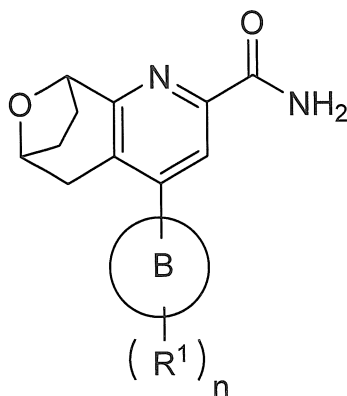
và vòng B, n, và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức I.

Theo một phương án thay thế của phương án ngay phía trước,

Theo các phương án trong đó vòng A là gốc:



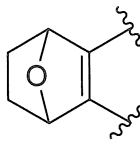
Công thức (I) có dạng Công thức (IB):



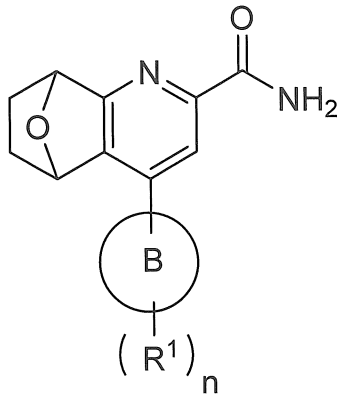
(IB),

trong đó vòng B, n và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức (I).

Theo các phương án trong đó vòng A là gốc:



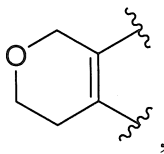
Công thức (I) có dạng Công thức (IC):



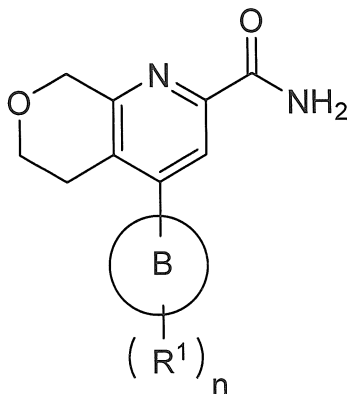
(IC),

trong đó vòng B, n và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức (I).

Theo các phương án trong đó vòng A là gốc:



Công thức (I) có dạng Công thức (ID):



(ID),

trong đó vòng B, n và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức (I).

Các phương án thay thế của vòng B, n, và R^1 sau đây áp dụng cho mỗi phương

án đã mô tả ở trên.

Theo một phương án, trong mỗi công thức trong số các công thức (I), (IA), (IB), (IC), và (ID):

vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, thienyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxazolyl;

n là 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là giá trị của n không vượt quá số lượng tối đa các nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng B; và

mỗi R^1 (khi có mặt) được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, -(C₁-C₆) alkyl, -O-(C₁-C₆) alkyl, -(C₁-C₆) haloalkyl, -O-(C₁-C₆) haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -C(O)O(C₁-C₆) alkyl, và phenyl.

Theo một phương án thay thế của phương án ngay phía trước, n là 0, 1, hoặc 2; và

mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -CN, -OH, -(C₁-C₆) alkyl, -O-(C₁-C₆) alkyl, -(C₁-C₆) haloalkyl, -O-(C₁-C₆) haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -C(O)O(C₁-C₆) alkyl, và phenyl.

Theo một phương án khác, trong mỗi công thức trong số các công thức (I), (IA), (IB), (IC), và (ID):

vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, thienyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxazolyl;

n là 0, 1, 2, hoặc 3; và

mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -CN, -OH, -(C₁-C₆) alkyl, -O-(C₁-C₆) alkyl, -(C₁-C₆) haloalkyl, -O-(C₁-C₆) haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -C(O)O(C₁-C₆) alkyl, và phenyl.

Theo một phương án thay thế của phương án ngay phía trước, n là 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án khác, trong mỗi công thức trong số các công thức (I), (IA), (IB), (IC), và (ID):

vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, thienyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxazolyl;

n là 0, 1, 2, hoặc 3; và

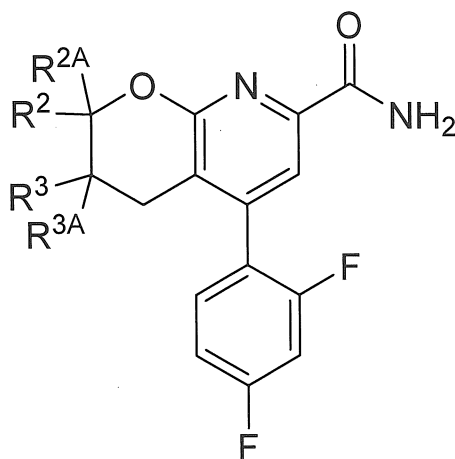
mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, $-CH_3$, và $-CHCF_2$.

Theo một phương án thay thế của phương án ngay phía trước, n là 0, 1, hoặc 2.

Các ví dụ không giới hạn của vòng B, n , và R^1 được thể hiện ở vị trí tương ứng của mỗi hợp chất ví dụ theo sáng chế như được thể hiện ở các ví dụ điều chế và các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Như được mô tả trong các công thức (I), (IA), (IB), (IC), và (ID), và theo mỗi phương án thay thế của vòng B, n và R^1 được nêu ở đây, vòng B có thể được thể bằng 0, 1, 2, hoặc 3 nhóm R^1 độc lập được chọn, với điều kiện là giá trị của n không vượt quá số lượng tối đa các nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng B. Bởi vậy, theo các phương án trong đó vòng B là phenyl, $-(C_5-C_6)$ xycloalkyl, $-(C_5-C_6)$ xycloalkenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc thienyl, n là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo phương án thay thế của mỗi phương án này, n là 0, 1, hoặc 2. Theo phương án thay thế khác của mỗi phương án này, n là 0 hoặc 1. Khi vòng B là pyrazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, hoặc oxazolyl, thì n là 0, 1, hoặc 2. Theo phương án thay thế của mỗi phương án này, n là 0 hoặc 1. Và khi vòng B là thiadiazolyl, n là 0 hoặc 1.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1):



(IA-1),

hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$,

-CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂,
-CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃, và -CH₂-N(CH₃)-
CH₂CF₃;

R^{2A} được chọn từ H và CH₃;

R³ được chọn từ H và CH₃; và

R^{3A} được chọn từ H và CH₃.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R² được chọn từ H, xyclopropyl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃,
-CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂,
-CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃, và -CH₂-N(CH₃)-
CH₂CF₃;

R^{2A} được chọn từ H và CH₃;

R³ được chọn từ H và CH₃; và

R^{3A} là H.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R² được chọn từ H, xyclopropyl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃,
-CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂,
-CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃, và -CH₂-N(CH₃)-
CH₂CF₃;

R^{2A} là H;

R³ được chọn từ H và CH₃; và

R^{3A} là H.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

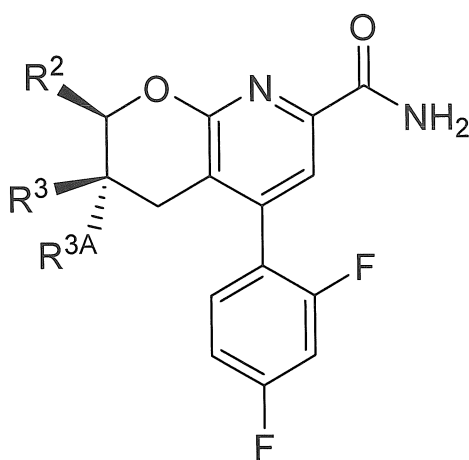
R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$, và $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^{2A} là H;

R^3 là H; và

R^{3A} là H.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1a):



(IA-1a),

hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$, và $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 là H; và

R^{3A} là CH_3 .

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1a), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, và $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 là CH_3 ; và

R^{3A} là H.

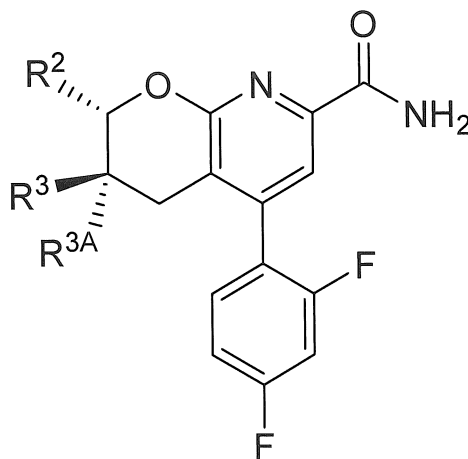
Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1a), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, và $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 là H; và

R^{3A} là H.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1b):



(IA-1b),

hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, và $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 là H; và

R^{3A} là CH_3 .

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1b), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$, và $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^3 là CH_3 ; và

R^{3A} là H.

Một phương án khác là hợp chất có Công thức (IA-1b), hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$, và $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^3 là H; và

R^{3A} là H.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm, chung và riêng, mỗi hợp chất ví dụ thể hiện trong các bảng dưới đây, và muối được dụng của chúng. Muối được dụng thích hợp của mỗi hợp chất này bao gồm các chất được thảo luận dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Các thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa thông thường của chúng và nghĩa của các thuật ngữ này là độc lập trong mỗi trường hợp khác nhau. Dù vậy và trừ khi có quy định khác, các định nghĩa sau đây được dùng xuyên suốt bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ. Danh pháp hoá học, tên thông thường và cấu trúc hoá học có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau để mô tả cùng một cấu trúc. Các định nghĩa này được dùng bất kể trường

hợp sử dụng thuật ngữ theo nguyên trạng hay kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi được quy định khác. Bởi vậy, định nghĩa “alkyl” được dùng cho “alkyl” cũng như phần “alkyl” của “hydroxyalkyl”, “haloalkyl”, arylalkyl-, alkylaryl-, “alkoxy”, v.v..

Cần phải hiểu rằng theo nhiều phương án khác nhau của sáng chế được mô tả ở đây, thay đổi bất kỳ không được định nghĩa rõ ràng trong ngữ cảnh của phương án này là như được xác định trong Công thức (I). Tất cả các lớp hoá trị chưa được điền rõ ràng được cho là được điền với hydro.

“Bệnh nhân” có nghĩa là người cần điều trị được mô tả ở đây, như được xác định bởi bác sĩ điều trị hoặc chuyên gia chăm sóc y tế khác hoặc bằng phương pháp thích hợp bất kỳ khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Mặc dù đối tượng hoặc bệnh nhân mà được cho dùng hợp chất và chế phẩm theo sáng chế thường là con người, đối tượng này cũng có thể bao gồm động vật có vú không phải là người, bao gồm chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, gia súc, ngựa, cừu, thỏ, khỉ, tinh tinh hoặc các loài vượn hoặc động vật linh trưởng khác, mà có mong muốn về việc điều trị các bệnh và rối loạn nêu trên, hoặc nghiên cứu về hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế cho các đối tượng hoặc bệnh nhân này.

“Dược phẩm” (hoặc “chế phẩm dược dụng”) có nghĩa là chế phẩm thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân. Dược phẩm này có thể chứa hợp chất (hoặc các hợp chất) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng, hoặc muối, solvat, tiền dược chất, chất đồng phân, hoặc chất hỗ biến của chúng, riêng lẻ hoặc tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Thuật ngữ “dược phẩm” cũng được dự kiến là bao gồm cả chế phẩm gộp và đơn vị liều đơn lẻ chứa nhiều hơn một (ví dụ, hai) chất có dược tính, chẳng hạn như hợp chất theo sáng chế và chất bổ sung được chọn từ danh sách các chất bổ sung được mô tả ở đây, cùng với tá dược không có dược tính bất kỳ. Chế phẩm gộp và mỗi đơn vị liều đơn lẻ có thể chứa các lượng cố định của “nhiều hơn một chất có dược tính” đã nêu. Chế phẩm gộp này là nguyên liệu chưa được tạo thành đơn vị liều đơn lẻ. Đơn vị liều minh họa là đơn vị liều dùng qua đường miệng như viên nén, viên tròn và các dạng tương tự. Tương tự, phương pháp điều trị bệnh nhân được mô tả ở đây bằng cách dùng dược phẩm theo sáng chế cũng được dự kiến là bao gồm bước dùng chế phẩm gộp và đơn vị liều đơn lẻ đã nêu.

“Halogen” (hoặc “halo”) có nghĩa là flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Ưu

tiên flo, clo và brom. Ưu tiên hơn là flo và clo.

“Alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo, có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh, chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. “Alkyl bậc thấp” có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Phân nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl bậc thấp như metyl, etyl hoặc propyl, được gắn vào chuỗi alkyl mạch thẳng. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkyl thích hợp bao gồm metyl (Me hoặc CH_3), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, và t-butyl.

“Alkenyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh và chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon trong mạch thẳng hoặc phân nhánh này. Phân nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl bậc thấp như metyl, etyl propyl, etenyl hoặc propenyl được gắn vào alkenyl mạch thẳng hoặc phân nhánh. “Alkenyl bậc thấp” có nghĩa là có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch mà có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl, 3-metylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl và dextenyl.

“Heteroaryl” có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc đa vòng thơm chứa từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, tốt hơn là từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng là nguyên tố khác cacbon, ví dụ, nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, riêng lẻ hoặc kết hợp. Heteroaryl được ưu tiên chứa từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. “Heteroaryl” có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế, có thể là giống hoặc khác nhau, như được định nghĩa ở đây. Tiền tố aza, oxa hoặc thia đứng trước tên gốc heteroaryl có nghĩa là lần lượt ít nhất một nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh có mặt làm nguyên tử vòng. Nguyên tử nitơ của heteroaryl có thể tùy ý được oxy hoá thành N-oxit tương ứng mà không nằm ngoài định nghĩa về heteroaryl. “Heteroaryl” cũng có thể bao gồm heteroaryl, như đã định nghĩa ở trên, được ngưng tụ với aryl như đã định nghĩa ở trên. Các ví dụ không giới hạn về heteroaryl thích hợp bao gồm pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl (có thể luân phiên được đề cập đến là thiophenyl), pyrimidinyl, pyridon (bao gồm pyridon được thế ở N), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyreryl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl,

pyrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinoliny, benzoazaindoly, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl và các dạng tương tự. Thuật ngữ “heteroaryl” cũng chỉ gốc heteroaryl no một phần, chẳng hạn như tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl và các dạng tương tự. Thuật ngữ “heteroaryl một vòng” chỉ dạng một vòng của heteroaryl như đã mô tả ở trên và bao gồm nhóm heteroaryl một vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử vòng khác loại, nguyên tử vòng khác loại này độc lập được chọn từ N, O, và S, và oxit của chúng. Điểm gắn vào gốc mạch chính là gắn vào cacbon vòng hoặc nguyên tử vòng khác loại dùng được bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về gốc heteroaryl một vòng bao gồm pyridyl (hoặc pyridinyl), pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridonyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrolyl, triazolyl, thiadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-thiadiazolyl), imidazolyl, và triazinyl (ví dụ, 1,2,4-triazinyl), và oxit của chúng.

“Xycloalkyl” có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc đa vòng không thơm chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, có thể là giống hoặc khác nhau, như được mô tả ở đây. Xycloalkyl một vòng chỉ dạng một vòng của gốc xycloalkyl được mô tả ở đây. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl một vòng thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và các dạng tương tự. Các ví dụ không giới hạn về xycloalkyl đa vòng bao gồm [1.1.1]-bixyclopentan, 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl và các dạng tương tự.

“Xycloalkenyl” có nghĩa là hệ vòng một vòng hoặc đa vòng không thơm chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 4 đến 6 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Vòng xycloalkenyl được ưu tiên chứa từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Thuật ngữ “xycloalkenyl một vòng” chỉ dạng một vòng của nhóm xycloalkenyl được mô tả ở đây và bao gồm nhóm xycloalkyl một vòng có từ 3 đến 7 cạnh không thơm chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ không giới hạn bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclohepta-1,3-dienyl, và các dạng tương tự. Ví dụ không giới hạn về xycloalkenyl đa vòng thích hợp là norbornylenyl.

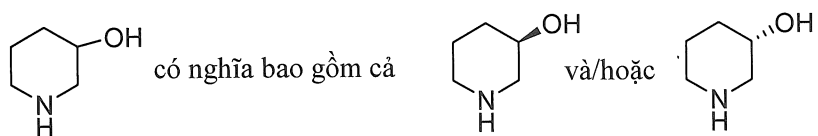
Nhóm bất kỳ trong số các nhóm chức đã nêu bất kỳ có thể không được thế hoặc được thế như được mô tả ở đây. Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử chỉ định được thay thế bằng lựa chọn từ nhóm được nêu, với điều kiện là

hoá trị bình thường của nguyên tử chỉ định trong các trường hợp tại thời điểm không được vượt quá mức, và sự thay thế này sẽ tạo ra hợp chất bền. Tổ hợp của phần tử thế và/hoặc thành phần biến đổi chỉ được cho phép nếu tổ hợp này tạo ra hợp chất bền. “Hợp chất bền” hoặc “cấu trúc bền” có nghĩa là hợp chất đủ mạnh để có thể phân lập với mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và có thể phối chế thành chất điều trị hiệu lực.

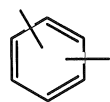
Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là sự thế tùy ý bằng nhóm, gốc hoặc phần gốc quy định.

Khi thành phần biến đổi xuất hiện nhiều hơn một lần trong nhóm, ví dụ, R^6 trong $-N(R^6)_2$, hoặc thành phần biến đổi xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu trúc được thể hiện ở đây, thì các thành phần biến đổi này có thể là giống hoặc khác nhau.

Đoạn thẳng —, là liên kết thường biểu thị hỗn hợp của, hoặc một trong các, chất đồng phân có thể có, ví dụ, bao gồm hoá học lập thể (R) và (S). Ví dụ:

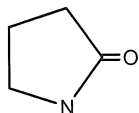


Đoạn thẳng lượn sóng ~~~, như được sử dụng ở đây, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của hợp chất. Các đoạn thẳng được vẽ đi vào hệ vòng, chẳng hạn như:



, biểu thị rằng đoạn thẳng (liên kết) được nêu có thể được gắn vào nguyên tử nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon vòng có thể thế được.

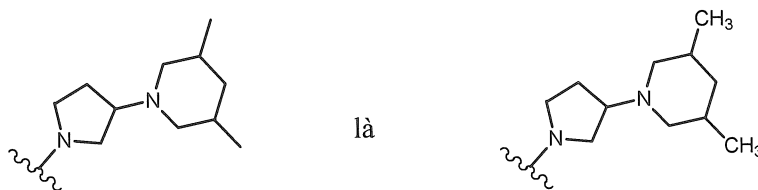
“Oxo” có nghĩa là nguyên tử oxy được liên kết đôi với cacbon vòng trong xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, heteroxyclylenyl, hoặc các vòng khác như được mô tả ở đây, chẳng hạn như



Trong bản mô tả, trong đó có nhiều nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh trong hệ vòng, không thể có oxy và/hoặc lưu huỳnh liên kế trong hệ vòng này.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, liên kết được vẽ từ nguyên tử cụ thể, trong đó không mô tả gốc nào ở đầu tận cùng của liên kết này, biểu thị rằng nhóm methyl được

liên kết với nguyên tử qua liên kết này, trừ khi được quy định khác. Ví dụ:



Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế, và/hoặc chế phẩm chứa hợp chất này, có mặt ở dạng đã phân lập và/hoặc đã tinh chế. Thuật ngữ “đã tinh chế”, “ở dạng đã tinh chế” hoặc “ở dạng đã phân lập và đã tinh chế” đối với một hợp chất chỉ trạng thái vật lý của hợp chất này sau khi được phân lập từ quy trình tổng hợp (ví dụ, từ hỗn hợp phản ứng), hoặc nguồn tự nhiên hoặc tổ hợp của chúng. Bởi vậy, thuật ngữ “đã tinh chế”, “ở dạng đã tinh chế” hoặc “ở dạng đã phân lập và đã tinh chế” đối với hợp chất chỉ trạng thái vật lý của hợp chất này (hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến này) sau khi thu được từ quy trình tinh chế hoặc các quy trình được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ, kỹ thuật sắc ký, tái kết tinh và các kỹ thuật tương tự), có đủ độ tinh khiết sao cho thích hợp để sử dụng *in vivo* hoặc sử dụng trong y tế và/hoặc có thể mô tả được bằng các kỹ thuật phân tích tiêu chuẩn được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Khi nhóm chức trong hợp chất được định nghĩa là “được bảo vệ”, có nghĩa là nhóm này ở dạng biến đổi nhằm loại trừ các phản ứng phụ không mong muốn ở vị trí được bảo vệ khi hợp chất này được cho phản ứng. Nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng như qua tham khảo các sách giáo khoa tiêu chuẩn, chẳng hạn như T. W. Greene et al., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra các trường hợp mà trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hoá thành tiền dược chất và/hoặc solvat theo một phương án khác của sáng chế. Nội dung thảo luận về tiền dược chất được đưa ra trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 của A.C.S. Symposium Series, và tài liệu *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là hợp chất (ví dụ, tiền chất của dược chất) được biến đổi *in vivo* để thu được hợp chất theo sáng chế hoặc muối được

dụng, hydrat hoặc solvat của hợp chất này. Sự biến đổi có thể xảy ra nhờ nhiều cơ chế khác nhau (ví dụ, nhờ quá trình chuyển hoá hoặc hoá học), chẳng hạn như qua quá trình thuỷ phân trong máu. Nội dung thảo luận về việc sử dụng tiền dược chất được đưa ra bởi tài liệu T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và tài liệu Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng không solvat cũng như dạng solvat với dung môi được dụng như nước, etanol, và các dạng tương tự, và dự kiến là sáng chế bao gồm cả dạng solvat và dạng không solvat khi hợp chất có mặt. “Solvat” có nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm nhiều mức độ liên kết ion và cộng hoá trị khác nhau, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat này sẽ có khả năng phân lập được, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được đưa vào mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. “Solvat” bao gồm cả solvat pha dung dịch và solvat phân lập được. Các ví dụ không giới hạn về solvat thích hợp bao gồm etanolat, metanolat, và các dạng tương tự. “Hydrat” là solvat trong đó phân tử dung môi là H₂O.

“Lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất hoặc lượng chế phẩm theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, hệ thống, động vật hoặc người, đang được nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ hành nghề khác tìm kiếm. Theo các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, lượng hữu hiệu có thể chỉ một chất đơn lẻ hoặc toàn bộ tổ hợp, trong đó lượng của tất cả các chất được dùng cùng có hiệu quả. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất thành phần của tổ hợp có thể có mặt đơn lẻ với lượng nhỏ hơn lượng cần thiết để có hiệu quả khi được dùng riêng lẻ, như được mô tả thêm dưới đây. “Lượng hữu hiệu điều trị” có thể thay đổi tùy thuộc vào, không kể trường hợp khác, hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, và độ tuổi, cân nặng, v.v., của đối tượng cần điều trị.

Thuật ngữ “sự điều trị” hoặc “điều trị” có nghĩa là dùng hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, và bao gồm (1) bước ức chế hoặc cải thiện bệnh và/hoặc triệu chứng y học của bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng này, ví dụ, động vật, người hoặc bệnh nhân hoặc đối tượng khác đang có hoặc biểu hiện bệnh hoặc triệu chứng y học của bệnh

hoặc rối loạn. Thuật ngữ “sự phòng ngừa” hoặc “sự phòng bệnh” có nghĩa là dùng hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, và bao gồm (1) bước ức chế hoặc cải thiện bệnh và/hoặc triệu chứng y học của bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng này, ví dụ, động vật, người hoặc bệnh nhân hoặc đối tượng khác trước cơn bệnh hoặc biểu hiện của bệnh hoặc triệu chứng y học của bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ “kiểm soát” bao gồm phòng ngừa, điều trị, diệt trừ, cải thiện, hoặc theo cách khác là làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn hoặc triệu chứng hoặc các triệu chứng của chúng.

Hợp chất và chế phẩm theo sáng chế, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn đã đề cập, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của chúng, các phương pháp điều trị và phòng ngừa này cũng được mô tả làm các phương án bổ sung theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra các trường hợp mà trong đó hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối. Trong các trường hợp này, một phương án khác đề xuất muối được dụng của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “(các) muối”, như được dùng ở đây, mô tả chất bất kỳ sau đây: muối có tính axit được tạo ra với axit vô cơ và/hoặc axit hữu cơ, cũng như muối có tính bazơ được tạo ra với bazơ vô cơ và/hoặc bazơ hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế chứa cả gốc có tính bazơ, như, không bị giới hạn ở, pyridin hoặc imidazol, và gốc có tính axit, như, không bị giới hạn ở, axit carboxylic, ion lưỡng tính (“muối nội”) có thể được tạo ra và được bao hàm trong thuật ngữ “(các) muối” như được sử dụng ở đây. Muối được dụng (tức là không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý) được ưu tiên, mặc dù các muối khác cũng có khả năng hữu dụng. Muối của hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bằng cách cho hợp chất theo sáng chế phản ứng với lượng axit hoặc bazơ, như lượng tương đương, trong môi trường như môi trường mà muối kết tủa trong đó hoặc trong môi trường nước, sau đó là quá trình đông khô nhanh.

Muối cộng axit lấy ví dụ mà có thể hữu dụng bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphtalesulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, suxinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được biết đến là tosylat) và các dạng tương tự. Thêm vào đó, axit

thường được coi là thích hợp để tạo ra muối hữu dụng về mặt dược từ các hợp chất dược cơ bản được thảo luận, ví dụ, bởi tài liệu P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; và tài liệu The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên trang web của họ). Các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Muối có tính bazơ lấy ví dụ bao gồm muối amoni, muối của kim loại kiềm như muối natri, lithi, và kali, muối của kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, muối có bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như dicyclohexylamin, t-butyl amin, và muối có axit amin như arginin, lysin và các dạng tương tự. Nhóm chứa nitơ có tính bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Tất cả các muối axit và muối bazơ này được dự kiến là muối được dụng trong phạm vi của sáng chế và tất cả các muối axit và muối bazơ được coi là các phương án có khả năng hữu dụng thay thế cho dạng tự do của hợp chất tương ứng cho các mục đích của sáng chế.

Một phương án khác mà có thể hữu dụng bao gồm các este được dụng của hợp chất theo sáng chế. Các este này có thể bao gồm các nhóm sau đây: (1) este axit carboxylic thu được bằng cách este hoá nhóm hydroxy, trong đó phần gốc không phải cacbonyl của phần axit carboxylic của tập hợp nhóm este được chọn từ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh (ví dụ, axetyl, n-propyl, t-butyl, hoặc n-butyl), alkoxyalkyl (ví dụ, metoxymetyl), aralkyl (ví dụ, benzyl), aryloxyalkyl (ví dụ, phenoxymetyl), aryl (ví dụ, tùy ý được thế bằng, ví dụ, halogen, C₁₋₄alkyl, hoặc C₁₋₄alkoxy hoặc amino); (2) este sulfonat, như alkyl- hoặc aralkylsulfonfyl (ví dụ, metansulfonfyl); (3) este axit amin (ví dụ, L-valyl hoặc L-isoleuxyl); (4) este phosphonat và (5) este monophosphat, diphosphat hoặc triphosphat. Các este phosphat này có thể được este hoá thêm bằng, ví dụ, rượu C₁₋₂₀ hoặc dẫn xuất phản ứng của nó, hoặc bằng 2,3-di (C₆₋₂₄)axyl glyxerol.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng (bất đối xứng). Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức I. Các tâm không đối xứng có mặt trong hợp chất có Công thức I, có thể đều độc lập với nhau, có cấu hình (R) hoặc (S). Như đã nêu ở trên, khi các liên kết với cacbon không đối xứng được mô tả dưới dạng các đoạn thẳng trong các công thức cấu trúc theo sáng chế, hoặc khi tên hợp chất được nêu mà không có ký hiệu không đối xứng (R) hoặc (S) đối với cacbon không đối xứng, thì có thể hiểu rằng cả hai cấu hình (R) và (S) của mỗi cacbon không đối xứng này, và bởi vậy là mỗi chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng không đối quang và hỗn hợp của chúng, được bao gồm trong Công thức hoặc theo tên gọi.

Trong trường hợp có thể có nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau của hợp chất theo sáng chế, một phương án khác đề xuất hỗn hợp đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ của hợp chất theo sáng chế. Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang đơn lẻ của hỗn hợp này trên cơ sở chênh lệch về tính chất hoá lý của chúng bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn như bằng kỹ thuật sắc ký và/hoặc kỹ thuật kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hoá hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất quay quang thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc axit clorua Mosher), tách chất đồng phân không đối quang và chuyển hoá (ví dụ, thuỷ phân) chất đồng phân không đối quang đơn lẻ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và các dạng tương tự) của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối, solvat, este và tiền dược chất của hợp chất này cũng như muối, solvat và este của tiền dược chất này), như các hợp chất có thể tồn tại nhờ các cacbon không đối xứng ở nhiều phân tử thể khác nhau, bao gồm dạng đồng phân đối ảnh (có thể tồn tại ngay cả khi không có mặt các cacbon không đối xứng), dạng đồng phân quay, chất đồng phân atropisome, và dạng đồng phân không đối quang, được đề xuất làm các phương án của sáng chế trong phạm vi của sáng chế. (Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế đưa vào liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, thì cả dạng cis và trans, cũng như hỗn hợp, được bao gồm trong phạm vi của

sáng chế. Ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của hợp chất cũng được bao gồm trong sáng chế.)

Chất đồng phân lập thể đơn lẻ của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, gần như không chứa các chất đồng phân khác, hoặc có thể được phối trộn, ví dụ, thành raxemat hoặc với tất cả các chất đồng phân lập thể khác, hoặc các chất đồng phân lập thể được chọn khác. Tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được định nghĩa bởi IUPAC 1974 Recommendations. Việc sử dụng các thuật ngữ “muối”, “solvat”, “este”, “tiền dược chất” và các dạng tương tự, được dự kiến là áp dụng như nhau cho muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay, chất hỗn biến, raxemat hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế.

Một phương án khác mà có thể hữu dụng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. Hợp chất này là giống với các hợp chất được nêu ở đây, nhưng khác ở chỗ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về đồng vị có thể đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl .

Trong hợp chất theo sáng chế, các nguyên tử có thể biểu hiện sự giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo ở một đồng vị cụ thể có cùng một số nguyên tử, nhưng nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối được tìm thấy chủ yếu trong tự nhiên. Sáng chế nhằm bao gồm tất cả các biến đổi đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H). Proti là đồng vị hydro chiếm ưu thế được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu thêm đơteri có thể thu được các lợi ích điều trị nhất định, như kéo dài thời gian bán thải *in vivo* hoặc giảm bớt yêu cầu về liều, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu dụng làm tiêu chuẩn để mô tả mẫu sinh học. Các hợp chất đã làm giàu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm thái quá bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ ở đây, sử dụng chất phản ứng đã làm giàu đồng vị thích hợp.

Dạng đa hình của hợp chất theo sáng chế, và của muối, solvat, este và tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế, dự kiến được bao gồm trong sáng chế.

Chế phẩm và phương pháp dùng

Một phương án khác đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, và chất mang được dụng.

Liều đại diện nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày của hợp chất theo sáng chế. Liều được ưu tiên nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 10 mg/kg thể trọng/ngày của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Thuật ngữ “dược phẩm” cũng được dự kiến là bao hàm cả chế phẩm gộp và đơn vị liều đơn lẻ chứa nhiều hơn một (ví dụ, hai) chất có dược tính, chẳng hạn như hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bổ sung được chọn từ danh sách các chất bổ sung được mô tả dưới đây, cùng với tá dược không có dược tính bất kỳ. Chế phẩm gộp và mỗi đơn vị liều đơn lẻ có thể chứa lượng cố định của “nhiều hơn một chất có dược tính” đã nêu. Chế phẩm gộp này là nguyên liệu chưa được tạo thành đơn vị liều đơn lẻ. Đơn vị liều minh họa là đơn vị liều dùng qua đường miệng như viên nén, viên tròn và các dạng tương tự. Tương tự, phương pháp điều trị bệnh nhân được mô tả ở đây bằng cách dùng dược phẩm theo sáng chế cũng được dự kiến là bao gồm bước dùng chế phẩm gộp và đơn vị liều đơn lẻ đã nêu.

Để bào chế dược phẩm từ hợp chất được mô tả bởi sáng chế, chất mang trợ, được dụng có thể là chất rắn hoặc chất lỏng. Các chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, hạt phân tán được, viên nang, viên nhộng và viên thuốc dạng đạn. Bột và viên nén có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 95 phần trăm thành phần hoạt chất. Chất mang rắn thích hợp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, magie cacbonat, magie stearat, bột talc, đường hoặc lactoza. Viên nén, bột, viên nhộng và viên nang có thể được sử dụng dưới dạng liều rắn thích hợp để dùng qua đường miệng. Các ví dụ về chất mang được dụng và phương pháp sản xuất dùng cho nhiều chế phẩm khác nhau có thể được tìm thấy trong tài liệu A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Chế phẩm dạng lỏng bao gồm, ví dụ, dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương. Các ví dụ về các nguyên liệu hữu dụng để tạo ra chế phẩm dạng lỏng bao gồm nước hoặc dung dịch nước-propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hoá, hoặc chất tạo ngọt và chất bảo quản cho dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng lỏng cũng có thể bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch để dùng qua mũi.

Các chế phẩm sol khí thích hợp để hít vào có thể bao gồm dung dịch và chất rắn ở dạng bột, có thể ở dạng tổ hợp với chất mang được dùng, như khí nén trợ, ví dụ, nitơ.

Sáng chế cũng bao gồm chế phẩm dạng rắn dự kiến là được chuyển hoá, trong khoảng thời gian ngắn trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá. Dạng chất lỏng này bao gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể phân phối được qua da. Chế phẩm dùng qua da có thể có dạng dung dịch lỏng, kem, kem dưỡng, sol khí và/hoặc nhũ tương, và có thể được bao gồm trong miếng dán qua da thuộc loại chất nền hoặc túi chứa như thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật nhằm mục đích này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối dưới da.

Tốt hơn nếu hợp chất được dùng qua đường miệng.

Tốt hơn nếu được phẩm có dạng liều đơn vị. Ở dạng này, chế phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị có kích thước thích hợp chứa các lượng thành phần hoạt tính thích hợp, ví dụ, lượng hữu hiệu để đạt được mục đích mong muốn.

Lượng hoạt chất trong liều đơn vị của chế phẩm có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg đến khoảng 100 mg trên mỗi kg thể trọng của động vật có vú, tốt hơn là từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 10 mg trên mỗi kg. Liều thực tế được dùng có thể được thay đổi tùy theo yêu cầu của bệnh nhân và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị. Việc xác định phác đồ liều thích hợp đối với tình huống cụ thể là nằm trong phạm vi lĩnh vực kỹ thuật. Để cho thuận tiện, tổng liều hàng ngày có thể được chia ra và dùng từng phần trong ngày như được yêu cầu.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, như đã thảo luận chi tiết hơn dưới đây. Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất

chế phẩm chứa: (i) hợp chất theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này; (ii) một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, không phải là hợp chất theo sáng chế; và (iii) chất mang dược dụng, trong đó lượng chất trong chế phẩm cùng có hiệu quả điều trị một trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh được thảo luận ở đây.

Ứng dụng của hợp chất theo sáng chế

Một phương án khác đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân (ví dụ, người bệnh hoặc động vật nghiên cứu) đối với bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến thụ thể mGluR2. Phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này), cho bệnh nhân cần điều trị, nhằm điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến thụ thể mGluR2.

Một phương án khác mô tả ứng dụng của hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến thụ thể mGluR2, bằng cách dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, cho bệnh nhân cần điều trị. Một phương án khác mô tả ứng dụng của hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến thụ thể mGluR2, bằng cách dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, cho bệnh nhân cần điều trị. Các ví dụ về bệnh và rối loạn này được mô tả ở đây.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC), và (ID) như đã mô tả ở trên, hoặc theo phương án bất kỳ trong số nhiều phương án khác nhau được mô tả ở đây, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, hoặc chế phẩm dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 2-5, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 2-3A hoặc muối dược dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã

nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 2-3B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 3-1A hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 3-1B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 3-7A hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng theo phương pháp đã nêu hoặc ứng dụng đã nêu bao gồm hợp chất của Ví dụ 3-7B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn thoái hoá thần kinh gây tác động đến nhận thức, phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này, cho đối tượng cần điều trị. Bệnh hoặc rối loạn gây tác động đến nhận thức này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức, nhận thức liên quan đến bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc, bao gồm bệnh trầm cảm và chứng lo lắng, rối loạn đường tiêu hoá, rối loạn cơn đau và rối loạn giấc ngủ, và các bệnh khác như được mô tả ở đây.

Các ví dụ bổ sung về rối loạn cơn đau bao gồm chứng đau cấp tính, chứng đau do viêm và chứng đau bệnh thần kinh. Chứng đau do bệnh thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng đau thần kinh sau Zona, tổn thương thần kinh, “chứng đau mạn tính”, ví dụ, chứng đau âm hộ mạn tính (vulvodinia), chứng đau chi ảo (phantom limb pain), tổn thương nhổ rễ (root avulsion), bệnh thần kinh do đái tháo đường gây đau, bệnh một dây thần kinh chấn thương gây đau, bệnh đa dây thần kinh gây đau. Các ví dụ bổ sung về rối loạn cơn đau bao gồm hội chứng đau trung ương (có nguy cơ gây ra bởi gần như tổn thương bất kỳ ở cấp độ bất kỳ của hệ thần kinh); hội chứng đau hậu phẫu (ví dụ, hội chứng sau cắt bỏ tuyến vú, hội chứng hậu mở ngực, chứng đau móm cụt); chứng đau xương và khớp (viêm xương khớp), chứng đau di chuyển lặp lại, chứng đau răng, chứng đau do ung thư, chứng đau cơ mạc (tổn thương cơ, chứng đau xơ cơ); chứng đau quanh khoảng thời gian giải phẫu (phẫu thuật chung, phụ khoa), đau mạn tính, chứng

đau kinh, cũng như chứng đau liên quan đến chứng đau thắt, và chứng đau do viêm có các nguồn gốc khác nhau (ví dụ, viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh thấp khớp, viêm bao gân và bệnh gút), đau đầu, đau nửa đầu và đau đầu cụm, chứng đau đầu, chứng tăng cảm đau nguyên phát, chứng tăng cảm đau thứ phát, chứng loạn cảm đau nguyên phát, chứng loạn cảm đau thứ phát, hoặc các chứng đau khác gây ra bằng cách gây nhạy cảm trung ương.

Các ví dụ bổ sung về rối loạn nhận thức bao gồm chứng suy giảm nhận thức nhẹ. Các tình trạng bệnh khác có thể được điều trị bằng hợp chất và chế phẩm theo sáng chế bao gồm bệnh Parkinson, tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh suyễn, bệnh tiểu không tự chủ, tăng nhãn áp, hiện tượng thể ba 21 (hội chứng Down), bệnh mạch máu não dạng tinh bột, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hoá, xuất huyết não di truyền với thoái hoá dạng tinh bột thuộc loại Hà Lan (HCHWA-D), bệnh Creutzfeld-Jakob, rối loạn prion, xơ cứng cột bên teo cơ, liệt trên nhân tuần tiến, chấn thương đầu, đột quỵ, viêm tủy, viêm cơ thể vùi, các bệnh thoái hoá dạng tinh bột ngoại vi khác, bệnh tiểu đường, bệnh tự kỷ và bệnh vữa xơ động mạch.

Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer, rối loạn nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cơn đau và rối loạn giấc ngủ. Ví dụ, hợp chất này có thể hữu dụng trong việc phòng ngừa bệnh sa sút trí tuệ thuộc loại bệnh Alzheimer, cũng như điều trị bệnh sa sút trí tuệ thuộc loại bệnh Alzheimer trong giai đoạn đầu, giai đoạn giữa hoặc giai đoạn cuối.

Tình trạng bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn có nguy cơ mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh hoặc bệnh sau: bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng loạn tâm thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (hoang tưởng, vô tổ chức, mất chức năng hoặc không biệt hoá), rối loạn dạng tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn, rối loạn tâm thần chia sẻ, rối loạn tâm thần do tình trạng y tế chung và chứng rối loạn tâm thần gây ra bởi chất hoá học hoặc thuốc (phenxyclidin, ketanin và các thuốc gây mê phân ly khác, amphetamin và các chất kích thích tâm thần khác và cocain), chứng loạn tâm thần liên quan đến rối loạn cảm xúc, chứng loạn tâm thần phản ứng ngắn, chứng loạn tâm thần phân liệt cảm xúc, rối loạn “phổ bệnh tâm thần phân liệt” như dạng tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tính cách tâm thần phân liệt, hoặc ốm liên quan đến chứng loạn tâm thần (như bệnh trầm cảm trầm trọng, rối loạn hưng trầm cảm (lưỡng cực), bệnh

Alzheimer và hội chứng căng thẳng hậu chấn thương), bao gồm cả các triệu chứng dương tính và âm tính của bệnh tâm thần phân liệt và các bệnh loạn thần khác; rối loạn nhận thức bao gồm bệnh sa sút trí tuệ (liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa dạng, chấn thương, vấn đề tim mạch hoặc đột quỵ, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jacob, bệnh thiếu oxy chu sinh, các tình trạng y tế chung khác hoặc lạm dụng hoá chất); mê sảng, rối loạn mất trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức do tuổi tác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng loạn tâm thần bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất (hoặc chế phẩm cung cấp hợp chất) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này cho bệnh nhân cần điều trị.

Tình trạng bệnh hoặc rối loạn giấc ngủ có nguy cơ mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm việc tăng cường chất lượng giấc ngủ; cải thiện chất lượng giấc ngủ; tăng khả năng duy trì giấc ngủ; tăng giá trị tính được từ thời gian đối tượng ngủ chia cho thời gian đối tượng này cố gắng ngủ; giảm thời gian chậm đi vào giấc ngủ hoặc bắt đầu ngủ (thời gian cần để rơi vào giấc ngủ); giảm khó khăn để đi vào giấc ngủ; tăng tính liên tục của giấc ngủ; giảm số lần thức giấc khi ngủ; giảm sự tỉnh thức về đêm; giảm thời gian thức sau khi bắt đầu ngủ; tăng tổng thời gian ngủ; giảm phân đoạn giấc ngủ; thay đổi việc tính thời gian, tần số hoặc thời gian của giấc ngủ REM; thay đổi việc tính thời gian, tần số hoặc thời gian của giấc ngủ sóng chậm (tức là các giai đoạn 3 hoặc 4); tăng lượng và tỷ lệ phần trăm của giai đoạn 2 của giấc ngủ; tăng cường giấc ngủ sóng chậm; tăng cường hoạt động EEG-delta trong khi ngủ; tăng sự tỉnh táo ban ngày; giảm buồn ngủ ban ngày; điều trị hoặc giảm buồn ngủ ban ngày quá mức; chứng mất ngủ; chứng ngủ nhiều; chứng ngủ rũ; chứng ngủ gián đoạn; chứng ngưng thở trong khi ngủ; chứng thao thức; chứng giật cơ ban đêm; gián đoạn giấc ngủ REM; mất ngủ do thay đổi múi giờ; gián đoạn giấc ngủ ở người làm việc theo ca; chứng khó ngủ; ác mộng; chứng mất ngủ do bệnh trầm cảm, rối loạn cảm xúc/tâm trạng, cũng như mộng du và đái dầm, và rối loạn giấc ngủ theo tuổi; hành vi kích động khi mặt trời lặn ở bệnh Alzheimer; tình trạng bệnh do nhịp ngày đêm hằng ngày cũng như rối loạn tinh thần và thể chất do di chuyển qua các múi giờ và có lịch làm việc theo ca quay vòng; tình trạng bệnh do thuốc gây ra tác dụng phụ là làm giảm giấc ngủ REM; hội chứng được biểu hiện bởi giấc ngủ không phục hồi và đau cơ hoặc chứng ngưng thở trong khi ngủ do rối loạn hô hấp khi

ngủ; và tình trạng do chất lượng giấc ngủ bị giảm.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa loạn vận động. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm khả năng kháng và/hoặc phụ thuộc đối với điều trị cơn đau bằng opioid, và để điều trị hội chứng cai, ví dụ, rượu, opioid, và cocain.

Đối tượng hoặc bệnh nhân mà dùng hợp chất theo sáng chế thường là con người, nam hoặc nữ, mà mong muốn ức chế thụ thể mGluR2 ở người này, nhưng cũng có thể bao gồm các động vật có vú khác như đã liệt kê ở trên, bao gồm chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, gia súc, ngựa, cừu, thỏ, khỉ, tinh tinh hoặc các loài vượn hoặc động vật linh trưởng khác, trong đó mong muốn điều trị các rối loạn đã ghi nhận ở trên, hoặc nghiên cứu về mGluR2.

Một phương án khác đề xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều biến biến cấu âm đối với thụ thể mGluR2, và/hoặc để điều trị bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được liệt kê ở trên cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị này, chứa hợp chất (hoặc chế phẩm chứa hợp chất) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, và chất mang được dụng.

Một phương án khác đề xuất phương pháp sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều biến biến cấu âm đối với thụ thể mGluR2, và/hoặc điều trị một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh đã liệt kê ở trên, bao gồm bước kết hợp hợp chất (hoặc chế phẩm chứa hợp chất) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, với chất mang được dụng.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất theo sáng chế có công dụng điều trị, trong đó mong muốn tổ hợp của các thuốc này, ví dụ, trong đó tổ hợp này là an toàn hơn hoặc có hiệu quả hơn từng thuốc riêng lẻ. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác mà điều trị, phòng ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc giảm nguy cơ gây tác dụng phụ hoặc có độc tố của hợp chất theo sáng chế. Các thuốc khác này có thể được dùng theo con đường và lượng thường sử dụng, một cách đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất theo sáng chế. Theo đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt

chất khác, ngoài hợp chất theo sáng chế. Tổ hợp này có thể tùy ý được dùng làm một phần của sản phẩm kết hợp dạng liều đơn vị, hoặc làm kit hoặc quy trình điều trị trong đó một hoặc nhiều được chất bổ sung được dùng làm dạng liều riêng biệt như một phần của phác đồ điều trị. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC), và (ID) như được mô tả ở đây, hoặc theo một phương án trong số nhiều phương án khác nhau được mô tả ở đây, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất theo các ví dụ, ví dụ, như đã nêu dưới dạng hợp chất ví dụ theo sáng chế. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 2-5 hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 2-3A hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 2-3B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 3-1A hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 3-1B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 3-7A hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong tổ hợp này chứa hợp chất của Ví dụ 3-7B hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chế phẩm được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil và rivastigmin, chất chủ vận NMDA như memantin, chất điều biến thụ thể muscarin, chất điều biến thụ thể AMPA, chất điều biến thụ thể mGluR3, chất điều biến thụ thể nicotinic alpha-7 và alpha-4-beta 2, chất điều biến thụ thể 5-HT6 và 5-HT4, chất điều biến của phosphodiesteraza (PDE), chất chủ vận thụ thể alpha 2c, histon deaxetylaza, và liệu pháp chống oxy hoá.

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các liệu pháp có thể làm thay đổi hoặc biến đổi quá trình diễn biến bệnh, bao gồm liệu pháp điều biến beta-amyloid như chất ức chế BACE, kháng thể BACE, chất điều biến gamma-secretase, chất điều biến tau và/hoặc phosphor-tau, và liệu pháp sinh học điều biến các mảng do rối loạn thần kinh bao gồm kháng thể, RNAi, miRNA, và liệu pháp tế bào. Chất ức chế BACE thích hợp bao gồm nhưng không bị giới hạn ở verubecestat (Merck & Co., Inc.), AZD2392 (Eli Lilly & Co./Astra Zeneca), CTS-21166 (CoMentis), E2609 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.), và BAN2401 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.).

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với levodopa (có hoặc không có mặt chất ức chế decarboxylaza ngoài não chọn lọc như carbidopa hoặc benserazid), các chất kháng cholin như biperiden (tuỳ ý dưới dạng hydroclorua hoặc muối lactat của chúng) và trihexyphenidyl (benzhexol) hydroclorua, chất ức chế COMT như entacapone, chất ức chế MOA-B, chất chống oxy hoá, chất chủ vận thụ thể A2a adenosin, chất chủ vận cholin, chất đối vận thụ thể NMDA, chất đối vận thụ thể serotonin và chất chủ vận thụ thể dopamin như alantemol, bromocriptin, fenoldopam, lisurid, naxagolid, pergolid hoặc pramipexol. Rõ ràng là chất chủ vận dopamin có thể có dạng muối được dùng, ví dụ, alantemol hydrobromua, bromocriptin mesylat, fenoldopam mesylat, naxagolid hydroclorua và pergolid mesylat.

Các ví dụ bổ sung về tổ hợp của hợp chất bao gồm tổ hợp với chất để điều trị cơn đau, ví dụ, tác nhân kháng viêm không phải steroid, như aspirin, diclofenac, duflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac và tolmetin; chất ức chế COX-2, như celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 và 644784; chất chủ vận CB-2, như 842166 và SAB378; chất đối vận VR-1, như AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 và A425619; chất đối vận thụ thể bradykinin B₁, như SSR240612 và NVPSAA164; chất đối vận và chất phong bế kênh natri, như VX409 và SPI860; chất ức chế nitric oxide synthase (NOS) (bao gồm chất ức chế iNOS và nNOS), như SD6010 và 274150; chất đối vận vị trí glyxin, bao gồm lacosamin; chất chủ vận neuron nicotin, như ABT 894; chất chủ vận NMDA, như AZD4282; chất mở kênh kali; chất đối vận thụ thể AMPA/kainat; chất phong bế kênh canxi, như ziconotide và NMED160; chất điều biến IO thụ thể GABA-A (ví dụ, chất chủ vận thụ thể GABA-A); chất ức chế metalloprotease nền (MMP); chất

tan huyết khối; chất giảm đau opioid như codein, fentanyl, hydromorphon, levorphanol, meperidin, methadon, morphin, oxycodon, oxymorphon, pentazoxin, propoxyphen; yếu tố ức chế neutrophil (NIF); pramipexol, ropinirol; các chất kháng cholin; amantadin; chất ức chế monoamin oxidaza B15 (“MAO-B”); chất đối vận hoặc chất chủ vận thụ thể 5HT; chất đối vận mGlu5, như AZD9272; chất chủ vận alpha, như AGNXX/YY; chất chủ vận noron nicotin, như ABT894; chất đối vận hoặc chất chủ vận thụ thể NMDA, như AZD4282; chất đối vận NK1; chất đối vận tái hấp thụ serotonin chọn lọc (“SSRI”) và/hoặc chất đối vận tái hấp thụ serotonin và norepinephrin chọn lọc (“SSNRI”), như duloxetine; thuốc chống trầm cảm ba vòng, chất điều biến norepinephrin; lithi; valproat; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan và sumatriptan.

Theo một phương án khác, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hợp chất hữu dụng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc tăng cường chất lượng giấc ngủ và phòng ngừa và điều trị rối loạn giấc ngủ và nhiễu loạn giấc ngủ, bao gồm, ví dụ, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giảm lo âu, thuốc chống loạn thần, chất chống lo lắng, chất kháng histamin, benzodiazepin, barbiturat, xyclopyrrolon, chất đối vận orexin (như suvorexant), chất chủ vận orexin, chất đối vận alpha-1, chất chủ vận GABA, chất đối vận 5HT-2 bao gồm chất đối vận 5HT-2A và chất đối vận 5HT-2A/2C, chất đối vận histamin bao gồm chất đối vận histamin H3, chất đối vận đảo histamin H3, imidazopyridin, thuốc an thần phụ, chất chủ vận và đối vận melatonin, chất melaton, chất chủ vận và đối vận prokinetixin, pyrazolopyrimidin, chất đối vận kênh canxi loại T, triazolopyridin, và các dạng tương tự, hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cùng với các phương pháp vật lý như liệu pháp nhẹ hoặc kích điện.

Khi dùng liệu pháp kết hợp cho bệnh nhân cần dùng liệu pháp này, chất điều trị trong tổ hợp, hoặc được phẩm hoặc chế phẩm chứa chất điều trị này, có thể được dùng theo trình tự bất kỳ, chẳng hạn như tuần tự, đồng thời, cùng nhau, cùng lúc và tương tự.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng trong thời gian khi (các) chất điều trị bổ sung thể hiện hiệu quả phòng bệnh hoặc điều trị, hoặc ngược lại.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung được dùng theo liều thường được sử dụng khi các chất này được sử dụng làm liệu pháp đơn để điều trị rối loạn.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung

được dùng theo liều thấp hơn liều thường được sử dụng khi các chất này được sử dụng làm liệu pháp đơn để điều trị rối loạn.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung có mặt trong cùng một chế phẩm, thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung có thể hoạt động theo cách bổ sung hoặc hiệp đồng. Tổ hợp hiệp đồng có thể cho phép sử dụng liều thấp hơn của một hoặc nhiều chất và/hoặc sử dụng một hoặc nhiều chất của liệu pháp kết hợp ít thường xuyên hơn. Liều thấp hơn hoặc sử dụng ít thường xuyên hơn một hoặc nhiều chất có thể giảm độc tố của liệu pháp mà không làm giảm hiệu lực của điều pháp.

Liều và phác đồ liều của (các) chất điều trị bổ sung được sử dụng trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể được xác định bởi bác sĩ lâm sàng điều trị, xem xét liều và phác đồ liều đã phê duyệt trong hướng dẫn sử dụng; độ tuổi, giới tính và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân; và loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh nhiễm virus hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan.

Một phương án khác đề xuất kit bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất (hoặc chế phẩm chứa hợp chất) theo sáng chế, hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dùng của hợp chất này hoặc chất đồng phân lập thể này, tùy ý cùng ít nhất một chất điều trị bổ sung đã liệt kê ở trên, và chất mang, chất dẫn thuốc hoặc chất pha loãng được dùng.

Khi dùng liệu pháp kết hợp cho bệnh nhân cần dùng liệu pháp này, chất điều trị trong tổ hợp, hoặc được phẩm hoặc chế phẩm chứa chất điều trị này, có thể được dùng theo trình tự bất kỳ, chẳng hạn như tuần tự, đồng thời, cùng nhau, cùng lúc và tương tự.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng trong thời gian khi (các) chất điều trị bổ sung thể hiện hiệu quả phòng bệnh hoặc điều trị, hoặc ngược lại.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị bổ sung có mặt trong cùng một chế phẩm, thích hợp để dùng qua đường miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thông thường, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều quy trình khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và bằng

các quy trình đã biết tương tự. Sáng chế được bộc lộ ở đây được lấy ví dụ bằng các ví dụ điều chế và ví dụ sau đây mà không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các con đường cơ chế thay thế và các cấu trúc tương tự sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Bác sĩ hành nghề không bị giới hạn ở các phương pháp này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng một con đường sẽ được tối ưu hoá tùy thuộc vào lựa chọn về phần tử thế phụ. Thêm vào đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng trong một số trường hợp, trình tự các bước phải được kiểm soát để tránh sự không tương thích giữa các nhóm chức.

Hợp chất đã điều chế có thể được phân tích về thành phần và độ tinh khiết cũng như được đặc trưng bởi các kỹ thuật phân tích tiêu chuẩn, chẳng hạn như kỹ thuật phân tích nguyên tố, NMR, kỹ thuật đo phổ khối và kỹ thuật phổ IR.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng chất phản ứng và dung môi được sử dụng trong thực tế có thể được chọn từ một số chất phản ứng và dung môi đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật là các đương lượng có hiệu quả. Bởi vậy, khi dung môi hoặc chất phản ứng cụ thể được đề cập, nó chỉ nhằm làm ví dụ minh họa về điều kiện mong muốn đối với sơ đồ phản ứng cụ thể hoặc đối với bước điều chế được mô tả dưới đây.

Trong trường hợp thể hiện dữ liệu NMR, phổ ^1H thu được trên thiết bị Varian 400, AVANCE III 400 hoặc Varian AS500, và dịch chuyển hoá học được báo cáo dưới dạng ppm với số lượng proton và độ bội được biểu thị trong ngoặc đơn. Trong trường hợp thể hiện dữ liệu LC/MS, các phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Waters Acquity UPLC (cột BEH C18, 1,0 x 50 mm, 1,7 μm , UV 254 nm, 2 phút MeCN/nước 10-99% + gradien TFA 0,05%, dương tính ESI) hoặc thiết bị Agilent 1200 hoặc Shimadzu dòng 20AB (với cột Xtimate C18, 2,1 x 30 mm, 3 μm , UV 220 hoặc 254 nm, 1,5 mL/4 L TFA trong nước (dung môi A) và 0,75 mL/4 L TFA trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải 10%-80% (dung môi B) trong hơn 0,9 phút và giữ ở 80% trong 0,6 phút với tốc độ chảy 1,2 mL/phút, dương tính ESI).

Các bước tách HPLC không đối xứng điều chế thường được tiến hành sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn bằng cách rửa giải cột không đối xứng như OJ-H, (4,6 x 250mm,

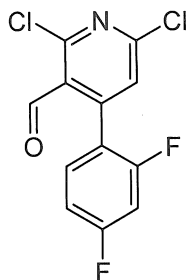
Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania) có pha động là isopropanol và CO₂ tới hạn.

Các thuật ngữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng xuyên suốt bản mô tả:

Ac = axetyl; aq = chứa nước; CO=cacbon monoxit; Me = metyl; Et = etyl; t-Bu: = tert-butyl; Ar: = aryl; Ph = phenyl; Bn = benzyl; EtOH = rượu etyl; IPA = rượu isopropyl; AIBN = Azobisisobutyronitril; ACN = axetonitril; AcOK = kali axetat; Boc = tert-butyloxycarbonyl; BOP:= benzotriazolyloxytris (dimethylamino) phosphoni hexaflophosphat; đã tính (hoặc tính) = đã tính; SFC không đối xứng = sắc ký lỏng siêu tới hạn trên cột không đối xứng; ClZn = clo kẽm; DAST = diethylaminosulfur triflorua; DCE = dicloetan; DCM = diclometan; DCM/i-PrOH = diclometan/iso-propanol; DEA = diethylamin; DIBAL-H = diisobutyl nhôm hydrua; DIPEA =N,N-diisopropyletylamin; DMA =dimethylaxetamid; DMEM = môi trường Eagle biến đổi Dulbecco (lượng glucoza cao); DMF:= dimethylformamid; DMFDMA = N,N-dimethylformamid dimethylaxetal; DMP = dess–martin periodinan; DMSO = dimethylsulfoxit; dppf = diphenylphosphorofenyl; FBS = huyết thanh thai bò; HATU = N, N, N', N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl) uroni hexaflophosphat; (HCHO)_n = paraformaldehyt; HMDS = hexametyldisilazan; HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; m-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; M = mol; m-CPBA (hoặc mCPBA) = axit meta-cloperoxybenzoic; MS = phép đo phổ khối; kết quả tính MS (ESI) = phép đo phổ khối (ion hoá phun điện); Ms = mesyl; NMO = N-metyl morpholin N-oxit; Pd(dtbpf)Cl₂ = 1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]diclo paladi(II); PMB = p-metoxymetyl; TLC điều chế = sắc ký lớp mỏng điều chế; rt = nhiệt độ phòng; SFC = sắc ký lỏng siêu tới hạn; TEA = triethylamin; TFA = axit trifloaxetic; THF = tetrahydrofuran; TPAP = tetra-n-propyl amoni perutenat.

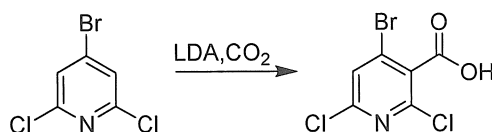
Các hợp chất trung gian sau được điều chế như được mô tả dưới đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Chất trung gian 2-1



2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)nicotinaldehyt

Bước 1: Axit 4-brom-2,6-diclonicotinic

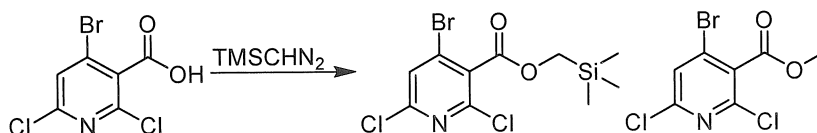


n-Butyllithi (38,8 mL, 97 mmol) được thêm nhỏ giọt vào diisopropylamin (14,91 mL, 106 mmol) trong THF (50 mL) ở -78°C . Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ và ở 0°C trong 0,5 giờ. Dung dịch thô lithi diisopropylamit màu vàng nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch khuấy và đã làm lạnh (-78°C) của 4-brom-2,6-diclopyridin (20 g, 88 mmol) trong THF (550 mL) được thêm nhỏ giọt dung dịch lithi diisopropylamit đã tạo trước trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, (đá khô) cacbon dioxit (50 g, 1136 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C và được khuấy trong 1 giờ. Nước Na_2CO_3 1 M (1 L) được thêm vào để dập phản ứng. Hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (1 L), dung dịch nước được axit hoá bằng dung dịch nước HCl 1M đến độ pH~4. Hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (2 x 1L). Các pha hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là [271,86], giá trị đã tìm được là [271,7].

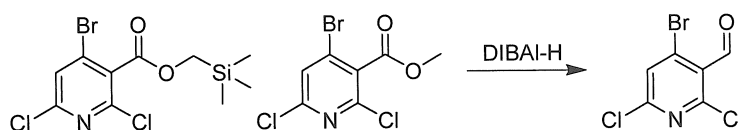
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 - 7,66 (m, 1H)

Bước 2: (Trimetylsilyl)metyl 4-brom-2,6-diclonicotinat và metyl 4-brom-2,6-diclonicotinat



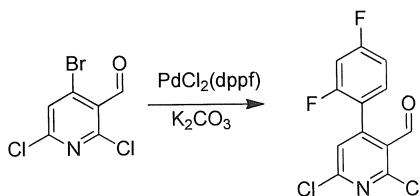
Dung dịch axit 4-brom-2,6-diclonicotinic (19,5 g, 72,0 mmol) trong THF (500 mL) được thêm nhỏ giọt (trimetylsilyl)diazometan (54,0 mL, 108 mmol) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng HCl (2M) (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 120 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 5%) để tạo ra hỗn hợp các sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₀H₁₃BrCl₂NO₂Si) [M+H]⁺ là 357,9, giá trị đã tìm được là 357,8. MS (ESI) đã tính cho (C₇H₅BrCl₂NO₂) [M+H]⁺ là 285,9, giá trị đã tìm được là 285,8.

Bước 3: 4-Brom-2,6-diclonicotinaldehyt



Dung dịch (trimetylsilyl)metyl 4-brom-2,6-diclonicotinat và metyl 4-brom-2,6-diclonicotinat (17 g, ~60 mmol) trong toluen (400 mL) được thêm nhỏ giọt DIBAL-H (65,6 mL, 65,6 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hoà (300 mL). Dung dịch nước HCl (2M, 150 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (2 x 500 mL), các phần hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 120 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 3%) để tạo ra sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10,36 (s, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 1H)

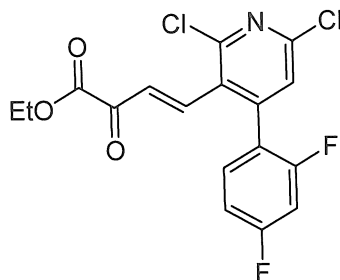
Bước 4: 2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)nicotinaldehyt



Hỗn hợp của axit (2,4-diflophenyl)boronic (4,52 g, 28,6 mmol), 4-brom-2,6-diclonicotinaldehyt (7,3 g, 28,6 mmol) và Na₂CO₃ (6,07 g, 57,3 mmol) trong 1,4-dioxan (120 mL) và nước (12 mL) được thêm PdCl₂(dppf) (1,0 g, 1,4 mmol) trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống 20°C, hỗn hợp này được đổ vào nước (500 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (2 x 500 mL), các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong

điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 80 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 3%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,01 (dt, $J=1,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H)

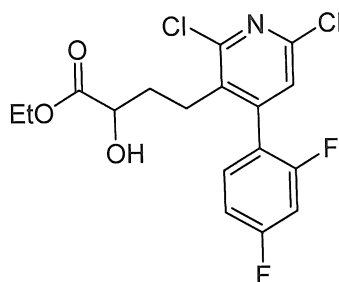
Chất trung gian 2-2



Etyl (E)-4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobut-3-enoat

Xem quy trình với Ví dụ 2-1A và 2-1B, Bước 1

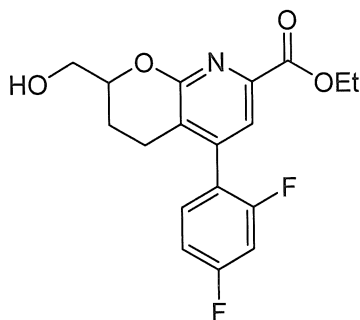
Chất trung gian 2-3



Etyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxybutanoat

Xem quy trình với Ví dụ 2-1A và 2-1B, Bước 2

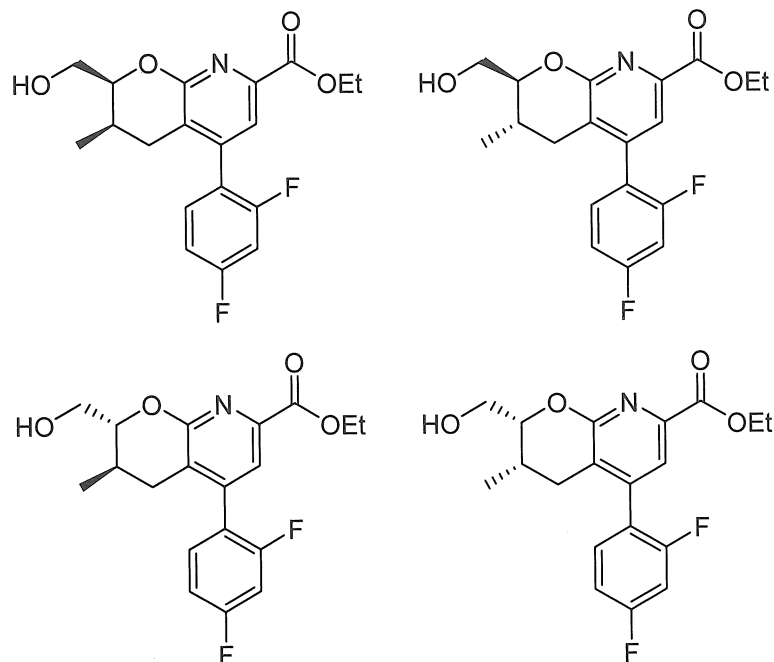
Chất trung gian 2-4



Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat

Xem quy trình với Ví dụ 2-1A và 2-1B, Bước 5

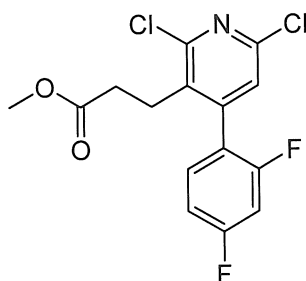
Các chất trung gian 2-5A, 2-5B, 2-5C và 2-5D



Etyl (2S,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (2S,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (2R,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và etyl (2R,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat

Xem quy trình với Ví dụ 2-2A, 2-2B, 2-2C và 2-2D, Bước 8

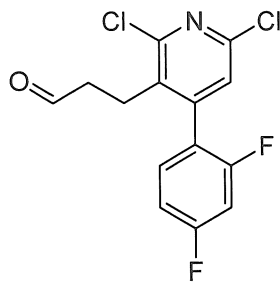
Chất trung gian 2-6



Metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat

Xem quy trình với Ví dụ 2-3A và 2-3B, Bước 3

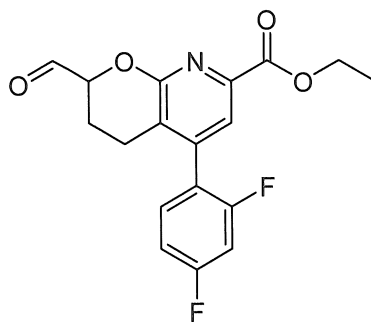
Chất trung gian 2-7



3-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanal

Xem quy trình với Ví dụ 2-3A và 2-3B, Bước 5

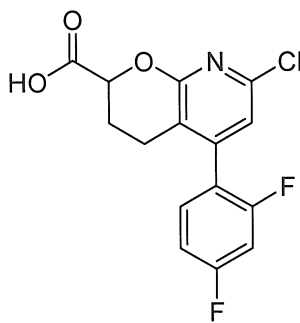
Chất trung gian 3-1



Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-formyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat

Xem quy trình với Ví dụ 3-7A và 3-7B, Bước 1

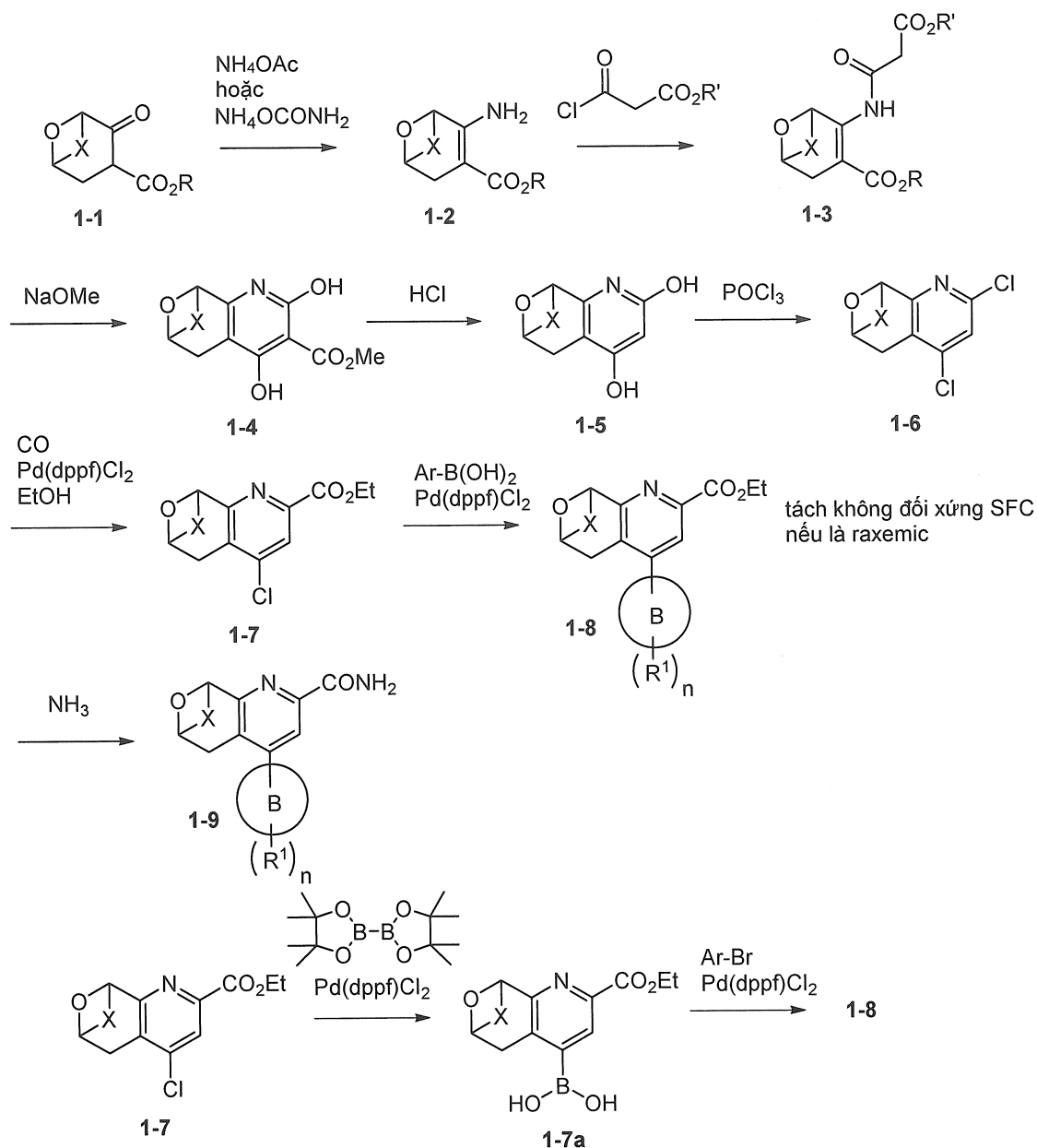
Chất trung gian 3-2



Axit 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylic

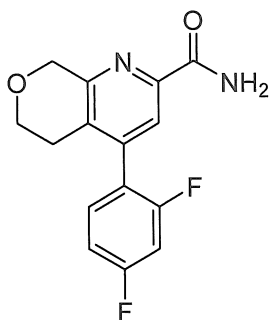
Xem quy trình với Ví dụ 2-9A, 2-9B, 2-9C và 2-9D, Bước 1

Sơ đồ 1



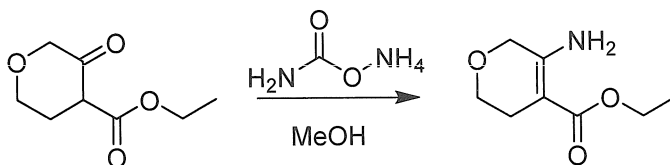
Hợp chất có Công thức I (trong đó theo Sơ đồ 1, X là cầu nối giữa hai metylen hoặc không có mặt, vòng B, n, và mỗi R^1 là như được xác định trong Công thức I, và R và R' là H hoặc metyl) có thể được điều chế theo Sơ đồ 1 bằng cách amin hoá aldehyt 1-1, sau đó là axyl hoá và tạo vòng hợp chất 1-3 để tạo thành pyridin 1-4. Pyridin 1-4 sau đó được khử axyl, clo hoá và cacbonyl hoá để tạo ra clopyridin 1-7. Clopyridin 1-7 có thể được ghép trực tiếp với axit boronic thơm, hoặc chính nó có thể được chuyển hoá thành axit boronic 1-7a và được ghép với bromua thơm, nhằm tạo thành hợp chất 1-8 được xử lý bằng amoniac để tạo ra hợp chất 1-9.

Ví dụ 1-1



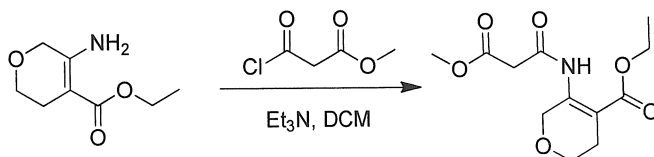
4-(2,4-Diflophenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxamit

Bước 1: Ethyl 5-amino-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylat



Hỗn hợp của metyl 5-(3-metoxi-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (3 g, 17,4 mmol) và $\text{NH}_4\text{OCONH}_2$ (2,65 g, 34,9 mmol) trong MeOH (20 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4,17 - 4,03 (m, 4H), 3,73 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

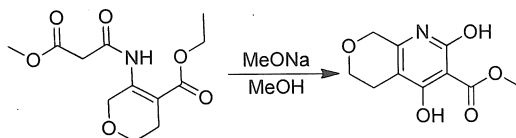
Bước 2: Ethyl 5-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylat



Ethyl 5-amino-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylat (2,6 g, 15 mmol) và Et_3N (6 mL, 45 mmol) được hoà tan trong DCM (50 mL), metyl 3-clo-3-oxopropanoat (2.26 g, 16 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 0°C . Hỗn hợp này được dập bằng nước (30 mL) và được chiết tách bằng DCM (3 x 40 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_6)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 272,1, giá trị đã tìm được là 271,9. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,77 (s, 1H), 4,17 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,38 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 1,24 (t, $J=7,0$

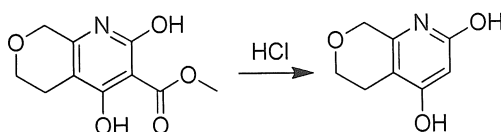
Hz, 3H).

Bước 3: Metyl 2,4-dihydroxy-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-3-carboxylat



Etyl 5-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3,6-dihydro-2H-pyran-4-carboxylat (1,15 g, 4 mmol) được hoà tan trong MeOH (15 mL), natri metanolat (0,25 g, 4,6 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất được sử dụng tại bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₀H₁₂NO₅) [M+H]⁺ là 225,0, giá trị đã tìm được là 225,9. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4,18 - 4,03 (m, 3H), 3,73 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,27 (t, J=5,7 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 2H).

Bước 4: 6,8-Dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2,4-diol



Dung dịch nước HCl (6 M, 20 mL, 120 mmol) được thêm vào metyl 2,4-dihydroxy-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-3-carboxylat (1 g, thô) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₈H₁₀NO₃) [M+H]⁺ là 168,0, giá trị đã tìm được là 167,8.

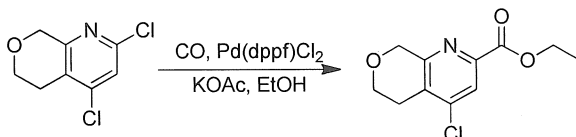
Bước 5: 2,4-Diclo-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin



Hỗn hợp của 6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2,4-diol (0,9 g, thô) và DMF (5 mL, 64 mmol) trong phosphoryl trichlorua (4,3 mL, 48,5 mmol) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ phòng và được đổ vào đá-nước và hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hoà. Hỗn hợp này được chiết tách bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (45 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Phần

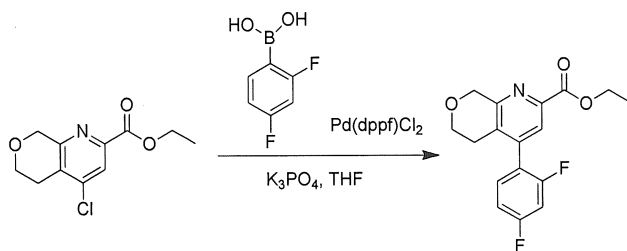
cần được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat từ 100:0 đến 20:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_8H_8Cl_2NO$) $[M+H]^+$ là 204,0, giá trị đã tìm được là 203,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 2,11 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H).

Bước 6: Ethyl 4-clo-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxylat



Dung dịch 2,4-diclo-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin (100 mg, 0,49 mmol) trong EtOH (20 mL) được thêm kali axetat (96 mg, 0,98 mmol) và $PdCl_2(dppf)$ (36 mg, 0,049 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở $60^\circ C$ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 20% với tốc độ 40 mL/phút) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{11}H_{12}ClNO_3$) $[M+H]^+$ là 242,0, giá trị đã tìm được là 241,9. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,41 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

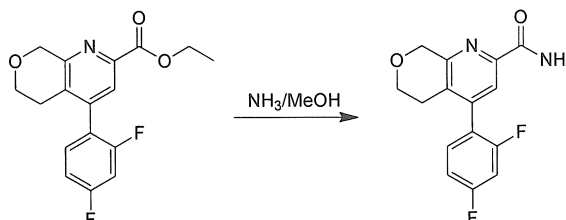
Bước 7: Ethyl 4-(2,4-diflophenyl)-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 4-clo-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxylat (100 mg, 0,613 mmol), axit (2,4-diflophenyl)boronic (260 mg, 1,65 mmol) và K_3PO_4 (263 mg, 1,24 mmol) trong THF (4,5 mL) và nước (0,5 mL) được thêm $PdCl_2(dppf)$ (51 mg, 0,082 mmol), và hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với N_2 (ba lần). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến $80^\circ C$ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa

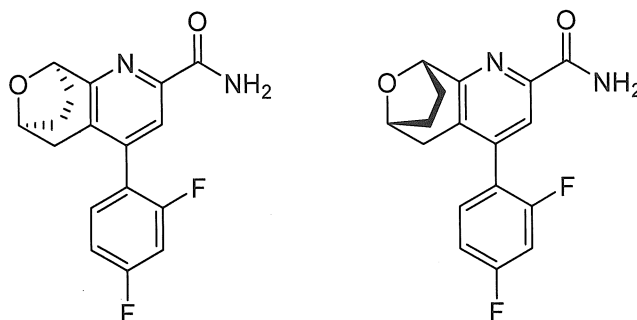
giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{16}F_2NO_3$) $[M+H]^+$ là 320,1, giá trị đã tìm được là 319,9. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 7,13 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Bước 8: 4-(2,4-Diflophenyl)-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxamit



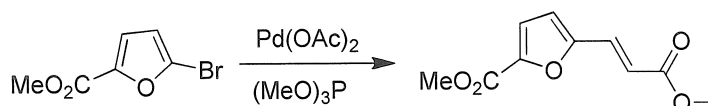
Hỗn hợp của etyl 4-(2,4-diflophenyl)-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-carboxylat (80 mg, 0,25 mmol) trong NH_3 trong MeOH (15 mL, 150 mmol) được khuấy ở $25^\circ C$ trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Agela ASB 150×25 mm, 5 μm ; Pha động: 30% đến 60% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$ là 291,1, giá trị đã tìm được là 291,0. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 3,93 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J=5,3$ Hz, 2H).

Ví dụ 1-2A và Ví dụ 1-2B



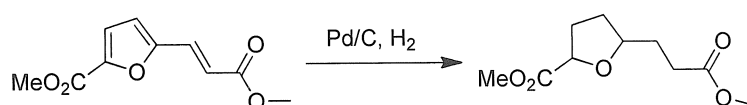
(6S,9R)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxycyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit và (6R,9S)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxycyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit

Bước 1: Metyl 5-(3-metoxi-3-oxopropyl)furan-2-carboxylat



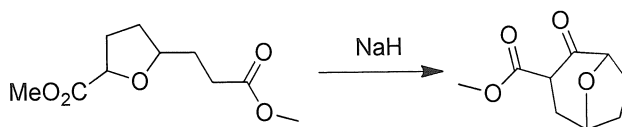
Hỗn hợp của methyl 5-bromfuran-2-carboxylat (10 g, 64 mmol), methyl acrylat (16,5 g, 192 mmol), $(\text{MeO})_3\text{P}$ (0,4 g, 0,32 mmol), Et_3N (17 mL, 128 mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,36 g, 0,16 mmol) trong DMF (120 mL) được loại khí và được đổ đầy lại với N_2 (ba lần). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã làm nguội được lọc bỏ và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Bước 2: Methyl 5-(3-metoxi-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat



Dung dịch methyl 5-(3-metoxi-3-oxopropyl)furan-2-carboxylat (4,7 g, 22 mmol) trong etyl axetat (100 mL) được thêm Pd/C (1 g) (10% khối lượng) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với H_2 (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường H_2 275,790 kPa (40 psi) ở 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42 (dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,57 - 2,36 (m, 2H), 2,20 (qd, $J = 8,4, 12,6$ Hz, 1H), 2,11 - 1,81 (m, 5H), 1,58 (qd, $J = 8,2, 11,9$ Hz, 1H).

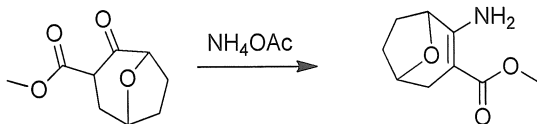
Bước 3: Methyl 2-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat



Hỗn hợp của methyl 5-(3-metoxi-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (4,6 g, 21 mmol) trong THF (60 mL) được thêm NaH (840 mg, 60% trong dầu) từ từ trong môi trường N_2 và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 6 giờ. Phản ứng được dập bằng NH_4Cl (50 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (60 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400 MHz,

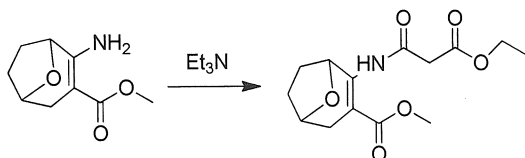
CDCl_3) δ 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 4,9, 15,7$ Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 3H), 1,94 - 1,72 (m, 2H).

Bước 4: Metyl 2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-carboxylat



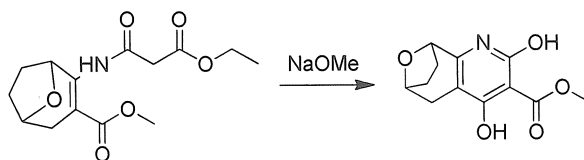
Hỗn hợp của metyl 2-oxo-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat (200 mg, 1,08 mmol) và NH_4OAc (770 mg, 10 mmol) trong MeOH được khuấy trong ống nghiệm kín ở 90°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong nước (10 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (5 x 15 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,52 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,38 (br. s., 1H), 3,52 (s, 3H), 2,56 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 5H), 1,58 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Bước 5: Metyl 2-(3-etoxy-3-oxopropanamido)-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-carboxylat



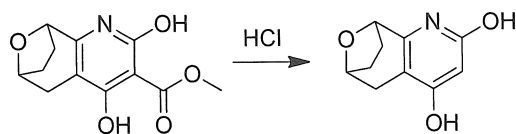
Metyl 2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-carboxylat (490 mg, 2,67 mmol) và Et_3N (0,7 mL, 5,3 mmol) được hoà tan trong DCM (20 mL), etyl-3-clo-3-oxopropanoat (481 mg, 3,1 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 20°C . Hỗn hợp này được đập bằng nước (15 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 4:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_6)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 298,1, giá trị đã tìm được là 298,1.

Bước 6: Metyl 2,4-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxycyclohepta[b]pyridin-3-carboxylat



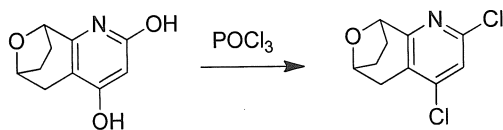
Metyl 2-(3-etoxy-3-oxopropanamido)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-carboxylat (4,8 g, 16 mmol) được hoà tan trong MeOH (80 mL), natri metanolat (368 mg, 16,1 mmol) được thêm vào và dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở 80°C. Hỗn hợp đã làm nguội được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₂H₁₄NO₅) [M+H]⁺ là 252,1, giá trị đã tìm được là 252,0.

Bước 7: 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2,4-diol



Dung dịch nước HCl (20 mL, 120 mmol, 6 M) được thêm vào metyl 2,4-dihydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-3-carboxylat (1,2 g, 4,8 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được chiết tách bằng DCM/i-PrOH 3:1 (4 x 100 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₀H₁₁NO₃) [M+H]⁺ là 194,1, giá trị đã tìm được là 193,9.

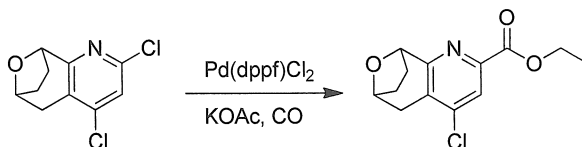
Bước 8: 2,4-Diclo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin



Hỗn hợp của 6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2,4-diol (1,2 g, 6,21 mmol) và DMF (6,5 mL, 6,21 mmol) trong phosphoryl trichlorua (8,48 g, 55,3 mmol) được khuấy ở 90°C trong 15 giờ. DMF (0,2 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 15 giờ. Hỗn hợp đã làm nguội được đổ vào đá-nước và độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng NaHCO₃ bão hoà. Hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (45 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel

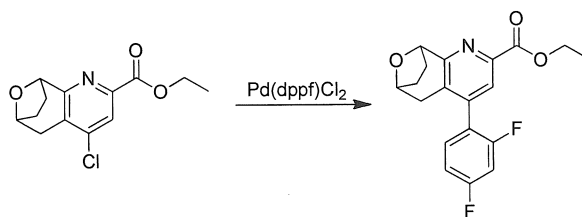
(rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 4:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{10}H_{10}Cl_2NO$) $[M+H]^+$ là 230,0, giá trị đã tìm được là 230,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 2,11 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H).

Bước 9: Ethyl 4-clo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat



Dung dịch 2,4-diclo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin (330 mg, 1,434 mmol) trong EtOH (10 mL) được thêm kali axetat (282 mg, 2,87 mmol) và $PdCl_2(dppf)$ (105 mg, 0,143 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở $80^\circ C$ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 20%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{13}H_{15}ClNO_3$) $[M+H]^+$ là 268,1, giá trị đã tìm được là 268,1.

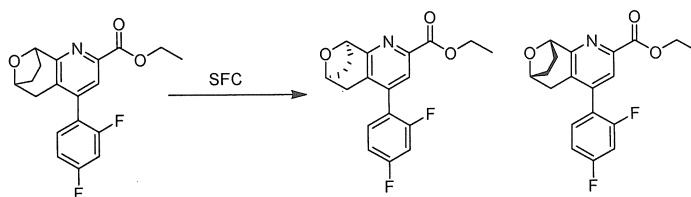
Bước 10: Ethyl 4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 4-clo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat (140 mg, 0,523 mmol), axit (2,4-diflophenyl)boronic (165 mg, 1,046 mmol) và K_2CO_3 (145 mg, 1,046 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL) được thêm $PdCl_2(dppf)$ (38,3 mg, 0,052 mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với N_2 (ba lần) sau đó gia nhiệt đến $100^\circ C$ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 30%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{19}H_{18}F_2NO_3$) $[M+H]^+$ là 346,1, giá trị đã tìm được là

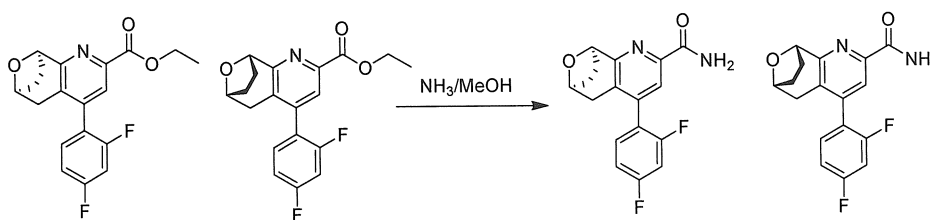
346,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,86 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 6,26$ Hz, 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 2 H), 5,37 (d, $J = 6,26$ Hz, 1 H), 4,73 - 4,80 (m, 1 H), 4,49 (d, $J = 7,04$ Hz, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 4 H), 1,57 - 1,76 (m, 2 H), 1,43 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H).

Bước 11: Ethyl (6S,9R)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat và ethyl (6R,9S)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat



Ethyl 4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat raxemic (100 mg, 0,290 mmol) được phân tích qua SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm ; Pha động: 15% đến 15% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 12: (6S,9R)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit và (6R,9S)-4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit

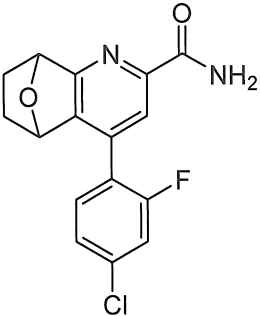
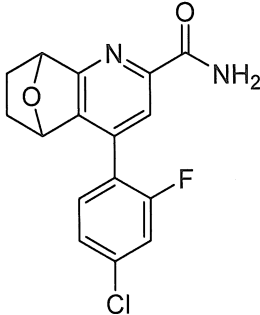


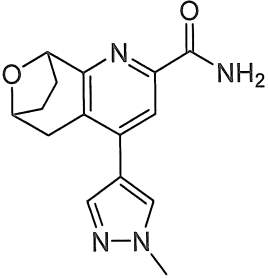
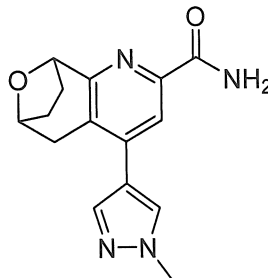
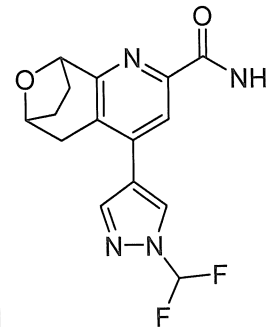
Một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 4-(2,4-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat (40 mg, 0,116 mmol) được trộn với amoniac trong MeOH (15 mL, 150 mmol) và được khuấy ở 20°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 317,1, giá trị đã tìm được là 317,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 2 H), 5,17 (d, $J = 5,95$ Hz, 1 H), 4,75 (t, $J = 5,84$ Hz, 1 H), 3,11 (br. s., 1 H), 2,03 - 2,39 (m, 5 H), 1,69 (br. s., 1 H).

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 4-(2,4-diflo

phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{15}F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$, 317,1, giá trị đã tìm được là 317,0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 6,39$ Hz, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 2 H), 5,17 (d, $J = 5,95$ Hz, 1 H), 4,74 (br. s., 1 H), 3,12 (dd, $J = 17,42, 5,29$ Hz, 1 H), 2,03 - 2,39 (m, 4 H), 1,62 - 1,72 (m, 1 H).

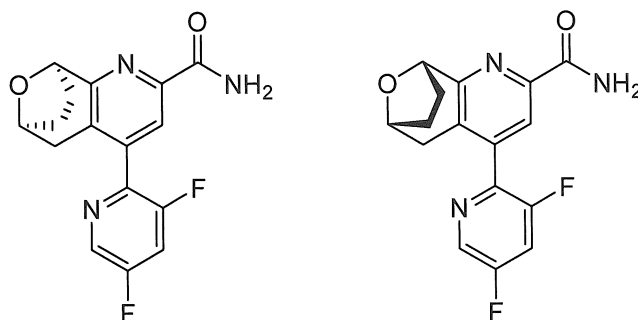
Các hợp chất sau đây được điều chế theo các quy trình đã mô tả ở trên.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	MS (ESI) đã tính	MS (ESI) đã tìm được	1H NMR
1-3A		(6S,9R)- hoặc (6R,9S)-4-(4-clo-2- flophenyl)-6,7,8,9- tetrahydro-5H-6,9- epoxyxyclohepta[b]p yridin-2-carboxamit	333,07	333,0	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 5,21 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 5,48$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 17,61, 5,09$ Hz, 1H), 2,37 (d, $J = 17,22$ Hz, 1H), 2,17 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 1H), 1,66 - 1,78 (m, 1H).
1-3B		(6R,9S)- hoặc (6S,9R)-4-(4-clo-2- flophenyl)-6,7,8,9- tetrahydro-5H-6,9- epoxyxyclohepta[b]p yridin-2-carboxamit	333,07	333,0	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 3H), 4,80 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,67$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 17,41, 5,28$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 17,61$ Hz, 1H), 1,79 - 1,91 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,25 - 1,37 (m, 1H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	MS (ESI) đã tính	MS (ESI) đã tìm được	¹ H NMR
1-4A		(6R,9S)- hoặc (6S,9R)-4-(1-metyl- 1H-pyrazol-4-yl)- 6,7,8,9-tetrahydro- 5H-6,9- epoxyxyclohepta[b]p yridin-2-carboxamit	285,1	285,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 5,14 (d, J=5,73 Hz, 1H), 4,78- 4,96 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (dd, J=5,18, 16,87 Hz, 1H), 2,59 (d, J=16,76 Hz, 1H), 2,17-2,37 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,55-1,76 (m, 1H).
1-4B		(6S,9R)- hoặc (6R,9S)-4-(1-metyl- 1H-pyrazol-4-yl)- 6,7,8,9-tetrahydro- 5H-6,9- epoxyxyclohepta[b]p yridin-2-carboxamit	285,1	285,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,97 (br. s., 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,29 (br. s., 1H), 5,15 (d, J=5,51 Hz, 1H), 4,73- 4,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,41 (dd, J=5,18, 16,87 Hz, 1H), 2,60 (d, J=16,98 Hz, 1H), 2,17-2,36 (m, 2H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,53-1,76 (m, 1H).
1-5A		(6R,9S)- hoặc (6S,9R)-4-(1- (difluorometyl)-1H- pyrazol-4-yl)- 6,7,8,9-tetrahydro- 5H-6,9- epoxyxyclohepta[b]p yridin-2-carboxamit	321,1	321,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 2H), 8,04 (br. s., 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 (s, 0.24H), 7,25- 7,27 (m, 0.52H), 7,12 (s, 0.24H), 6,74 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=5,73 Hz, 1H), 4,76-5,02 (m, 1H), 3,44 (dd, J=5,29, 16,98 Hz, 1H), 2,60 (d, J=16,98 Hz, 1H), 2,19-2,43 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 1H), 1,54-1,78 (m, 1H).

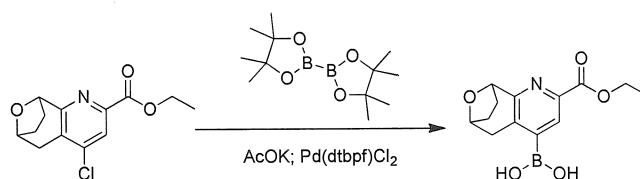
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	MS (ESI) đã tính	MS (ESI) đã tìm được	¹ H NMR
1-5B		(6S,9R)- hoặc (6R,9S)-4-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit	321,1	321,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (d, J=3,09 Hz, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,42 (s, 0,24H), 7,25-7,27 (m, 0,54H), 7,12 (s, 0,24H), 6,36 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,95 Hz, 1H), 4,78-4,98 (m, 1H), 3,44 (dd, J=5,29, 16,98 Hz, 1H), 2,60 (d, J=16,98 Hz, 1H), 2,19-2,43 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 1H).

Ví dụ 1-6A và Ví dụ 1-6B



(6S,9R)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit và (6R,9S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit

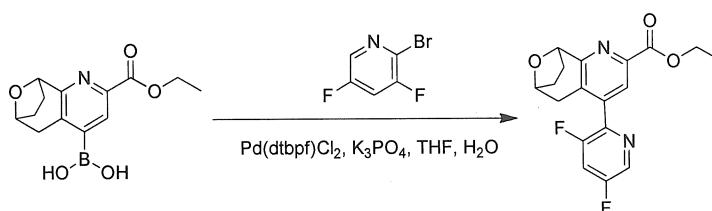
Bước 1: Axit (2-(etoxycacbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-4-yl)boronic



Hỗn hợp của ethyl 4-clo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat (Ví dụ 1-2 theo bước 9) (200 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-

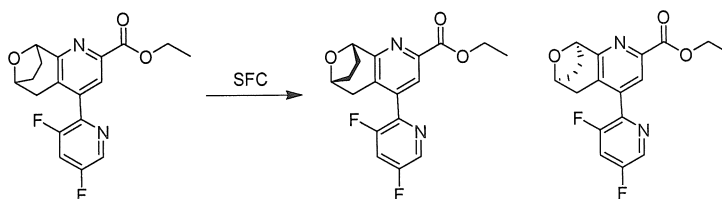
2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1900 mg, 7,5 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (48,7 mg, 0,08 mmol) và AcOK (220 mg, 2,2 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được khuấy ở 100°C trong môi trường N₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 mm, 5 μm; Pha động: 28% đến 58% nước (chứa amoni hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₃H₁₇BNO₅) [M+H]⁺ là 278,1, giá trị đã tìm được là 277,9.

Bước 2: Ethyl 4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat



Hỗn hợp của axit (2-(etoxycacbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-4-yl)boronic (100 mg, 0,361 mmol), 2-brom-3,5-diflopyridin (140 mg, 0,722 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (23,5 mg, 0,04 mmol) và K₃PO₄ (230 mg, 1,08 mmol) trong THF (5 mL) và H₂O (1 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường N₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm; Pha động: 41% đến 61% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₇F₂N₂O₃) [M+H]⁺ là 347,1, giá trị đã tìm được là 346,9.

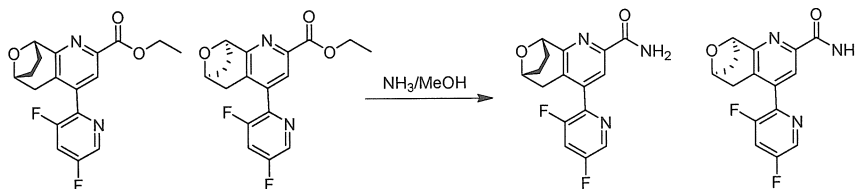
Bước 3: Ethyl (6R,9S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat và ethyl (6S,9R)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat



Ethyl 4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat racemic (30 mg, 0,087 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 10 μm; Pha động: EtOH 45% (chứa DEA 0,05%))

trong CO₂; Tốc độ chảy: 80 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

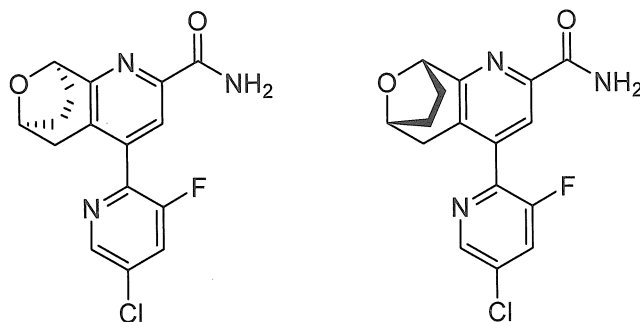
Bước 4: (6R,9S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit và (6S,9R)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat (12 mg, 0,035 mmol) trong amoniac (10M trong MeOH) (20 mL) được khuấy ở 26°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, 4 um; Pha động: 25% đến 45% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺ là 318,1, giá trị đã tìm được là 317,9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (t, J = 8,38 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 4,68 - 4,79 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 5,40, 17,75 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 17,86 Hz, 1H), 2,07 - 2,32 (m, 4H), 1,71 (br. s., 1H).

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺ là 318,1, giá trị đã tìm được là 317,9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (t, J = 8,16 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 5,51 Hz, 1H), 4,65 - 4,80 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,48 (d, J = 17,42 Hz, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,71 (br. s., 1H).

Ví dụ 1-7A và Ví dụ 1-7B



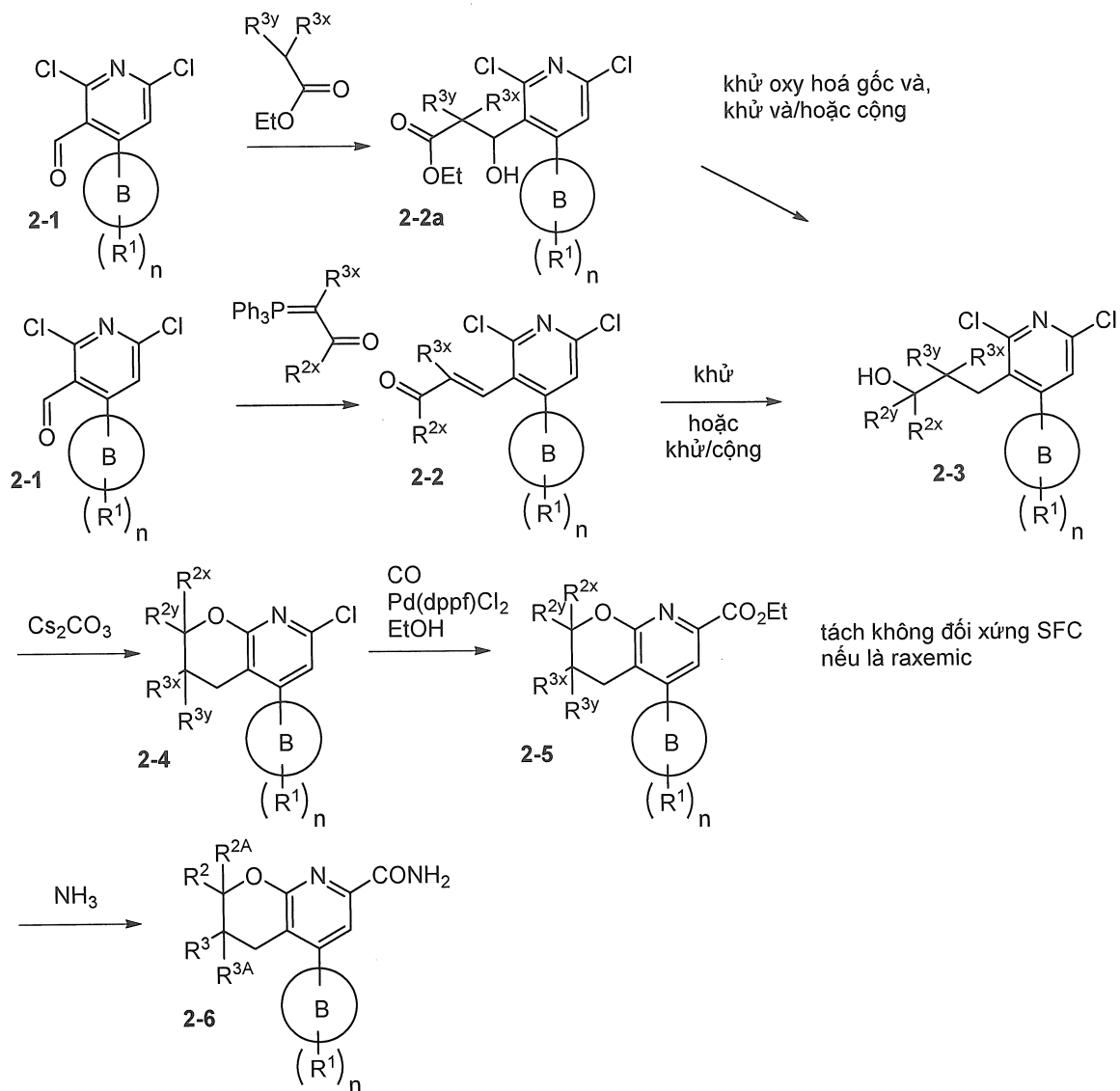
(6S,9R)-4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit và (6R,9S)-4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-6,9-epoxyxyclohepta[b]pyridin-2-carboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cùng một quy trình như Ví dụ 1-6A và Ví dụ 1-6B, thay thế 2-brom-5-clo-3-flopyridin thành 2-brom-3,5-diflopyridin.

Chất đồng phân đối ảnh 1: MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₃ClFN₃O₂) [M+H]⁺ là 334,07, giá trị đã tìm được là 333,8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 2H), 5,18 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 3,20 - 3,26 (m, 1H), 2,48 (d, J = 17,61 Hz, 1H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 2,08 (t, J = 9,78 Hz, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 1H).

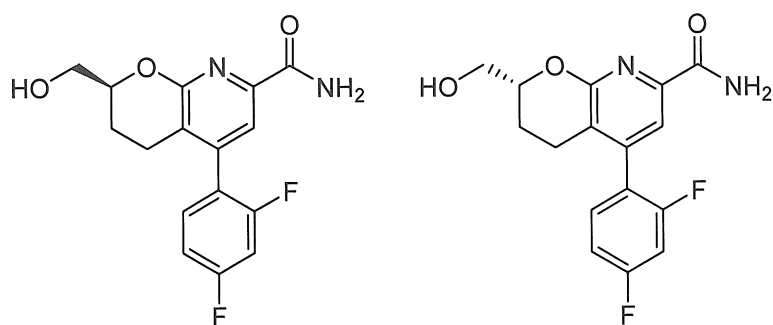
Chất đồng phân đối ảnh 2: MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₃ClFN₃O₂) [M+H]⁺ là 334,07, giá trị đã tìm được là 333,8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 5,17 (d, J = 6,26 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 5,87 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 17,80, 5,28 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 18,00 Hz, 1H), 2,12 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 1H).

Sơ đồ 2



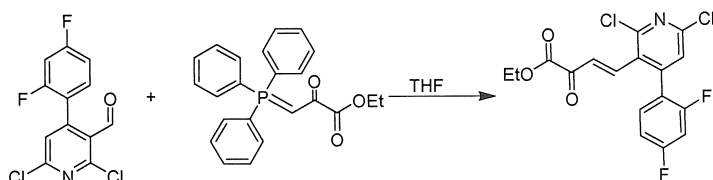
Hợp chất có Công thức I (trong đó theo Sơ đồ 2, R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , vòng B, n, và mỗi R^1 là như được mô tả trong Công thức I, và trong đó R^{2x} , R^{2y} , R^{3x} , R^{3y} tương ứng với R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , hoặc có thể được chuyển hoá bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật thành lần lượt là R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A}) có thể được điều chế theo Sơ đồ 2 bằng phản ứng Wittig với aldehyt 2-1, sau đó là khử (và/hoặc cộng nếu thích hợp) và tạo vòng hợp chất 2-3 để tạo ra hợp chất hai vòng 2-4. Ngoài ra, hợp chất 2-3 có thể được tạo ra qua quá trình alkyl hoá aldehyt 2-1, sau đó là khử oxy gốc và sau đó là khử (và/hoặc cộng nếu thích hợp). Hợp chất hai vòng 2-4 lần lượt được cacbonyl hoá và được xử lý bằng amoniac để tạo ra hợp chất 2-6. Các phản ứng trong mạch cacbon của hợp chất 2-2 và hợp chất 2-3 và/hoặc trên nhóm R^{2x} , R^{2y} , R^{3x} , R^{3y} của các hợp chất 2-2, 2-2a, 2-3 hoặc 2-4 có thể được sử dụng để thay đổi thêm đối với mạch lõi hai vòng hoặc phần tử thể của chúng.

Ví dụ 2-1A và Ví dụ 2-1B



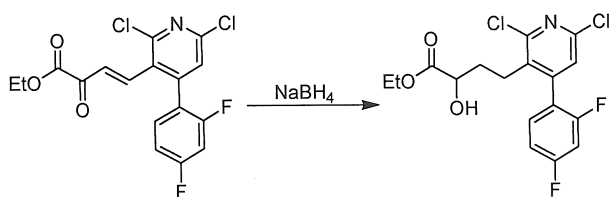
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Ethyl (E)-4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobut-3-enoat (chất trung gian 2-2)



Dung dịch khuấy của 2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)nicotinaldehyt (chất trung gian 2-1, 500 mg, 1,7 mmol) trong THF (30 mL) được thêm ethyl 2-oxo-3-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (653 mg, 1,7 mmol) ở 15°C, sau đó dung dịch này được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 24 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 5%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₂Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 386,0, giá trị đã tìm được là 385,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J=16,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,02 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,82 (d, J=16,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H)

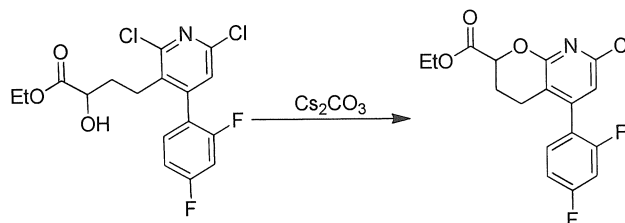
Bước 2: Ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxybutanoat (chất trung gian 2-3)



Dung dịch (E)-ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobut-3-

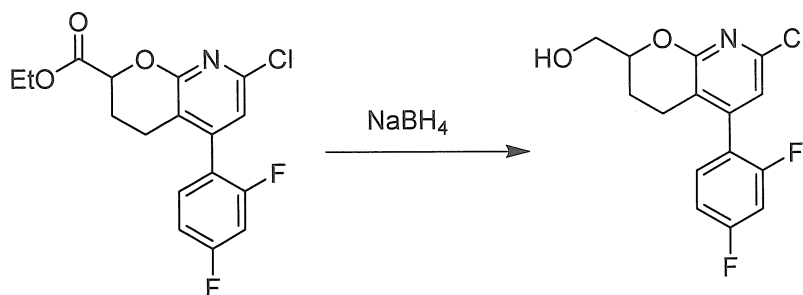
enoat thu được từ Bước 1 (1,1 g, 2,85 mmol) trong ethanol (20 mL) được thêm NaBH₄ (0,11 g, 2,85 mmol) ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 25 phút. Phản ứng được dập bằng nước (250 mL) và được chiết tách bằng ethyl axetat (2 x 200 mL), các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 24 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 5 đến 15%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 390,0, giá trị đã tìm được là 389,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 4,28 - 3,98 (m, 3H), 2,79 - 2,54 (m, 2H), 1,99 - 1,69 (m, 2H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H)

Bước 3: ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat



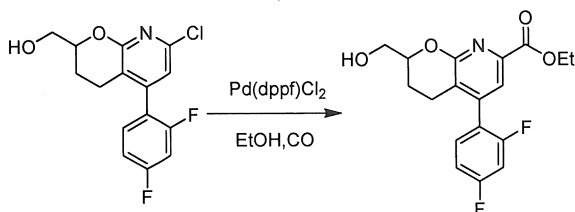
Hỗn hợp của ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxy butanoat (chất trung gian 2-3, 450 mg, 1,2 mmol) và Cs₂CO₃ (751 mg, 2,3 mmol) trong axetonitril (20 mL) được khuấy ở 90°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng trong nước (100 mL) và được chiết tách bằng ethyl axetat (2 x 100 mL), các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 20% ở tốc độ 30 mL/phút) để thu được sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (t, J=4,9 Hz, 1H), 4,25 (qq, J=7,2, 10,8 Hz, 2H), 2,50 (br. s., 2H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,33 - 1,17 (m, 3H.)

Bước 4: (7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metanol



Dung dịch khuấy của ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (300 mg, 0,85 mmol) trong etanol (6 mL) được thêm NaBH₄ (32 mg, 0,85 mmol) ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1,5 giờ. NaBH₄ (32 mg, 0,85 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Axeton (1 mL) được thêm vào để dập phản ứng, sau đó hỗn hợp này được hoà tan trong nước (60 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (2 x 60 mL), các phần hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 30 đến 70%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₅H₁₃ClF₂NO₂) [M+H]⁺ là 312,0, giá trị đã tìm được là 311,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,46 - 4,29 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 1H), 2,68 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,16 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H)

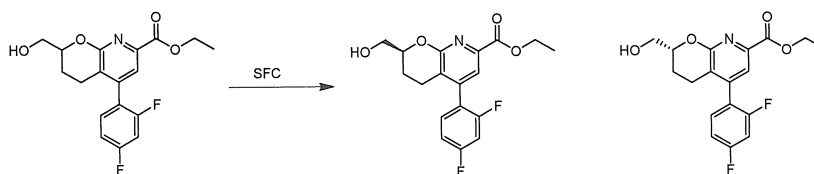
Bước 5: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 2-4)



Dung dịch khuấy của (7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metanol (160 mg, 0,51 mmol) trong etanol (20 mL) được thêm PdCl₂(dppf) (38 mg, 0,05 mmol) và kali axetat (101 mg, 1,0 mmol) ở 80°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 30 đến 80%)

để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{18}H_{18}F_2NO_4) [M+H]^+$ là 350,1, giá trị đã tìm được là 350,1. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,10 - 6,89 (m, 2H), 4,53 - 4,32 (m, 3H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 2,60 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 2H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

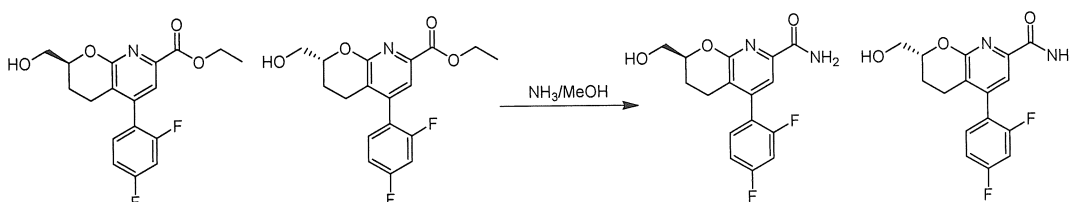
Bước 6: Ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]-

pyridin-7-carboxylat raxemic (60 mg, 0,17 mmol) được tách bằng SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak Whelk 250×30 mm, 10 μ m; Pha động: 40% đến 40% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

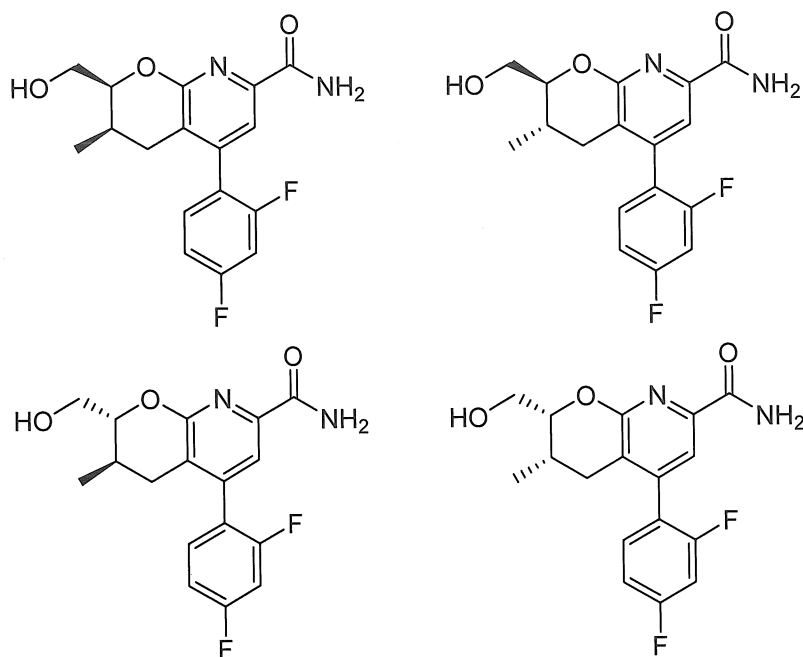
Bước 7: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (25 mg, 0,07 mmol) trong amoniac (10M trong MeOH) (10 mL) và được khuấy ở 26°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ 4:1) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho $(C_{16}H_{15}F_2N_2O_3) [M+H]^+$ là [321,1], giá trị đã tìm được là [321,0]. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,59 - 4,32 (m, 1H), 3,79 - 3,77 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,75 - 1,73 (m, 1H).

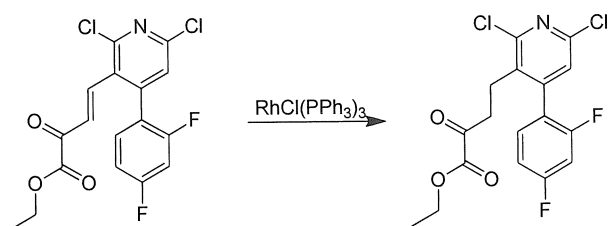
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{16}H_{15}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ là [321,1], giá trị đã tìm được là [321,0]. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 4,36 - 4,34 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H).

Ví dụ 2-2A, Ví dụ 2-2B, Ví dụ 2-2C và Ví dụ 2-2D



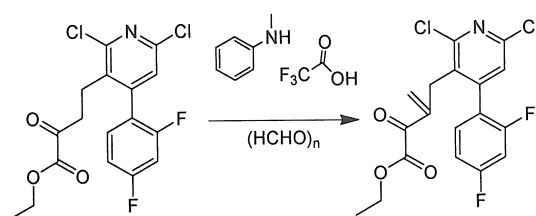
(2S,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2S,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2R,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2R,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Etyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobutanoat



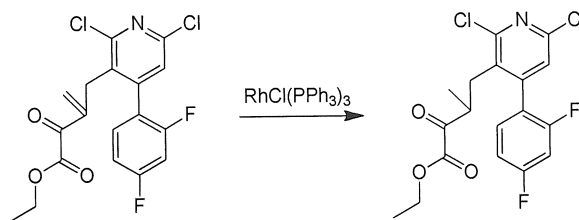
Dung dịch của (E)-ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobut-3-enoat (chất trung gian 2-2, 1,6 g, 4,14 mmol) và tris(triphenylphosphin) rodi(I) clorua (0,77 g, 0,83 mmol) trong THF (20 mL) và t-BuOH (20,00 mL) được khuấy ở 35°C trong môi trường H₂ 344,738 kPa (50 psi) trong 1,5 giờ. Dung dịch này được cô đặc trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 24 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ [0~5]% ở tốc độ 35 mL/phút) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₄Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 389,1, giá trị đã tìm được là 387,7. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-7,22 (m, 2H), 6,84-6,99 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,04 Hz, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,83 (d, J=7,43 Hz, 2H), 1,24-1,33 (m, 3H).

Bước 2: Ethyl 3-((2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-oxobut-3-enoat



Dung dịch của ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobutanoat (3 g, 7,73 mmol) và N-metylanilin trifloaxetat (6,84 g, 31 mmol) trong THF (70 mL) được thêm paraformaldehyt (234 mg, 7,7 mmol), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong môi trường N₂ trong 14 giờ. Phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat từ 50:1 đến 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₄Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 400,2, giá trị đã tìm được là: 399,9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,34 (q, J=7,06 Hz, 2H), 3,62 (br. s., 2H), 1,36 (t, J=7,06 Hz, 3H).

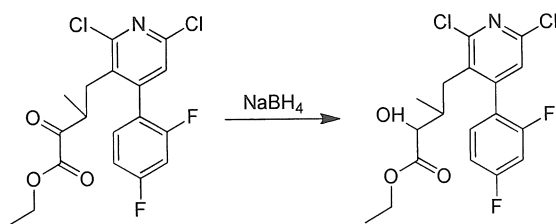
Bước 3: Ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-metyl-2-oxobutanoat



Dung dịch của ethyl 3-((2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-oxobut-3-enoat (750 mg, 1,87 mmol) và tris(triphenylphosphin) rodi(I) clorua (347 mg, 0,38 mmol) trong THF (15 mL) và t-BuOH (15,00 mL) được khuấy ở 40°C trong môi

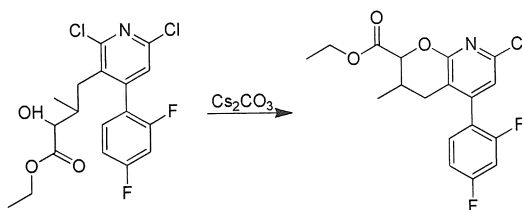
trường H_2 344,738 kPa (50 psi) trong 2 giờ. Dung dịch được cô đặc trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 5%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{18}H_{16}Cl_2F_2NO_3)$ $[M+H]^+$ là 402,1, giá trị đã tìm được là 401,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,17 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 2,37-3,20 (m, 3H), 1,13-1,32 (m, 6H)

Bước 4: Ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxy-3-metylbutanoat



Dung dịch ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-metyl-2-oxobutanoat (470 mg, 1,169 mmol) trong EtOH (15 mL) được thêm $NaBH_4$ (30 mg, 0,79 mmol) ở $0^\circ C$ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được đổ vào 15 mL dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Lớp nước được chiết tách bằng EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10 mL bão hoà), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 10%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{18}H_{18}Cl_2F_2NO_3)$ $[M+H]^+$ là 404,0, giá trị đã tìm được là 403,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-7,17 (m, 2H), 6,83-6,98 (m, 2H), 4,01-4,22 (m, 3H), 2,41-2,87 (m, 3H), 1,11-1,27 (m, 6H)

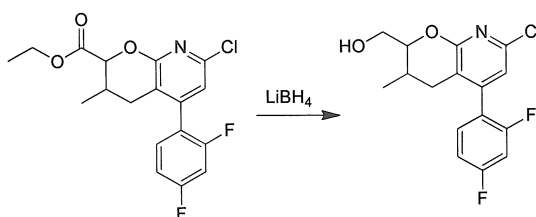
Bước 5: Ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat



Dung dịch ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxy-3-metylbutanoat (410 mg, 1,01 mmol) trong axetonitril (30 mL) được thêm Cs_2CO_3 (661 mg, 2,03 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $85^\circ C$ trong 2 giờ trong môi trường N_2 .

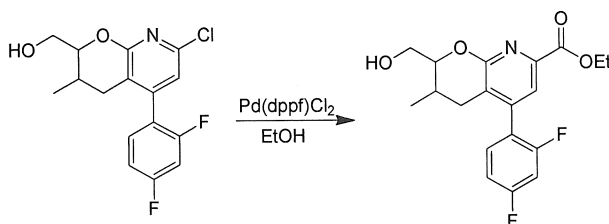
Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat từ 20:1 đến 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{18}H_{17}ClF_2NO_3)$ $[M+H]^+$ là 368,0, giá trị đã tìm được là 368,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,23 (m, 1H), 6,83-7,02 (m, 3H), 4,59-4,86 (m, 1H), 4,13-4,32 (m, 2H), 2,11-2,67 (m, 3H), 1,23-1,27 (m, 3H), 0,96-1,09 (m, 3H).

Bước 6: (7-Cl-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metanol



Dung dịch ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (310 mg, 0,84 mmol) trong THF (15 mL) được thêm $LiBH_4$ (73,4 mg, 3,37 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở $20^\circ C$ trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp này được đổ vào 15 mL dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Lớp nước được chiết tách bằng EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10 mL bão hoà), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 40%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{16}H_{15}ClF_2NO_2)$ $[M+H]^+$ là 326,1, giá trị đã tìm được là 325,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,23 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 2H), 6,83 (d, $J=3,52$ Hz, 1H), 3,86-4,04 (m, 2H), 3,66-3,85 (m, 1H), 2,16-2,48 (m, 3H), 0,86-1,05 (m, 3H).

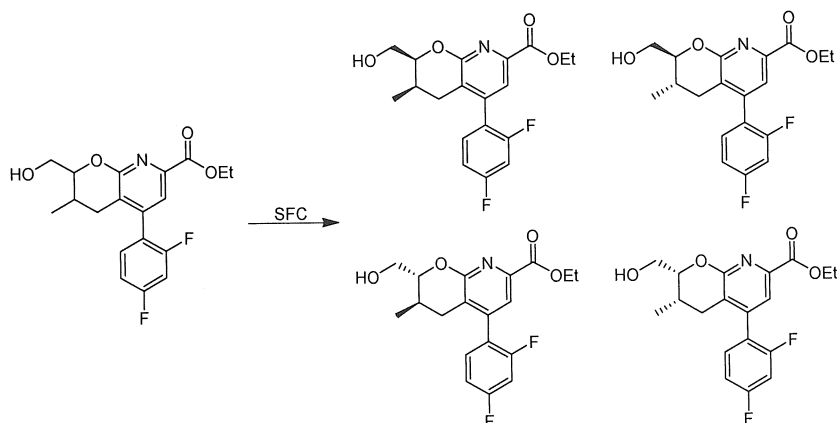
Bước 7: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch của (7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metanol (210 mg, 0,65 mmol), kali axetat (190 mg, 1,93 mmol) trong EtOH khô (50 mL) được thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (70,8 mg, 0,10 mmol) trong môi trường CO.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong điều kiện CO 344,738 kPa (50 psi) trong 14 giờ. Dung dịch được cô đặc trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 70%) để thu được sản phẩm.. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₂₀F₂NO₄) [M+H]⁺ là 364,1, giá trị đã tìm được là 364,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J=2,65 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,87-7,06 (m, 2H), 4,45 (q, J=7,06 Hz, 2H), 3,92-4,15 (m, 2H), 3,69-3,88 (m, 1H), 2,20-2,63 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,06 Hz, 3H), 0,88-1,09 (m, 3H).

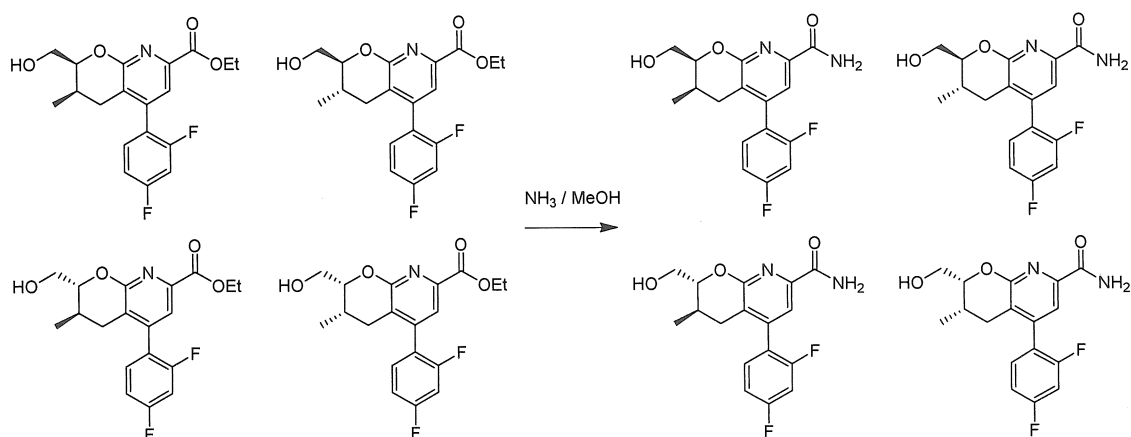
Bước 8: Etyl (2S,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (2S,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (2R,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và etyl (2R,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (các chất trung gian 2-5A, 2-5B, 2-5C, 2-5D)



Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat dạng đồng phân không đối quang (30 mg, 0,083 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 um; Pha động: 40% đến 40% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để tạo ra bốn chất đồng phân của hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 9: (2S,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2S,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2R,3R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2R,3S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-

pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đã tách của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (8 mg, 0,028 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μ m; Pha động: 42% đến 62% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để tạo ra một chất đồng phân của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 335,0, giá trị đã tìm được là 334,9. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 3,77-3,89 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,05 (d, $J=16,32$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J=6,39$ Hz, 3H).

Xử lý tương tự đối với các chất đồng phân khác của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được các chất đồng phân khác của hợp chất nêu ở đề mục.

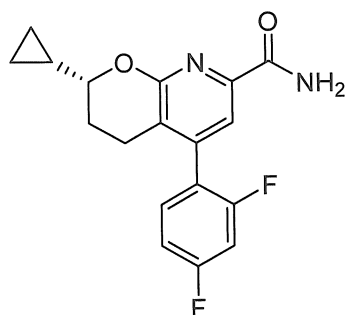
Chất đồng phân 2: MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 335,0, giá trị đã tìm được là 334,9. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,82 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,86-7,08 (m, 2H), 5,98-6,18 (m, 1H), 4,47 (br. s., 1H), 3,92-4,05 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 1H), 2,76-2,94 (m, 1H), 2,19-2,42 (m, 2H), 0,94 (d, $J=6,39$ Hz, 3H).

Chất đồng phân 3: MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 335,0, giá trị đã tìm được là 334,9. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,29-7,44 (m, 1H), 6,99-7,21 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,65$ Hz, 3H).

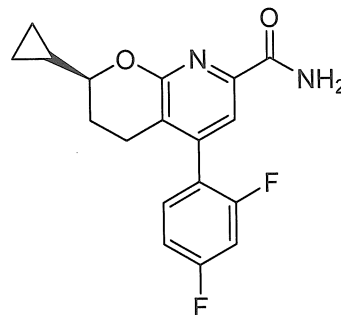
Chất đồng phân 4: MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{17}F_2N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 335,0, giá trị

đã tìm được là 334,9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (br. s., 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,78-6,99 (m, 2H), 5,82 (br. s., 1H), 4,41 (br. s., 1H), 3,86-4,08 (m, 1H), 3,75 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 2,68-2,96 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 2H), 0,87 (d, $J=5,87$ Hz, 3H).

Ví dụ 2-3A và Ví dụ 2-3B



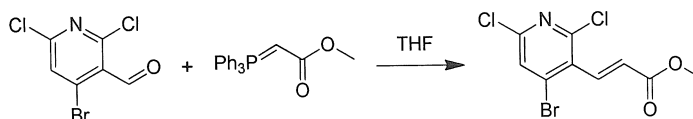
2-3A



2-3B

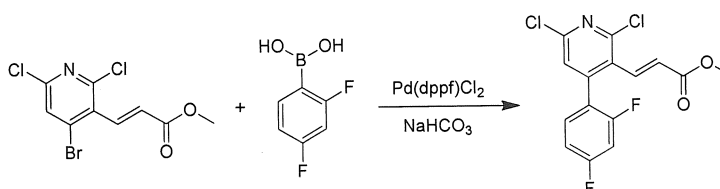
Ví dụ 2-3A: (R)-2-cyclopropyl-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid và 2-3B: (S)-2-cyclopropyl-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid

Bước 1: (E)-metyl 3-(4-brom-2,6-diclopyridin-3-yl)acrylat



Dung dịch 4-brom-2,6-diclonicotaldehyt (6 g, 23,8 mmol) và metyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (9,5 g, 30 mmol) trong THF (150 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường N_2 trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 20:1) để tạo ra sản phẩm.

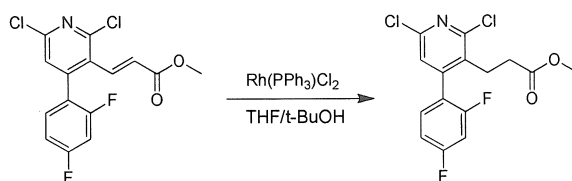
Bước 2: (E)-metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)acrylat



Hỗn hợp của (E)-metyl 3-(4-brom-2,6-diclopyridin-3-yl)acrylat (6,5 g, 21 mmol), axit (2,4-diflophenyl)boronic (3,3 g, 21 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (1,5 g, 2,1 mmol) và NaHCO_3 (3,5 g, 42 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (50 mL/10 mL) được khuấy ở

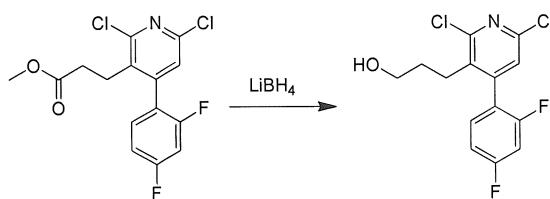
100°C trong môi trường N₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (20:1 ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₅H₁₀Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ là 344,0, giá trị đã tìm được là 344,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,96 - 7,20 (m, 2H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H).

Bước 3: Metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat (chất trung gian 2-6)



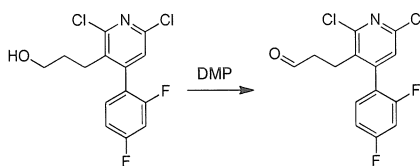
Dung dịch Rh(PPh₃)Cl₂ (1,35 g, 1,46 mmol) và (E)-metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)acrylat (2,5 g, 7,3 mmol) trong THF/t-BuOH (20 mL/20 mL) được khuấy ở 40°C trong môi trường H₂ 344,738 kPa (50 psi) trong 12 giờ. MeOH được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₅H₁₂Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ là 346,0, giá trị đã tìm được là 346,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 - 7,17 (m, 2H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,86 - 2,90 (m, 2H), 2,44 - 2,48 (m, 2H).

Bước 4: 3-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol



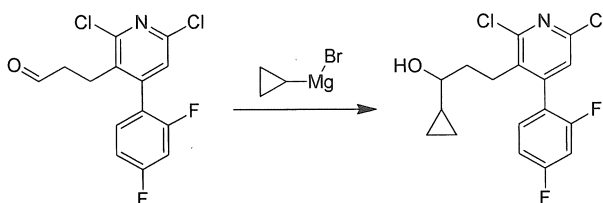
Dung dịch metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat (850 mg, 2,5 mmol) trong THF (15 mL) được thêm LiBH₄ (68,2 mg, 9,82 mmol) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (30 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (30 mL×3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 30%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₄H₁₂Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 318,0, giá trị đã tìm được là 318,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 - 7,03 (m, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 2H), 2,66 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 2H).

Bước 5: 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanal (chất trung gian 2-7)



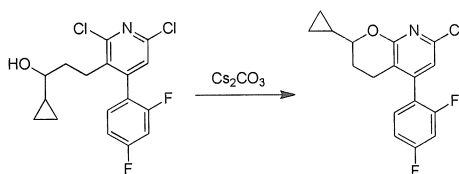
Dung dịch 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (525 mg, 1,65 mmol) trong DCM (10 mL) được thêm DMP (840 mg, 1,980 mmol) ở 0°C và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 15%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₄H₁₀Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 316,0, giá trị đã tìm được là 315,9.

Bước 6: 1-Xyclopropyl-3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol



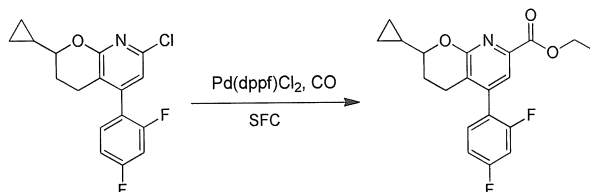
Dung dịch 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanal (350 mg, 1,1 mmol) trong THF (15 mL) ở 0° được thêm xyclopropyl magie bromua (4,4 mL, 2,2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được đổ vào dung dịch nước NH₄Cl bão hoà (30 mL). Hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (20 mL×3), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 15%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 358,1, giá trị đã tìm được là 357,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,07 - 7,15 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 - 6,95 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 1,52 (br. s., 1H), 0,66 (dd, J = 4,41, 8,16 Hz, 1H), 0,35 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 0,07 - 0,15 (m, 1H), -0,02 - 0,06 (m, 1H).

Bước 7: 7-Clo-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin



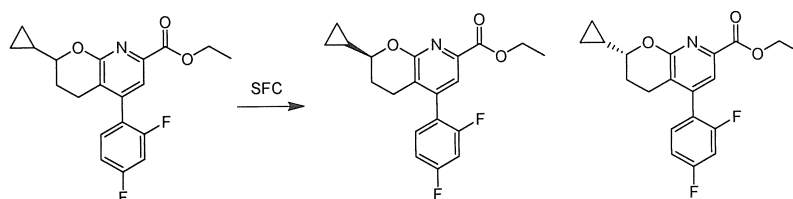
Hỗn hợp của 1-xyclopropyl-3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (250 mg, 0,698 mmol) và Cs_2CO_3 (568 mg, 1,745 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 15%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}) [\text{M}+\text{H}]^+$ là 322,0, giá trị đã tìm được là 321,9.

Bước 5: Ethyl 2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b] pyridin-7-carboxylat



Hỗn hợp của 7-clo-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin (180 mg, 0,56 mmol), kali axetat (110 mg, 1,1 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (82 mg, 0,11 mmol) trong EtOH (15 mL) được khuấy ở 80°C trong điều kiện CO 344,738 kPa (50 psi) trong 5 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 20%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ là 382,1, giá trị đã tìm được là 382,0.

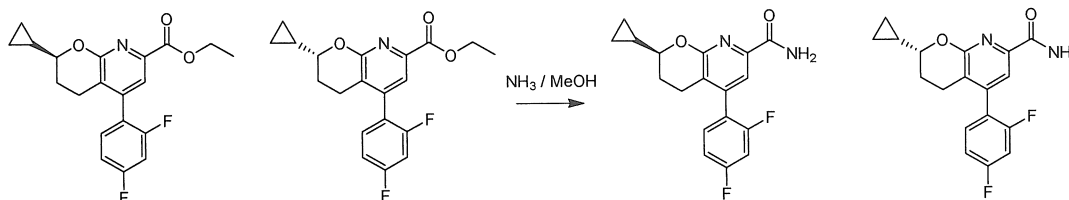
Bước 8: Ethyl (S)-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b] pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (160 mg, 0,45 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột:

Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μ m; Pha động: 40% đến 40% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 65 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

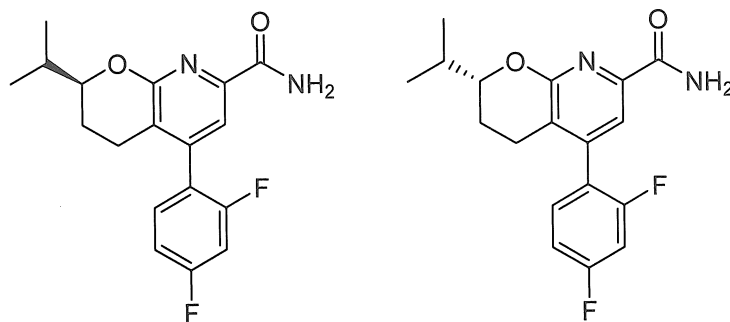
Bước 9: (S)-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (70 mg, 0,20 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (15 mL) được khuấy ở 19°C trong 5 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân cận được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μ m; Pha động: 50% đến 70% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺ là 331,1, giá trị đã tìm được là 331,0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 1H), 6,69 - 6,80 (m, 2H), 3,28 (t, J = 8,27 Hz, 1H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 1,79 (d, J = 13,67 Hz, 1H), 1,38 - 1,51 (m, 1H), 0,72 - 0,84 (m, 1H), 0,13 - 0,34 (m, 3H), -0,01 - 0,08 (m, 1H).

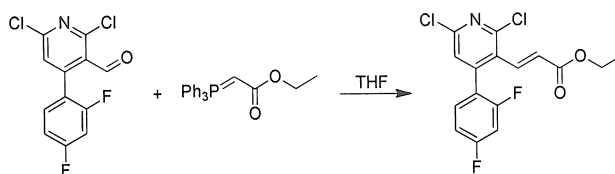
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 2-xyclopropyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 3,28 (t, J = 8,38 Hz, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 1H), 1,79 (d, J = 13,89 Hz, 1H), 1,37 - 1,51 (m, 1H), 0,72 - 0,83 (m, 1H), 0,13 - 0,34 (m, 3H), -0,02 - 0,07 (m, 1H).

Ví dụ 2-4A và Ví dụ 2-4B



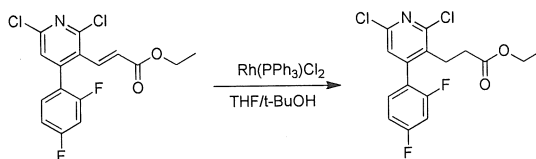
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: (E)-etyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)acrylat



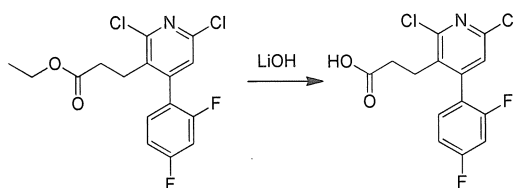
Dung dịch của 2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)nicotinaldehyt (6 g, 21 mmol) và etyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (8,7 g, 25 mmol) trong THF (100 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₂Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ là 358,0, giá trị đã tìm được là 358,2.

Bước 2: Etyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat



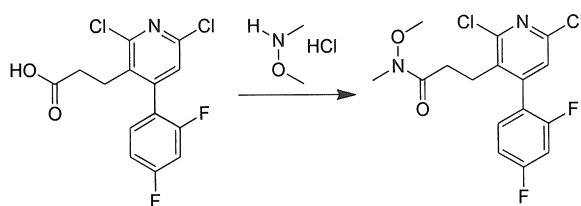
Dung dịch Rh(PPh₃)Cl₂ (5,8 g, 6,3 mmol) và (E)-etyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)acrylat (7,5 g, 21,0 mmol) trong THF/t-BuOH (50 mL/50 mL) được khuấy ở 50°C trong môi trường H₂ 275,790 kPa (40 psi) trong 12 giờ. MeOH được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (10:1 ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺, 360,0, giá trị tìm được là 360,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,43 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Bước 3: Axit 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoic



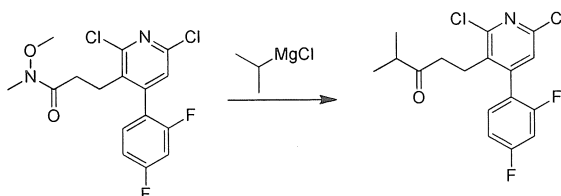
Etyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat (0,6 g, 1,7 mmol) được hoà tan trong dung môi (40 mL) (THF:H₂O = 3:1). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C. Sau đó LiOH (0,21 g, 5,1 mmol) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng axit xitric monohydrat. Hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (20 mL x 3) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc để thu được sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₄H₁₀Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺ là 332,0, giá trị đã tìm được là 331,9.

Bước 4: 3-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-N-metoxi-N-metylpropanamit



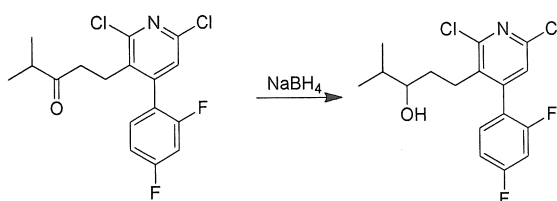
Dung dịch axit 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoic (0,5 g, 1,5 mmol) trong THF (15 mL) được thêm HATU (0,76 g, 2 mmol), sau đó là TEA (0,45 g, 4,5 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Sau đó N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,2 g, 2,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp này. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) calcd for (C₁₆H₁₅Cl₂F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 375,0, giá trị đã tìm được là 374,9.

Bước 5: 1-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-4-metylpentan-3-on



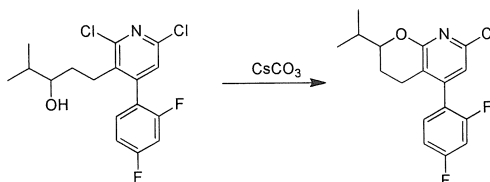
Dung dịch 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-N-metoxý-N-metylpropanamit (0,5 g, 1,3 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C trong môi trường N₂ được thêm nhỏ giọt isopropyl magie clorua (1,3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được đổ vào nước (50 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (30 mL x 3). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng HCl (1 M, 2x 20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 358,0, giá trị đã tìm được là 357,9.

Bước 6: 1-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-4-metylpentan-3-ol



Dung dịch 1-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-4-metylpentan-3-on (0,14 g, 0,39 mmol) trong CH₃OH (10 mL) ở 0°C trong môi trường N₂ được thêm NaBH₄ (0,015 g, 0,4 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được đổ vào nước (10 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:10) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₈Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 360,1, giá trị đã tìm được là 359,9.

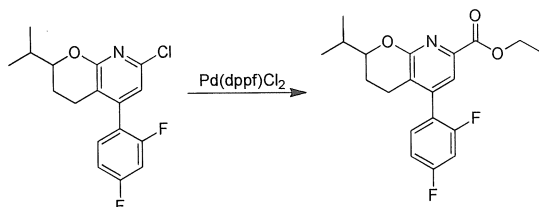
Bước 7: 7-Clo-5-(2,4-dimetylphenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin



Dung dịch 1-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-4-metylpentan-3-ol trong CH₃CN (20 mL) được thêm Cs₂CO₃ (0,2 g, 0,6 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 10 giờ. Dung dịch được đổ vào H₂O (20 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ

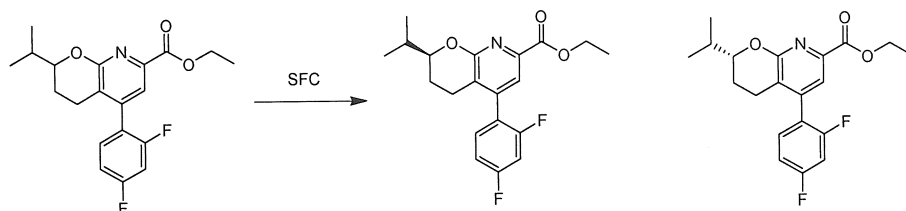
1:10) để thu được sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,96 - 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 1H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 6H)

Bước 8: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch 7-clo-5-(2,4-dimetylphenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin (0,1 g, 0,29 mmol) trong EtOH (15 mL) được thêm Pd(dppf)Cl₂ (0,021 g, 0,029 mmol) và KOAc (0,058 g, 0,58 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong môi trường CO trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:4) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 362,0, giá trị đã tìm được là 361,9. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,82 (m, 2H), 4,40 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,98 (dd, J=5,7, 9,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,44 (m, 2H), 2,11 - 1,82 (m, 3H), 1,72 - 1,54 (m, 1H), 1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,11 - 0,93 (m, 6H).

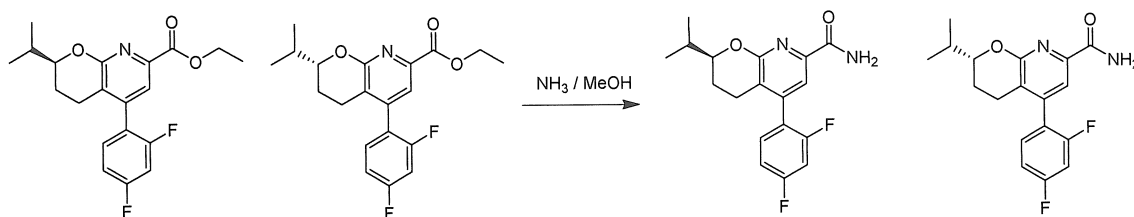
Bước 9: Ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (90 mg, 0,25 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm ; Pha động: 40% đến 40% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 65 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 10:

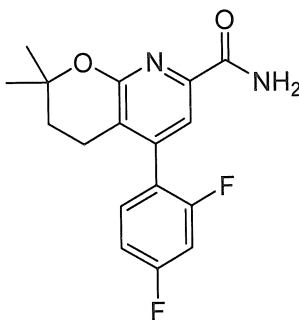
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và etyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (40 mg, 0,11 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (20 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 333,1, giá trị đã tìm được là 332,9. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,46 (br. s., 1H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 3,96 (dd, $J=5,6, 9,2$ Hz, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 1H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 1H), 0,99 (dd, $J=6,8, 16,8$ Hz, 6H)

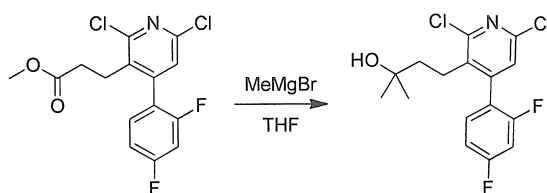
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 333,1, giá trị đã tìm được là 332,9. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,56 (br. s., 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,05 (dd, $J=5,4, 9,4$ Hz, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 2H), 1,77 - 1,59 (m, 1H), 1,09 (dd, $J=6,7, 16,6$ Hz, 6H)

Ví dụ 2-5



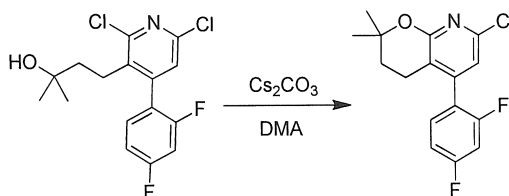
5-(2,4-Diflophenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: 4-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-metylbutan-2-ol



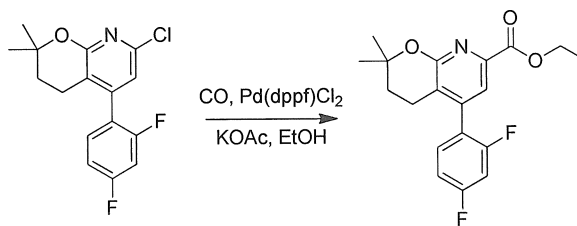
Metyl magie bromua (0,64 mL, 1,9 mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanoat (chất trung gian 2-6, 110 mg, 0,32 mmol) trong THF (3 mL) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hoà (20 mL). Sau đó hỗn hợp được chiết tách bằng etyl axetat (10 mL x 3). Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:3) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 346,0, giá trị đã tìm được là 345,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 2,64 (br. s., 2H), 1,53 (d, J=3,9 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H).

Bước 2: 7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin



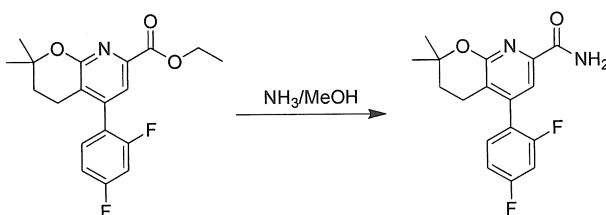
Hỗn hợp của 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-metylbutan -2-ol (65 mg, 0,19 mmol) và Cs₂CO₃ (120 mg, 0,38 mmol) trong DMA (5 mL) được khuấy ở 120°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (10 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:3) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₅ClF₂NO) [M+H]⁺ là 310,1, giá trị đã tìm được là 310,1.

Bước 3: Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



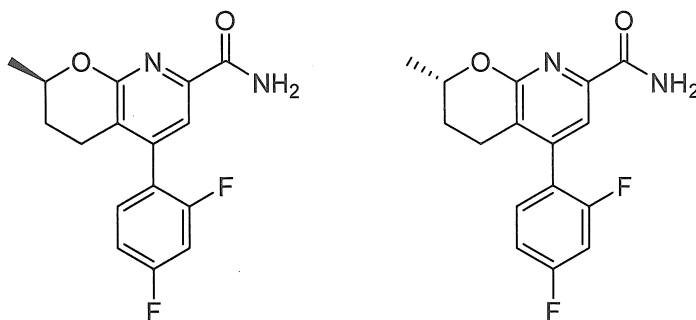
Dung dịch của 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin (25 mg, 0,08 mmol) và kali axetat (15,8 mg, 0,16 mmol) trong EtOH (10 mL) được thêm PdCl₂(dppf) (11,8 mg, 0,016 mmol) trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở 80°C trong 30 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:5) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₂₀F₂NO₃) [M+H]⁺ là 348,1, giá trị đã tìm được là 348,5.

Bước 4: 5-(2,4-Diflophenyl)-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



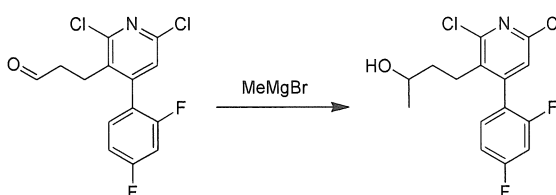
Dung dịch 5-(2,4-diflophenyl)-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (15 mg, 0,05 mmol) trong NH₃/MeOH (20 mL) được khuấy ở 25°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺ là 319,1, giá trị đã tìm được là 318,9. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 2,66 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,84 (t, J=6,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H).

Ví dụ 2-6A và Ví dụ 2-6B



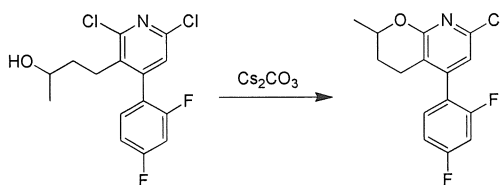
(R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit
và (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: 4-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)butan-2-ol



Metyl magie bromua (1,7 mL, 5,1 mmol) được thêm vào dung dịch 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)propanal (chất trung gian 2-7, 270 mg, 0,85 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hoà (50 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 30%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₅H₁₄Cl₂F₂NO) [M+H]⁺ là 332,0, giá trị đã tìm được là 331,9.

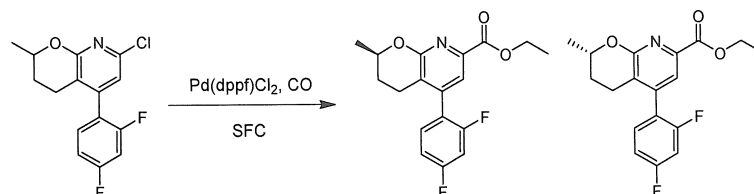
Bước 2: 7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin



Hỗn hợp của 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)butan-2-ol (200 mg, 0,60 mmol) và Cs₂CO₃ (392 mg, 1,20 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (50 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:3) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₅H₁₃ClF₂NO) [M+H]⁺ là 296,1, giá trị đã tìm được

là 296,1.

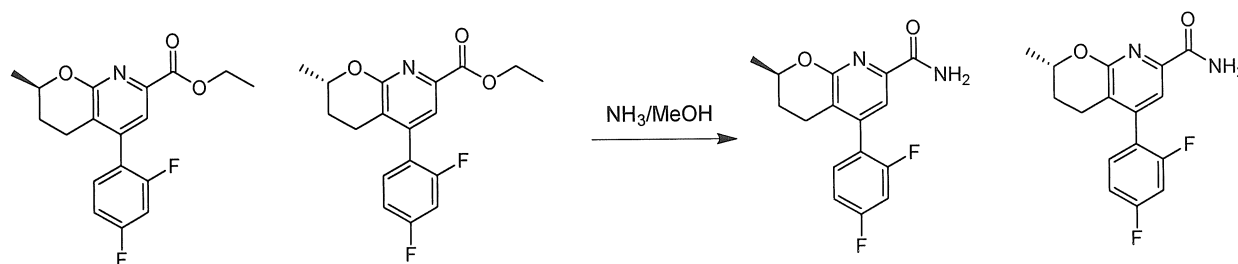
Bước 3: Ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin (120 mg, 0,41 mmol) trong EtOH (10 mL) được thêm kali axetat (80 mg, 0,81 mmol) và PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,04 mmol) trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 70°C trong 7 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat 5:1) để thu được sản phẩm raxemic. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₈F₂NO₃) [M+H]⁺ là 334,1, giá trị đã tìm được là 334,1.

Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 um; Pha động: 40% đến 40% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 50 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 4: (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

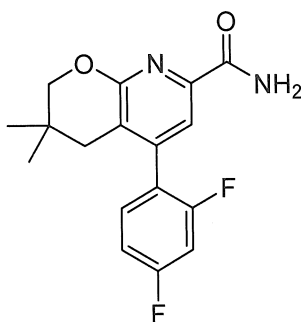


Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (35 mg, 0,11 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (20 mL) được khuấy ở 15°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô

đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μ m; Pha động: 43% đến 63% nước(chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{16}H_{15}F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$ là 305,1, giá trị đã tìm được là 305,0. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 5,81 (br. s., 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 2,75 (br. s., 1H), 2,56 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

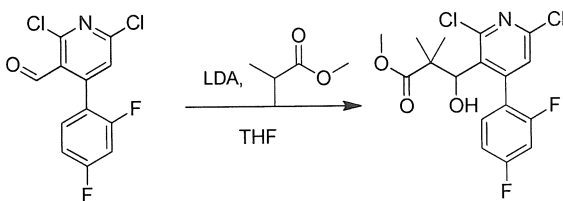
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{16}H_{15}F_2N_2O_2$) $[M+H]^+$ là 305,1, giá trị đã tìm được là 305,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 5,66 (br. s., 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 2,73 (br. s., 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ví dụ 2-7



5-(2,4-Diflophenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

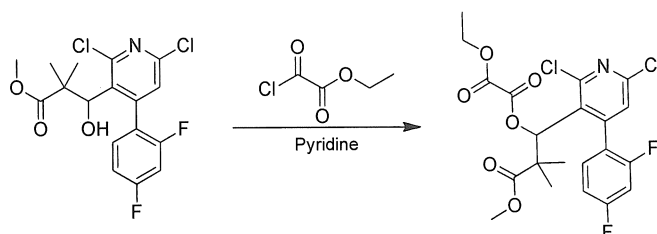
Bước 1: Metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2,2-dimetyl propanoat



Dung dịch metyl isobutyrat (1,7 g, 17 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường N_2 ở $-60^\circ C$ được thêm LDA (8,35 mL, 16,7 mmol). Phản ứng được khuấy ở $-60^\circ C$ trong 0,5 giờ. 2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)nicotinaldehyt (chất trung gian 2-1, 4 g, 14 mmol)

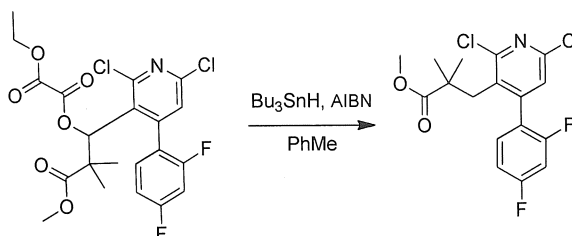
được thêm vào từ từ trong hơn 30 phút. Phản ứng được khuấy ở -60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được đập bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (20 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (50 mL). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 10% đến 20%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390,0, giá trị đã tìm được là 389,9. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,51 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 6H).

Bước 2: 1-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxo propyl etyl oxalat



Hỗn hợp của 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoat (1,2 g, 3,1 mmol), etyl 2-clo-2-oxoaxetat (830 mg, 6,1 mmol) và pyridin (478 mg, 6,1 mmol) trong DCM (20 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được đập bằng nước (20 mL), được chiết tách bằng EtOAc (50 mL) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

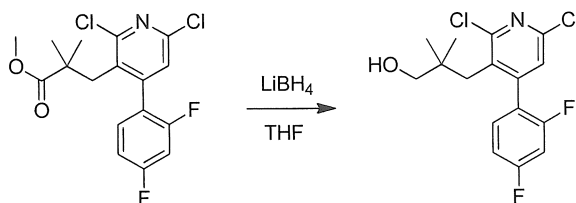
Bước 3: Metyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylpropanoat



Hỗn hợp của 1-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl etyl oxalat (750 mg, 1,5 mmol), và Bu_3SnH (890 mg, 3,1 mmol) trong toluen (20 mL) được thêm AIBN (75 mg, 0,46 mmol) trong môi trường N_2 . Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl

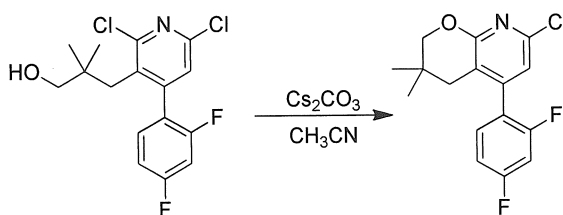
axetat/ete dầu mỏ 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{16}Cl_2F_2NO_2$) $[M+H]^+$, 374,0, giá trị đã tìm được là 374,0. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,27 - 3,12 (m, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 0,88 (d, $J=10,6$ Hz, 6H).

Bước 4: 3-(2,6-Diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol



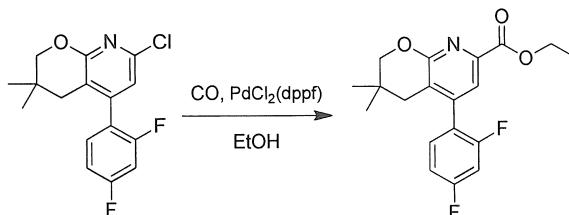
Dung dịch methyl 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylpropanoat (130 mg, 0,34 mmol) trong THF (4 mL) được thêm $LiBH_4$ (14,5 mg, 0,66 mmol) trong môi trường N_2 . Phản ứng được khuấy ở $60^\circ C$ trong 4h sau đó làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl pha nước bão hoà (5 mL) và chiết tách bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{16}H_{16}Cl_2F_2NO$) $[M+H]^+$ là 346,0, giá trị đã tìm được là 345,9. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 3,09 (br. s., 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (br. s., 1H), 0,61 (br. s., 6H).

Bước 5: 7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin



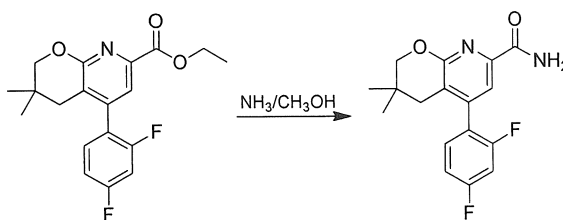
Hỗn hợp của 3-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (100 mg, 0,29 mmol) và Cs_2CO_3 (190 mg, 0,58 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được khuấy ở $70^\circ C$ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($C_{16}H_{15}ClF_2NO$) $[M+H]^+$ là 310,0, giá trị đã tìm được là 310,1. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,26 (br. s., 2H), 0,96 (s, 6H).

Bước 6: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



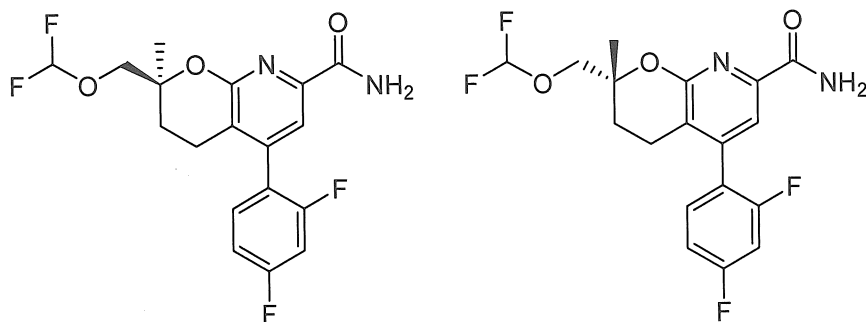
Dung dịch 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,3-dimetyl -3,4-dihydro-2H- pyrano[2,3-b]pyridin (60 mg, 0,19 mmol) trong EtOH (10 mL) được thêm kali axetat (98 mg, 0,58 mmol) và PdCl₂(dppf) (28 mg, 0,04 mmol) trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong điều kiện CO 344,738 kPa (50 psi) ở 70°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₂₀F₂NO₃) [M+H]⁺ là 348,1, giá trị đã tìm được là 348,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 4,43 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

Bước 7: 5-(2,4-Diflophenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



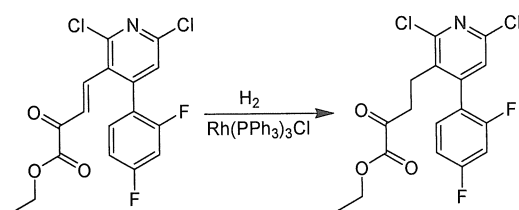
Hỗn hợp của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (50 mg, 0,14 mmol) và amoniac trong MeOH (15 mL, 150 mmol) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺ là 319,1, giá trị đã tìm được là 319,1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 0,99 (s, 6H).

Ví dụ 2-8A và Ví dụ 2-8B



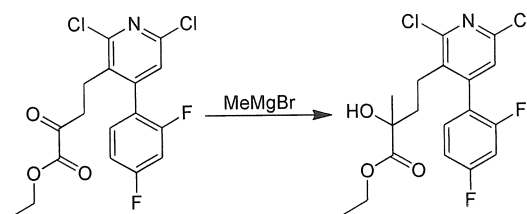
(S)-2-((difluoromethoxy)methyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid

Bước 1: Ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobutanoat



Dung dịch khuấy của ethyl (E)-4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobut-3-enoat (chất trung gian 2-2, 2,1 g, 5,44 mmol) trong THF (20 mL) và t-BuOH (20 mL) được thêm tris(triphenylphosphin) rơđi(I) clorua (1,0 g, 1,1 mmol) ở 25°C, dung dịch được khuấy ở 40°C trong môi trường H₂ 344,738 kPa (50 psi) trong 19 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 3%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₄Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺ là 388,0, giá trị đã tìm được là 388,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 - 6,91 (m, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,90 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H)

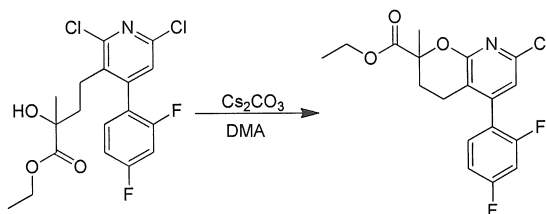
Bước 2: Ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxy-2-metylbutanoat



MeMgBr (0,54 mL, 1,73 mmol) được thêm nhỏ giọt từ từ vào dung dịch ethyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-oxobutanoat (670 mg, 1,73 mmol) trong THF (18 mL) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ.

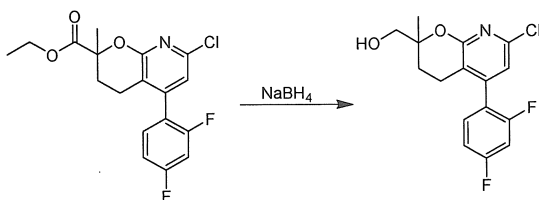
Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (30 mL) được thêm vào và pha nước được chiết tách bằng etyl axetat (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 10%) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 406,2, giá trị đã tìm được là 405,9. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,27 - 7,18 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,09 - 6,95 (m, 2 H), 4,28 - 4,18 (m, 1 H), 4,18 - 4,07 (m, 1 H), 3,09 (s, 1 H), 2,79 (dt, $J = 3,8, 12,9$ Hz, 1 H), 2,48 (dt, $J = 4,8, 12,9$ Hz, 1 H), 1,95 (dt, $J = 4,5, 12,8$ Hz, 1 H), 1,81 - 1,68 (m, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,33 - 1,26 (m, 3 H).

Bước 3: Ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat



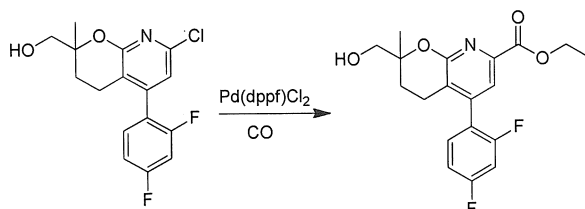
Dung dịch etyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxy-2-metylbutanoat (270 mg, 0,66 mmol) trong DMA (5 mL) được thêm Cs_2CO_3 (429 mg, 1,32 mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với N_2 ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 100 phút. Dung dịch được đổ vào nước (25 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (25 mL x 2). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 368,0, giá trị đã tìm được là 367,9. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,17 - 7,07 (m, 1 H), 6,95 - 6,81 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 4,25 - 4,07 (m, 2 H), 2,95 - 2,83 (m, 1 H), 2,46 - 2,25 (m, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H).

Bước 4: (7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metanol



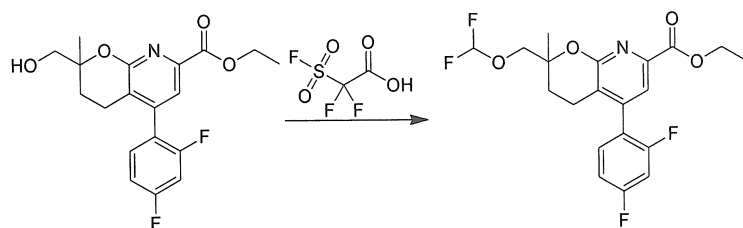
Dung dịch ethyl 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (166 mg, 0,45 mmol) trong EtOH (5 mL) được thêm NaBH₄ (34,8 mg, 0,9 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ trong môi trường N₂. Axeton (1 mL) được thêm vào hỗn hợp này, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 10% đến 30%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄ClF₂NO₂) [M+H]⁺ là 326,0, giá trị đã tìm được là 325,9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,19 (m, 1 H), 7,04 - 6,90 (m, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 3,81 - 3,71 (m, 1 H), 3,67 - 3,57 (m, 1 H), 2,56 - 2,43 (m, 1 H), 2,08 - 1,94 (m, 1 H), 1,76 - 1,65 (m, 1 H), 1,36 (s, 3 H), 1,29 - 1,21 (m, 1 H).

Bước 5: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



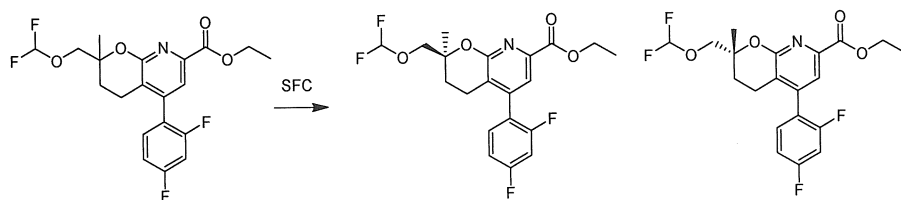
Hỗn hợp của (7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl) metanol (106 mg, 0,326 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0,03 mmol) trong EtOH (30 mL) trong điều kiện argon được thêm KOAc (63,9 mg, 0,652 mmol). Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với argon ba lần. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 10% đến 60%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₁₉F₂NO₄) [M+H]⁺ là 364,1, giá trị đã tìm được là 364,0.

Bước 6: Ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



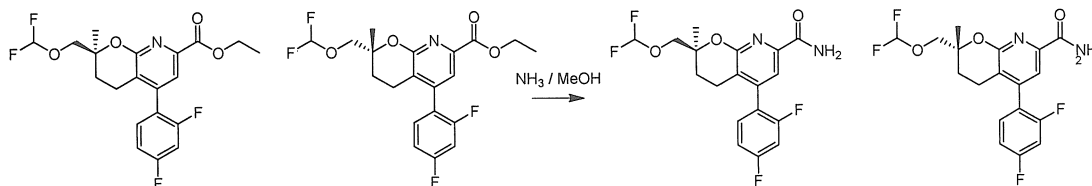
Dung dịch khuấy của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (70 mg, 0,193 mmol) trong axetonitril (7 mL) ở 25°C trong môi trường N₂ được thêm đồng(I) iodua (7,34 mg, 0,04 mmol) và axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (68,6 mg, 0,39 mmol). Dung dịch được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Một phần axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (137 mg, 0,771 mmol) được thêm tiếp ở 50°C và dung dịch này được khuấy ở 50°C trong 40 phút. Dung dịch được đổ vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà (40 mL) và được chiết tách bằng ethyl axetat (40 mL x 2), các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat 2:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,0.

Bước 7: Ethyl (S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (22,8 mg, 0,055 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AY 250×30 mm, 10 um; Pha động: 10% đến 10% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

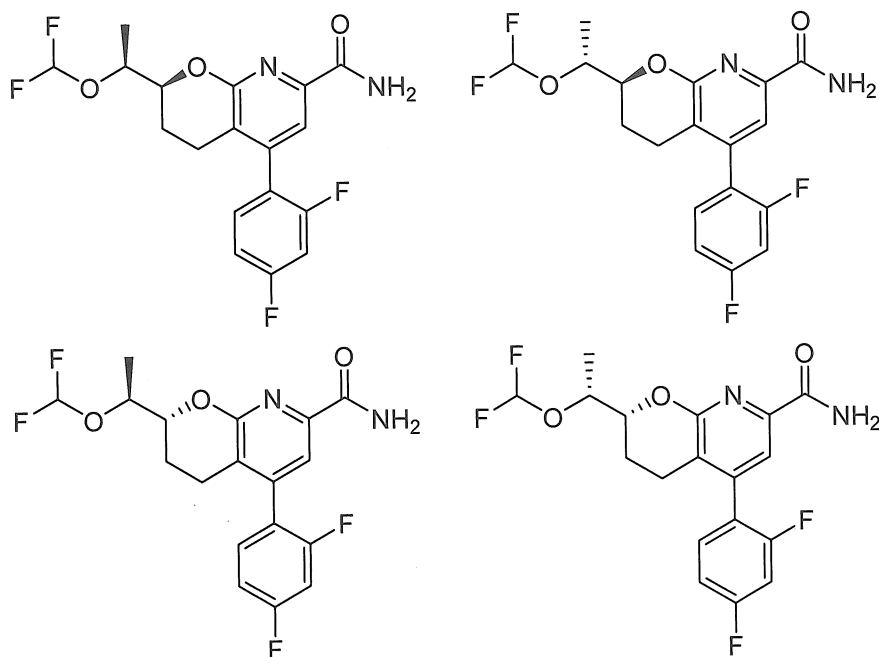
Bước 8: (S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-2-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của etyl 2-((difluoromethoxy)methyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (10 mg, 0,024 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (20 mL) được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phân cực được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μ m; Pha động: 50% đến 70% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (br. s., 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,07 - 6,87 (m, 2 H), 6,66 (br. s., 1 H), 6,53 - 6,07 (m, 1 H), 4,08 - 3,87 (m, 2 H), 2,10 - 1,96 (m, 1 H), 1,91 - 1,73 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H).

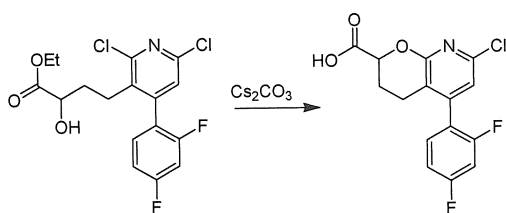
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 2-((difluoromethoxy)methyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (br. s., 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,29 (br. s., 1 H), 7,07 - 6,90 (m, 2 H), 6,78 (br. s., 1 H), 6,59 - 6,02 (m, 1 H), 4,08 - 3,86 (m, 2 H), 2,10 - 1,96 (m, 1 H), 1,90 - 1,75 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H).

Ví dụ 2-9A, Ví dụ 2-9B, Ví dụ 2-9C và Ví dụ 2-9D



(S)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (S)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (R)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

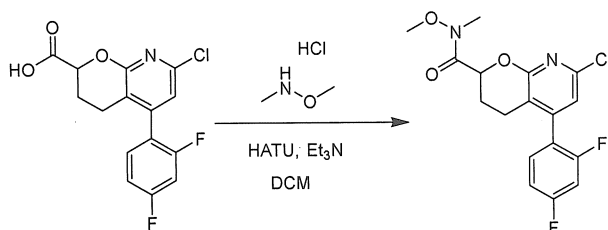
Bước 1: Axit 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylic (chất trung gian 3-2)



Thêm vào dung dịch etyl 4-(2,6-diclo-4-(2,4-diflophenyl)pyridin-3-yl)-2-hydroxybutanoat (chất trung gian 2-3, 1,15 g, 2,9 mmol) và Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,8 mmol) trong CH_3CN (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được đổ vào nước (60 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (20 mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH~4 bằng axit xitric và được chiết tách bằng EtOAc (40 mL x 3). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 325,9, giá trị đã tìm được là 325,9. ^1H NMR (400MHz,

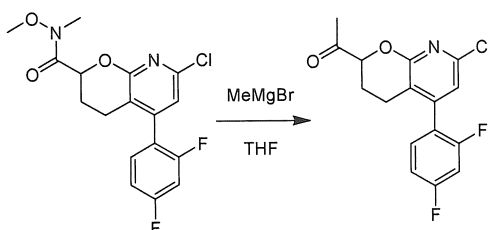
CDCl_3) δ 7,30 - 7,08 (m, 2H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 4,98 (dd, $J=3,9, 6,7$ Hz, 1H), 2,78 - 2,43 (m, 2H), 2,36 - 2,07 (m, 2H).

Bước 2: 7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-N-metoxi-N-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxamit



Hỗn hợp của axit 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylic (0,8 g, 2,5 mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (264 mg, 2,7 mmol), HATU (1,02 g, 2,7 mmol) và Et_3N (720 mg, 7,35 mmol) trong DCM (15 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được đổ vào nước (20 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 1:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 369,0, giá trị đã tìm được là 369,1.

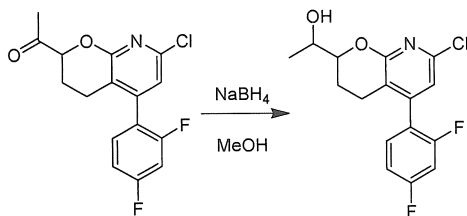
Bước 3: 1-(7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)etanon



Dung dịch 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-N-metoxi-N-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (400 mg, 1,1 mmol) trong THF (10 mL) được thêm nhỏ giọt MeMgBr (0,4 mL, 1,2 mmol) ở -65°C trong môi trường N_2 và phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -65°C . Phản ứng này được dập bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà (10 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 324,0, giá trị đã tìm được là 324,1. ^1H NMR (400MHz,

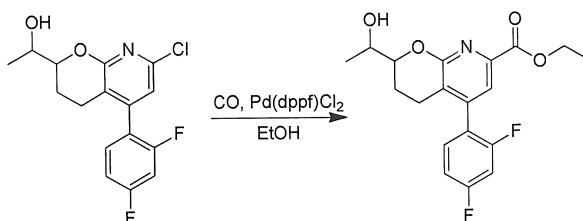
CDCl_3) δ 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 3H), 4,77 - 4,56 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H).

Bước 4: 1-(7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)etanol



Hỗn hợp của 1-(7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)etanon (130 mg, 0,40 mmol) và NaBH_4 (16 mg, 0,40 mmol) trong MeOH (5 mL) được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được đổ vào nước (20 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 326,0, giá trị đã tìm được là 325,8. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 6,85 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,25 - 4,01 (m, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,35 - 1,29 (m, 3H).

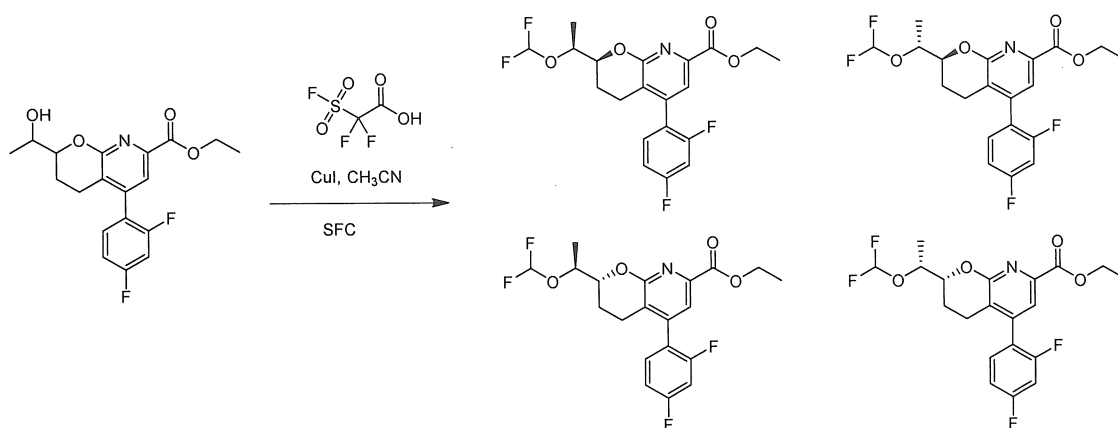
Bước 5: Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch 1-(7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)etanol (130 mg, 0,4 mmol) trong EtOH (20 mL) được thêm kali axetat (117 mg, 1,2 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29 mg, 0,05 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được loại khí và được đổ đầy lại với CO (ba lần). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường CO 344,738 kPa (50 psi) ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 4 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 364,1, giá trị đã tìm được là 364,1. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,03 (m,

2H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 2,79 (dtd, J=6,0, 11,9, 17,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,42 - 1,29 (m, 6H).

Bước 6: Etyl (S)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (S)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat, etyl (R)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và etyl (R)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (85 mg, 0,23 mmol) và CuI (17 mg, 0,09 mmol) trong CH₃CN (3 mL) được thêm nhỏ giọt axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (200 mg, 1,13 mmol) ở 45°C trong môi trường N₂ và phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 50°C. Phản ứng được dập bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà (5 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 5:1) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, giá trị đã tìm được là 414,0 và MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, giá trị đã tìm được là 414,0.

Mỗi hỗn hợp đồng phân không đối quang của chất đồng phân đối ảnh được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak Whelk-01 250×30 mm, 10 µm; Pha động: 45% đến 45% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được bốn chất đồng phân của sản phẩm.

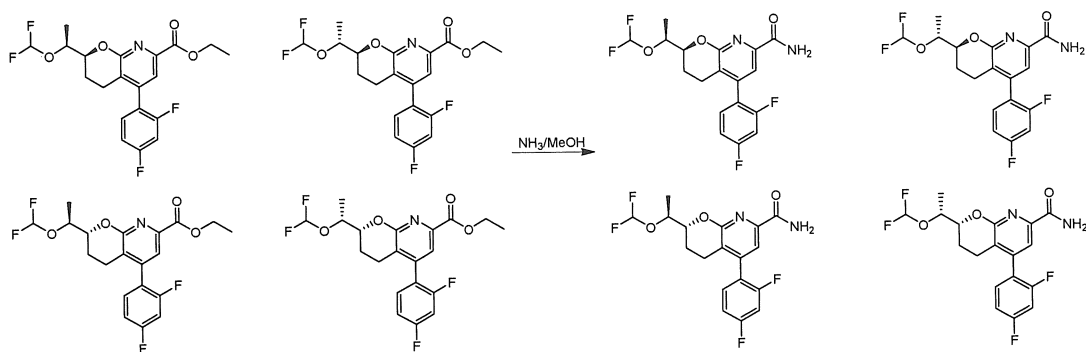
Chất đồng phân 1: MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,1.

Chất đồng phân 2: MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,1.

Chất đồng phân 3: MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₁₉F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,1.

Chất đồng phân 4: MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₁₉F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,1.

Bước 7: (S)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (S)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (R)-2-((S)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-2-((R)-1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân của etyl 2-(1-(diflometoxy)etyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (10 mg, 0,023 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (15 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra một chất đồng phân của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,77 - 6,31 (m, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,34 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J=5,7, 12,2, 17,4 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=2,2, 17,4 Hz, 1H), 2,05 (td, J=2,6, 13,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Xử lý tương tự đối với các chất đồng phân khác của etyl 2-(1-(diflometoxy)etyl)-

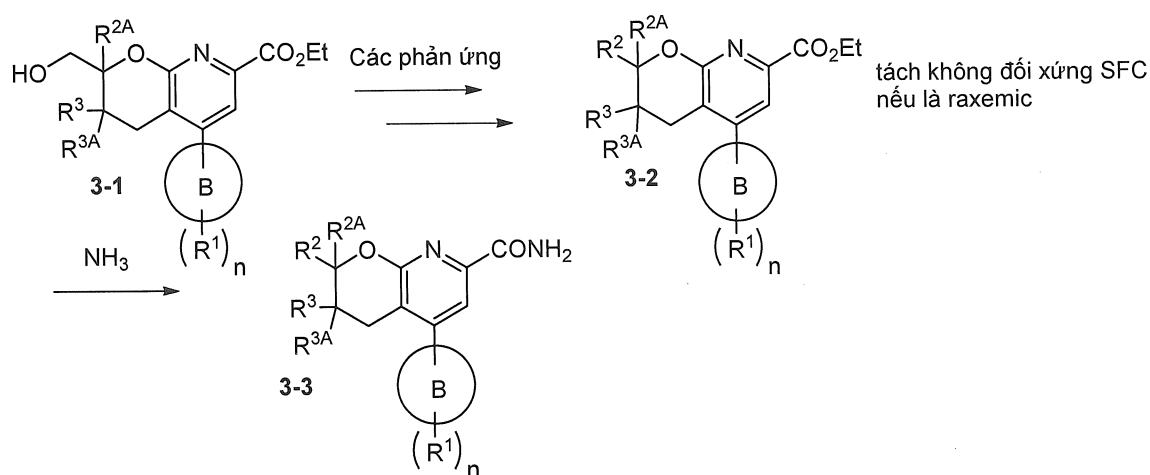
5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được các chất đồng phân khác của hợp chất nêu ở đề mục.

Chất đồng phân 2: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,1. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,58 (br. s., 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 2H), 6,77 - 6,26 (m, 1H), 4,45 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,67 - 2,49 (m, 1H), 2,04 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,3$ Hz, 3H).

Chất đồng phân 3: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,1. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 1H), 7,12 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,75 - 6,26 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,31 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,79 (ddd, $J=5,7, 12,1, 17,4$ Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,14 (dd, $J=2,7, 11,0$ Hz, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 3H).

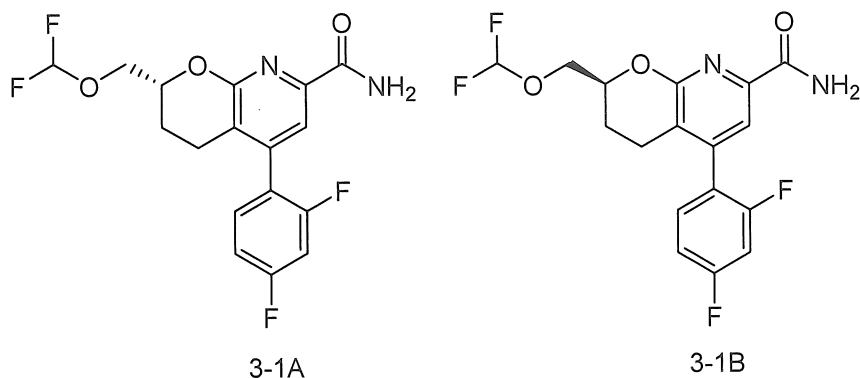
Chất đồng phân 4: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,1. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,02 (m, 2H), 6,81 - 6,23 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 2,79 (ddd, $J=5,5, 12,0, 17,3$ Hz, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,66 (m, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 3H).

Sơ đồ 3



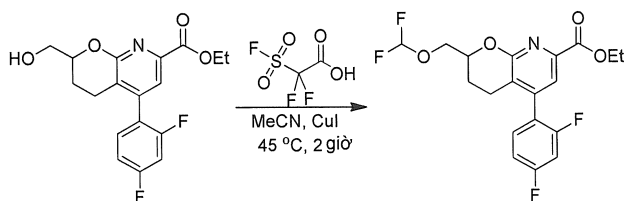
Hợp chất có Công thức I (trong đó theo Sơ đồ 3, mỗi R^{2A} , và R^{3A} là hydro và R^2 , R^3 , vòng B, n, và mỗi R^1 là như được mô tả trong Công thức I hoặc các phương án thay thế được mô tả ở đây) có thể được điều chế theo Sơ đồ 3 bằng nhiều phản ứng khác nhau trên rượu 3-1 (ví dụ, alkyl hoá, flo hoá, oxy hoá sau đó là flo hoá, v.v.), sau đó là xử lý bằng amoniac.

Ví dụ 3-1A và Ví dụ 3-1B



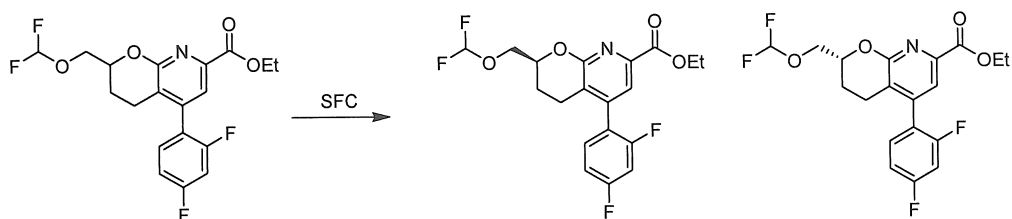
Ví dụ 3-1A: (R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và Ví dụ 3-1B: (S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



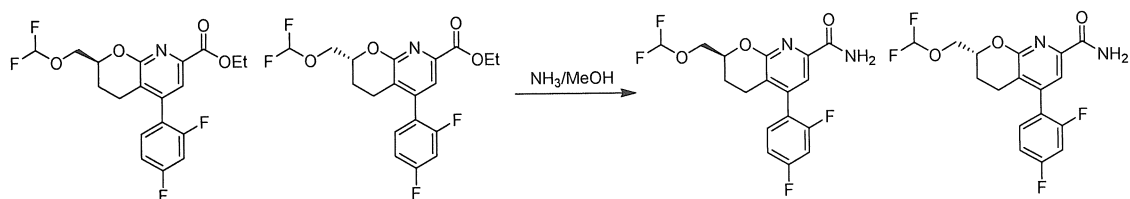
Hỗn hợp của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 2-4, 94 mg, 0,27 mmol) và đồng(I) iodua (10,3 mg, 0,05 mmol) trong MeCN (10 mL) được thêm axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (96 mg, 0,54 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 2,5 giờ trong điều kiện bảo vệ bởi N₂. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được bazơ hoá đến độ pH~8 bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà và nước (10 mL) và được chiết tách bằng etyl axetat (2 x 10 mL). Các pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 1:1) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₁₈F₄NO₄) [M+H]⁺ là 400,2, giá trị đã tìm được là 400,2. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,61 (s, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 6,30 - 6,71 (m, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 2,85 (ddd, J = 5,8, 11,9, 17,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,10 (td, J = 2,8, 13,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,88 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: Ethyl (S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano [2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (40 mg, 0,100 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 um; Pha động: 30% đến 30% IPA (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 70 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 3: (S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (20 mg, 0,05 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (40 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Gemini C18 250×21,2 mm, 5 um; Pha động: 30% đến 60% nước (chứa 10 mM NH₄HCO₃)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₅F₄N₂O₃) [M+H]⁺ là 371,1, giá trị đã tìm được là 371,0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 6,25 - 6,70 (m, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 5,67, 11,93, 17,22 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 16,04 Hz, 1H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 1H)

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-

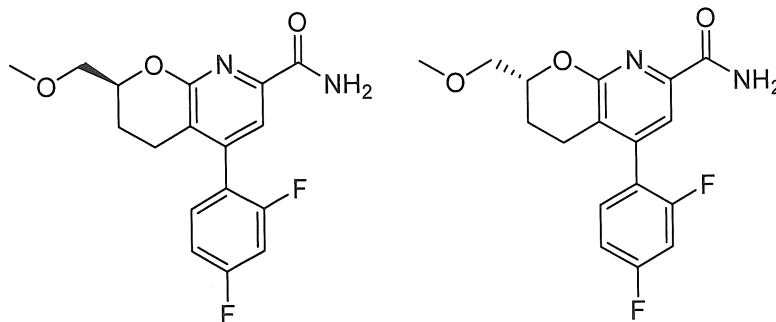
carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₅F₄N₂O₃) [M+H]⁺ là 371,1, giá trị đã tìm được là 371,0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 6,27 - 6,71 (m, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,06 - 4,16 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 5,48, 11,84, 17,12 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 16,43 Hz, 1H), 2,03 - 2,12 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 1H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo các quy trình đã mô tả cho Ví dụ 3-1A và Ví dụ 3-1B.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	MS (ESI) đã tính	MS (ESI) đã tìm được	¹ H NMR
3-2A		(S)- hoặc (R)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	353,1	352,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,61 (br. s., 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,11-7,30 (m, 2H), 6,23-6,74 (m, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 2,88-3,06 (m, 1H), 2,70 (d, J=16,54 Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 1H).
3-2B		(R)- hoặc (S)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	353,1	352,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,61 (br. s., 1H), 7,44 (br. s., 2H), 7,23 (t, J=7,61 Hz, 2H), 6,22-6,74 (m, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,13 (br. s., 2H), 2,97 (d, J=13,45 Hz, 1H), 2,70 (d, J=16,54 Hz, 1H), 1,99-2,16 (m, 1H), 1,77 (br. s., 1H)
3-3A		(S)- hoặc (R)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(2-methylthiazol-5-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	356,1	355,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,89 (br. s., 1H), 7,76 (br. s., 1H), 6,24-6,73 (m, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,14 (br. s., 2H), 2,76 (br. s., 3H), 2,17 (br. s., 1H), 1,29 (br. s., 1H)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	MS (ESI) đã tính	MS (ESI) đã tìm được	¹ H NMR
3-3B		(R)- hoặc (S)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(2-methylthiazol-5-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	356,1	355,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,25-6,73 (m, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,14 (d, J=7,28 Hz, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (d, J=8,38 Hz, 1H), 1,74-1,91 (m, 1H)
3-4A		(S)- hoặc (R)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	374,1	375,0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,76 (m, 1H), 6,28-6,72 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 2H), 2,90-3,18 (m, 2H), 2,19 (dd, J=3,09, 11,03 Hz, 1H), 1,74-1,95 (m, 1H).
3-4B		(R)- hoặc (S)-2-(((difluoromethoxy)methyl)-5-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamidit	374,1	375,0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,75 (m, 1H), 6,29-6,72 (m, 1H), 4,48-4,60 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 2H), 2,87-3,18 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,77-1,92 (m, 1H).

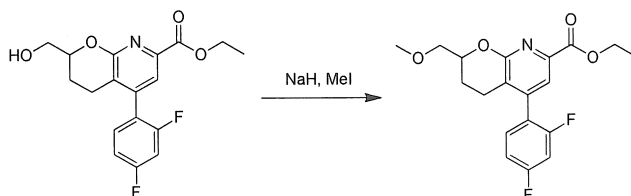
Ví dụ 3-5A và Ví dụ 3-5B



(S)-5-(2,4-difluorophenyl)-2-(methoxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-

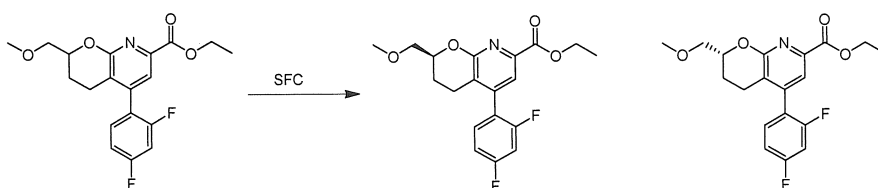
carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



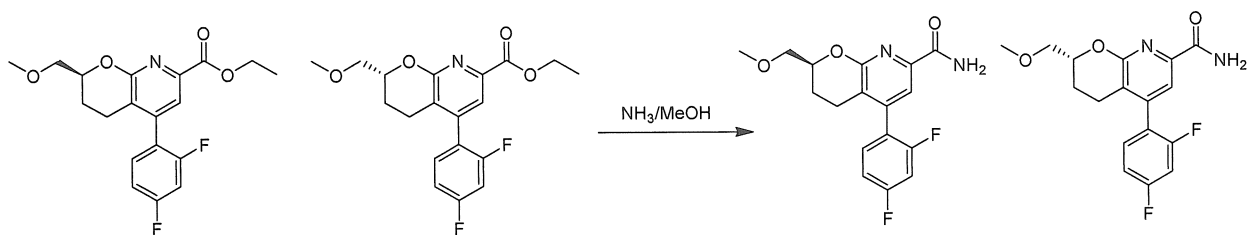
Dung dịch khuấy của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 2-4, 150 mg, 0,43 mmol) và iodometan (67,0 mg, 0,47 mmol) trong DMF khô (4 mL) được thêm natri hydrua (18,89 mg, 0,472 mmol) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 2:1) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₂₀F₂NO₄) [M+H]⁺ là 364,1, giá trị đã tìm được là 364,0.

Bước 2: Etyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và etyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (93 mg, 0,256 mmol) raxemic được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak OJ 250×30 mm, 5 um; Pha động: 45% đến 45% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

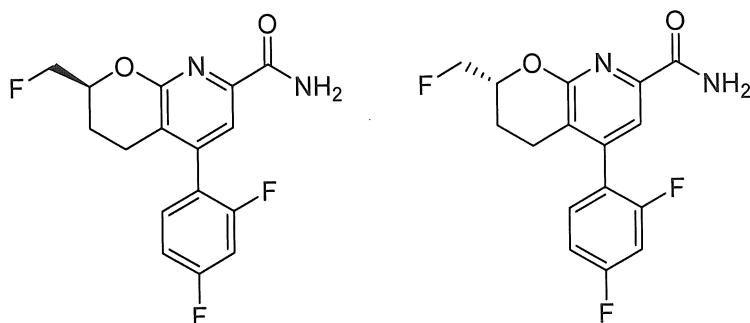
Bước 3: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(metoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit.



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(methoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (41 mg, 0,11 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (15 mL) được khuấy ở 26°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phân căn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 2:1) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃) [M+H]⁺ là [335,1], giá trị đã tìm được là [335,0]. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 2H), 7,26 -7,22 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,46 - 4,44 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,74 - 2,56 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H).

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(methoxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃) [M+H]⁺ là [335,1], giá trị đã tìm được là [335,0]. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 2H), 7,21 -7,15 (m, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H).

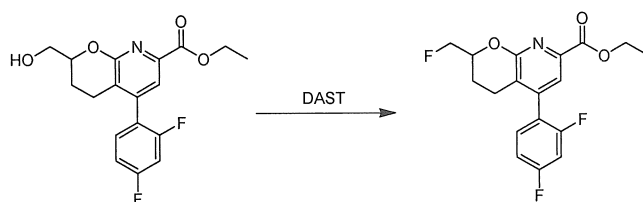
Ví dụ 3-6A và Ví dụ 3-6B



(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

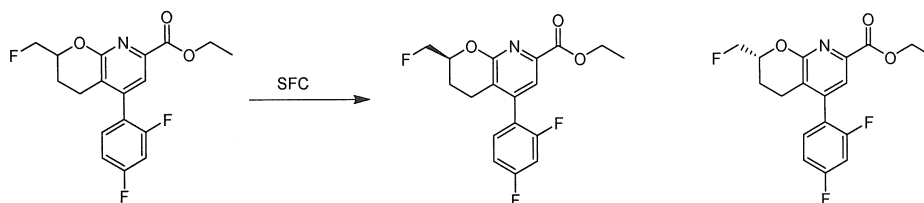
Bước 1: Etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-

carboxylat



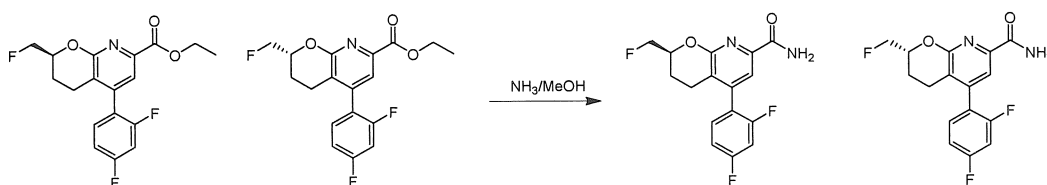
Dung dịch ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 2-4, 300mg, 0,86 mmol) trong DCM (15 mL) ở -40°C được thêm DAST (0,34 mL, 2,6 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 100 phút trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được dập bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà (30 mL) và được chiết tách bằng DCM (2 x 20 mL). Các phần hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/ethyl axetat từ 20:1 đến 1:3) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 352,1, giá trị đã tìm được là 352,1

Bước 2: Ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (990 mg, 2,82 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak Whelk-01 250x30 mm, 10 μm ; Pha động: 50% đến 50% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

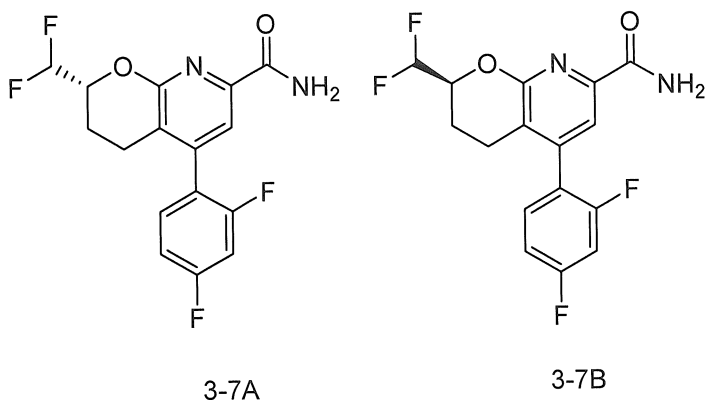
Bước 3: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (485 mg, 1,38 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (50 mL) được khuấy ở 23°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm. Chất rắn được rửa bằng CH₃CN (2 mL). Hỗn hợp này được lọc và phần cặn rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄F₃N₂O₂) [M+H]⁺ là 323,0, giá trị đã tìm được là 323,1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 4,87 - 4,54 (m, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,09 - 2,06 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H).

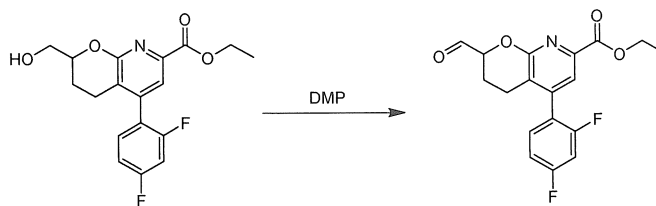
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(flometyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat furnished chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₄F₃N₂O₂) [M+H]⁺ là 323,0, giá trị đã tìm được là 323,1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 4,87 - 4,54 (m, 3H), 2,86 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 1H).

Ví dụ 3-7A và Ví dụ 3-7B



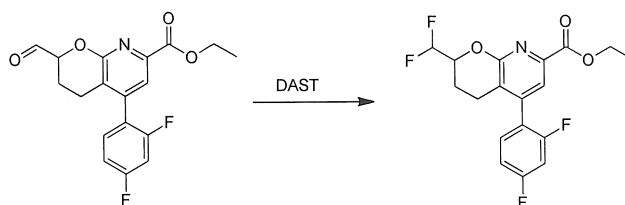
Ví dụ 3-7A: (R)-2-(diflometyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và 3-7B: (S)-2-(diflometyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-formyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 3-1)



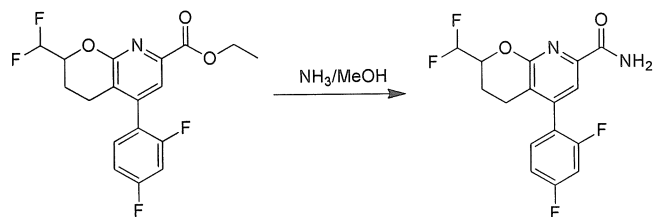
Dung dịch khuấy của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (chất trung gian 2-4, 300 mg, 0,86 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm DMP (474 mg, 1,1 mmol) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà (50 mL) được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₈F₂NO₅) [M+H+H₂O]⁺ là 366,1, giá trị đã tìm được là 366,1.

Bước 2: Ethyl 2-(diflometyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



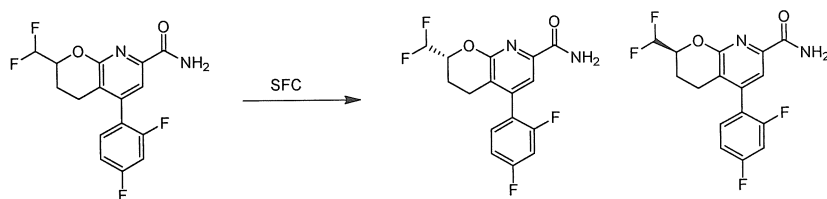
Dung dịch của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-formyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (380 mg, 1,1 mmol) trong DCM (20 mL) và EtOH (0,01 mL) được thêm DAST (0,289 ml, 2,2 mmol) ở 0°C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở 24°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà (20 mL). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ 1:2) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₆F₄NO₃) [M+H]⁺ là 370,2, giá trị đã tìm được là 370,0.

Bước 3: 2-(Diflometyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch ethyl 2-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]-pyridin-7-carboxylat (81 mg, 0,22 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (15 mL) được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là [341,1], giá trị đã tìm được là [341,0].

Bước 4: (R)-2-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid và (S)-2-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid

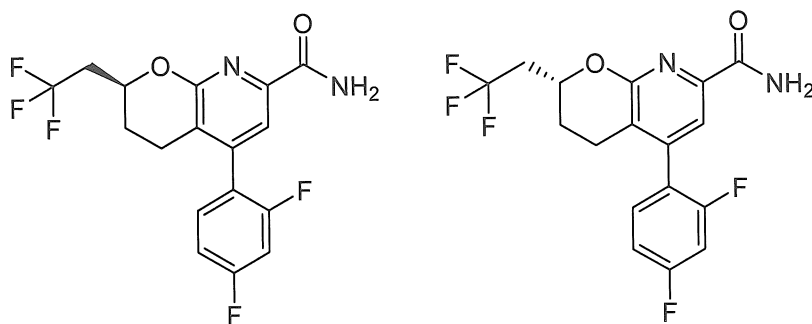


Ethyl 2-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamid raxemic (64 mg, 0,19 mmol) được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 μm ; Pha động: 20% đến 20% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh:

Một chất đồng phân đối ảnh: MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 341,1, giá trị đã tìm được là 341,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,22 - 5,94 (m, 1H), 4,87 - 4,54 (m, 1H), 3,30 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H).

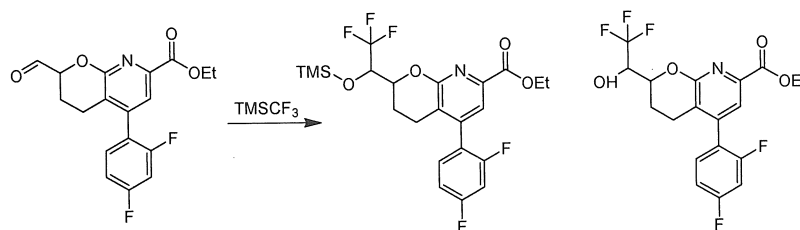
Chất đồng phân đối ảnh khác: MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 341,1, giá trị đã tìm được là 341,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,22 - 5,94 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 3,30 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H).

Ví dụ 3-8A và Ví dụ 3-8B



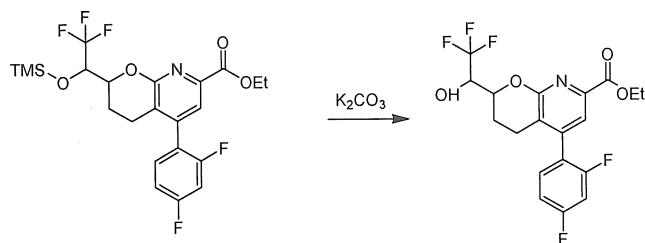
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-((trimetylsilyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



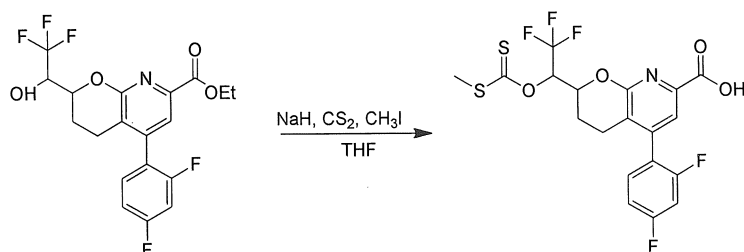
Dung dịch của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-formyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 3-1, 700 mg, 2,0 mmol), xesi florua (918 mg, 6,1 mmol) trong THF (15 mL) được thêm trimetyl(triflometyl)silan (860 mg, 6,1 mmol) ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được đập bằng H₂O (15 mL), và được chiết tách bằng EtOAc (3 x 25 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và phân dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký silicagel rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat từ 20:1 đến 2:1 thu được các sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₂H₂₅F₅NO₄Si) [M+H]⁺ là 490,5, kết quả thực tế là 490,4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 6,72-6,88 (m, 2H), 4,21-4,38 (m, 3H), 2,59 (br. s., 1H), 2,47 (br. s., 1H), 1,83-2,04 (m, 1H), 1,62-1,83 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,04 Hz, 3H), 0,01 (d, J=11,35 Hz, 9H).

Bước 2: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



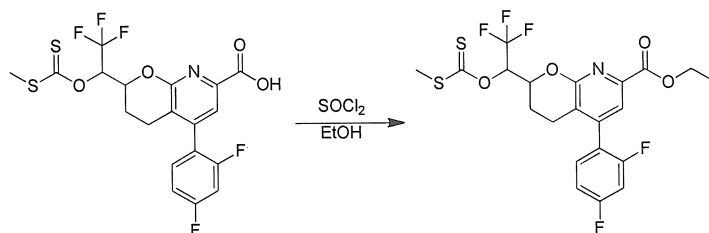
Dung dịch ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-((trimetylsilyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (300 mg, 0,61 mmol) trong etanol (15 mL) được thêm K_2CO_3 (102 mg, 0,74 mmol) ở $18^\circ C$. Hỗn hợp này được khuấy ở $18^\circ C$ trong 40 phút. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat 2:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{19}H_{17}F_5NO_4)$ $[M+H]^+$ là 418,0, giá trị đã tìm được là 417,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, $J=10,17$ Hz, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 6,86-7,06 (m, 2H), 4,53-4,66 (m, 1H), 4,43 (quin, $J=7,24$ Hz, 2H), 4,11 (q, $J=7,30$ Hz, 1H), 2,81 (br. s., 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,40 (q, $J=7,43$ Hz, 3H).

Bước 3: axit 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylic



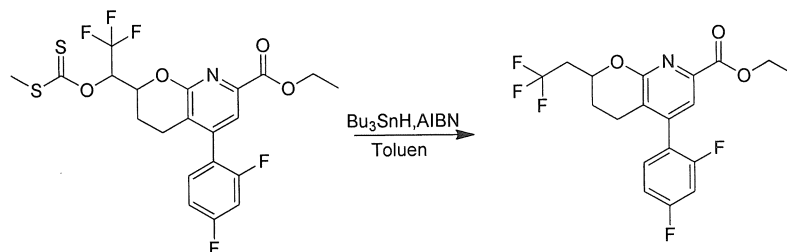
Dung dịch ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (280 mg, 0,67 mmol) trong THF (2 mL) được thêm NaH (40,3 mg, 1,0 mmol) ở $0^\circ C$ trong môi trường N_2 . Sau khi khuấy trong 30 phút, cacbon disulfua (0,10 mL, 1,68 mmol) và iodometan (0,31 mL, 5,00 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở $0^\circ C$ trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng 15 mL nước và 5 giọt HCl (đặc, 12M), được chiết tách bằng EtOAc (3 x 15 mL), các phần hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho $(C_{19}H_{15}F_5NO_4S_2)$ $[M+H]^+$ là 480,1, giá trị đã tìm được là 480,2.

Bước 4: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch axit 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylic (430 mg, 0,90 mmol) trong EtOH khô (10 mL) được thêm sulfuro diclorua (320 mg, 2,69 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong môi trường N_2 trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được đập bằng H_2O (15 mL), sau đó hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng NaHCO_3 rắn. Hỗn hợp này được chiết tách bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sắc ký silicagel rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat từ 10:1 đến 5:1 thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 508,4, giá trị đã tìm được là 508,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J=2,74$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 1H), 4,42 (dq, $J=2,35, 7,04$ Hz, 2H), 2,70-2,89 (m, 1H), 2,66 (br. s., 1H), 2,60 (s, 3H), 2,07-2,25 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,39 (dt, $J=1,96, 7,04$ Hz, 3H).

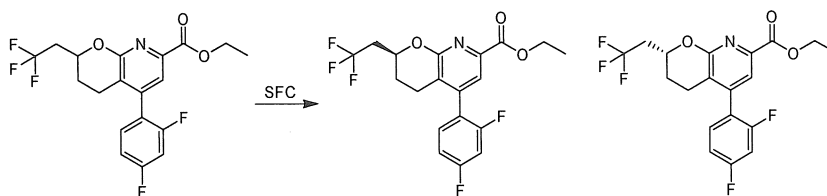
Bước 5: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-triflo-1-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)etyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (230 mg, 0,45 mmol) và tributylstanan (1,18 g, 4,05 mmol) trong toluen (10 mL) được thêm azobisisobutyronitril (20 mg, 0,12 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Phản ứng được pha

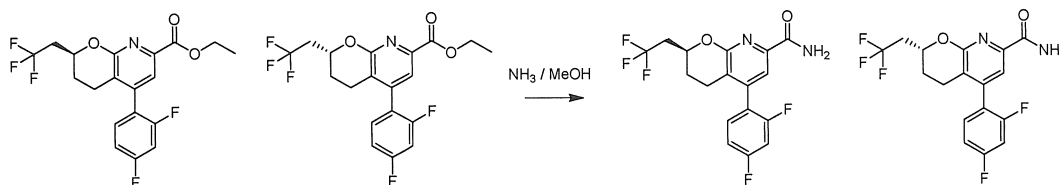
loãng bằng 20 mL nước, được chiết tách bằng EtOAc (20 mL x 3), các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat từ 10:1 đến 5:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 402,1, giá trị đã tìm được là 402,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 2H), 4,58 (td, $J=5,23, 10,27$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J=7,04$ Hz, 2H), 2,71-2,94 (m, 2H), 2,42-2,65 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 1H), 1,39 (t, $J=7,04$ Hz, 3H).

Bước 6: Ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (120 mg, 0,3 mmol) được phân tích qua SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak IC 250×30 mm, 10 μm ; Pha động: 30% đến 30% IPA (chứa DEA 0,05% trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 6 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

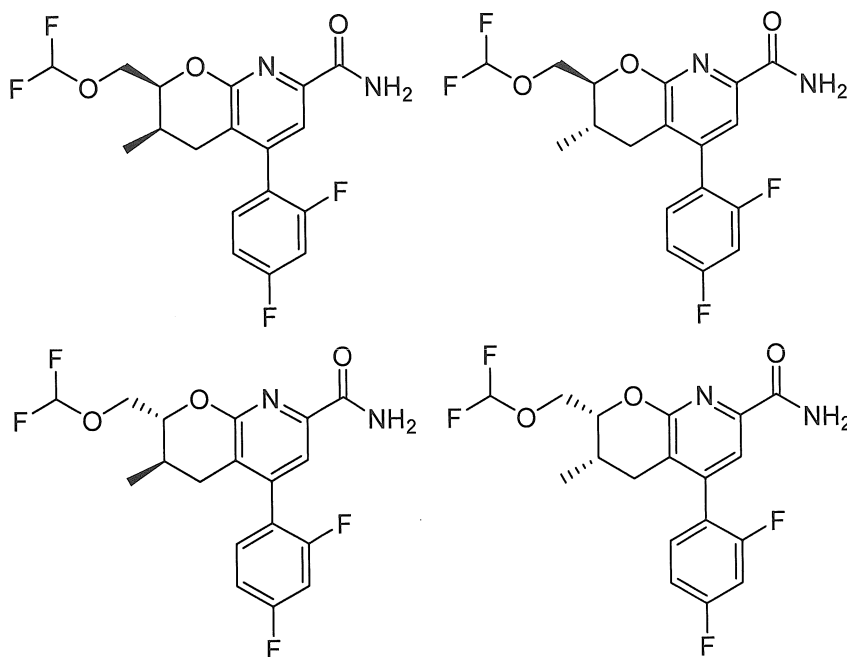


Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (45 mg, 0,11 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (20 mL) được khuấy ở 10°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μm ; Pha động: 43% đến 63% nước (chứa 0,05% HCl)-ACN; Tốc độ

chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{14}F_5N_2O_2$) $[M+H]^+$ là 373,1, giá trị đã tìm được là 372,9. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (br. s., 1H), 7,38 (d, $J=6,26$ Hz, 1H), 7,01-7,18 (m, 2H), 4,65 (br. s., 1H), 2,49-2,89 (m, 4H), 2,05-2,24 (m, 1H), 1,79 (br. s., 1H).

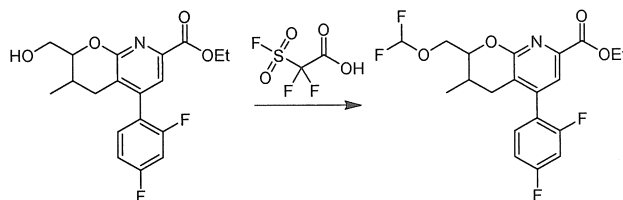
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của etyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{17}H_{14}F_5N_2O_2$) $[M+H]^+$ là 373,1, giá trị đã tìm được là 372,9. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 4,67 (br. s., 1H), 2,54-2,90 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,73-1,88 (m, 1H)

Ví dụ 3-9A, Ví dụ 3-9B, Ví dụ 3-9C và Ví dụ 3-9D



(2S,3R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano [2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2S,3S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit, (2R,3R)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (2R,3S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

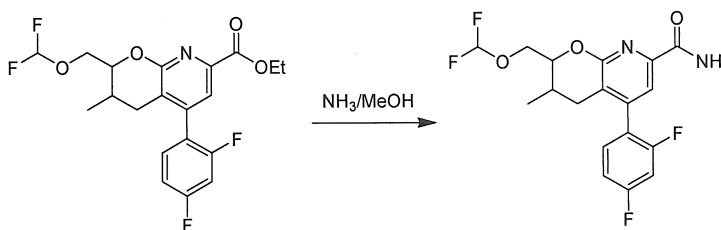
Bước 1: Etyl (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R) hoặc (2R,3S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch của một chất đồng phân của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (chất trung gian 2-5A, 2-5B, 2-5C hoặc 2-5D) 140 mg, 0,39 mmol) trong axetonitril (8 mL) được thêm đồng(I) iodua (14,7 mg, 0,077 mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 45°C trong môi trường N₂. Axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (0,2 mL, 1,9 mmol) được thêm nhỏ giọt, hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội trong nước đá và dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà (15 mL) được thêm vào. Lớp nước được chiết tách bằng EtOAc (25 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat 2:1) để tạo ra một chất đồng phân của sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺ là 414,1, giá trị đã tìm được là 414,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J=6,26 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,85-7,01 (m, 2H), 5,99-6,48 (m, 1H), 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2H), 3,93-4,26 (m, 3H), 2,01-2,61 (m, 3H), 1,24-1,41 (m, 3H), 0,77-1,06 (m, 3H).

Xử lý tương tự đối với các chất đồng phân khác của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được các chất đồng phân khác của sản phẩm.

Bước 2: (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R) hoặc (2R,3S)-2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân của ethyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (13 mg, 0,03 mmol) trong amoniac (10 M trong MeOH) (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong

10 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, 4 μ m; Pha động: 40% đến 60% nước (chứa TFA 0,1%)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để tạo ra một chất đồng phân của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,59 (s, 1H), 7,28-7,45 (m, 1H), 6,99-7,21 (m, 2H), 6,23-6,71 (m, 1H), 4,58 (br. s., 1H), 4,01-4,19 (m, 2H), 2,88-3,03 (m, 1H), 2,23-2,44 (m, 2H), 0,90 (d, $J=6,26$ Hz, 3H).

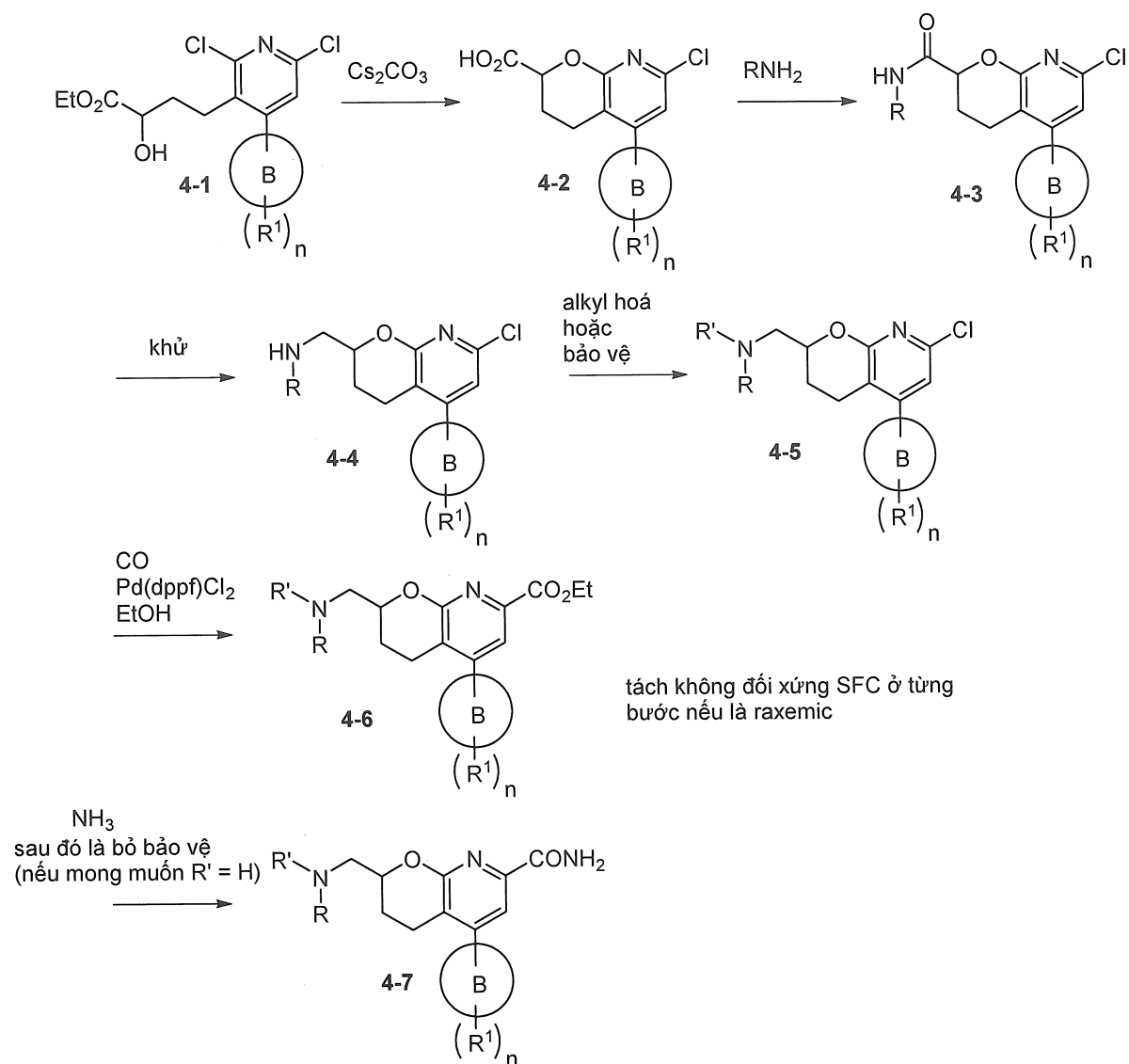
Xử lý tương tự đối với các chất đồng phân khác của etyl 2-((diflometoxy)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được các chất đồng phân khác của hợp chất nêu ở đề mục.

Chất đồng phân 2: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (br. s., 1H), 7,29-7,44 (m, 1H), 7,04-7,19 (m, 2H), 6,24-6,73 (m, 1H), 4,59 (br. s., 1H), 4,10 (br. s., 2H), 2,97 (br. s., 1H), 2,32 (br. s., 2H), 0,90 (d, $J=5,87$ Hz, 3H).

Chất đồng phân 3: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (br. s., 1H), 7,38 (d, $J=5,09$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=7,43$ Hz, 2H), 6,22-6,71 (m, 1H), 4,07-4,32 (m, 3H), 2,40-2,69 (m, 2H), 2,06 (br. s., 1H), 1,04 (d, $J=4,30$ Hz, 3H).

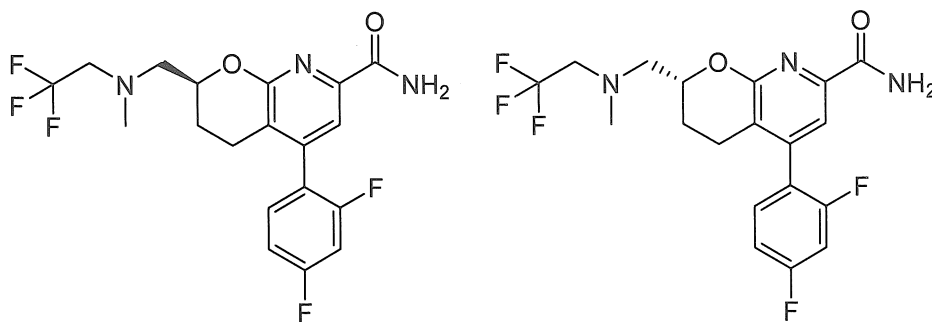
Chất đồng phân 4: MS (ESI) đã tính cho ($C_{18}H_{17}F_4N_2O_3$) $[M+H]^+$ là 385,1, giá trị đã tìm được là 385,0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 6,25-6,68 (m, 1H), 4,10-4,31 (m, 3H), 2,41-2,69 (m, 2H), 2,07 (br. s., 1H), 1,05 (d, $J=6,65$ Hz, 3H).

Sơ đồ 4



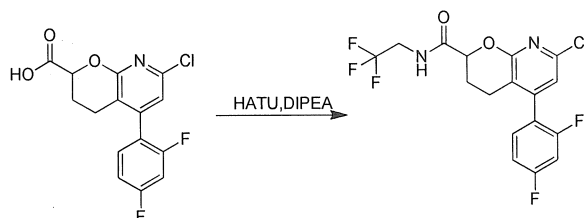
Hợp chất có Công thức I (trong đó theo Sơ đồ 4, R là $-(\text{C}_{1-4})$ haloalkyl, R' là H hoặc metyl, vòng B, n, và mỗi R¹ là như được mô tả trong Công thức I hoặc các phương án thay thế được mô tả ở đây) có thể được điều chế theo Sơ đồ 4 qua quá trình tạo vòng hợp chất 4-1 để tạo ra axit 4-2. Sau đó là quá trình tạo thành amit và khử thành amin. Quá trình alkyl hoá sau đó (hoặc bảo vệ cho amin bậc hai), sau đó là carbonyl hoá và được xử lý bằng amoniac thu được các amin bậc ba (bước bỏ bảo vệ cuối cùng thu được amin bậc hai).

Ví dụ 4-1A và Ví dụ 4-1B



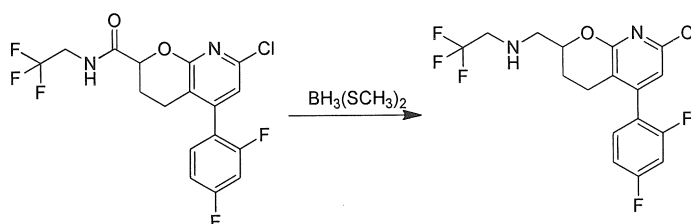
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: 7-Clo-5-(2,4-diflophenyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxamit



Thêm vào dung dịch của axit 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxylic (chất trung gian 3-2, 0,8 g, 2,5 mmol) và HATU (1,2 g, 3,7 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 phút trong môi trường N₂. Sau đó DIPEA (0,68 g, 4,9 mmol) được thêm vào, sau đó là thêm từ từ 2,2,2-trifloetanamin (0,37 g, 3,7 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được đổ vào H₂O (100 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel [ISCO®: cột SepaFlash 4 g rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 20%] để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₇H₁₃ ClF₅N₂O₂) [M+H]⁺ là 407,0, giá trị đã tìm được là 407,0.

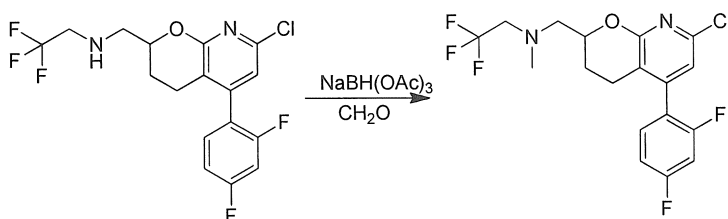
Bước 2: N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-trifloetanamin



Thêm vào dung dịch của 7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-

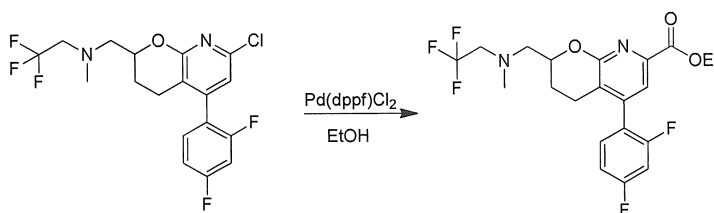
dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (0,45 g, 1,1 mmol) và $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (44 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút sau đó ở 45°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được đập bằng CH_3OH (40 mL) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel [ISCO®: Cột SepaFlash 4 g được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 20%] để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 392,9, giá trị đã tìm được là 392,9.

Bước 3: N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-triflo-N-metyletanamin



Dung dịch của N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-trifloetanamin (0,1 g, 0,26 mmol) và CH_2O (0,016 g, 0,51 mmol) trong DCE (10 mL) được khuấy ở 25°C . $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,11 g, 0,51 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó là một giọt AcOH . Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được đổ vào H_2O (20 mL), độ pH được điều chỉnh đến ~9 bằng cách thêm NaHCO_3 , và hỗn hợp này được chiết tách bằng EtOAc (20 mL x 3). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel [ISCO®: cột SepaFlash 4 g rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0% đến 20%] để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 407,0, giá trị đã tìm được là 407,0.

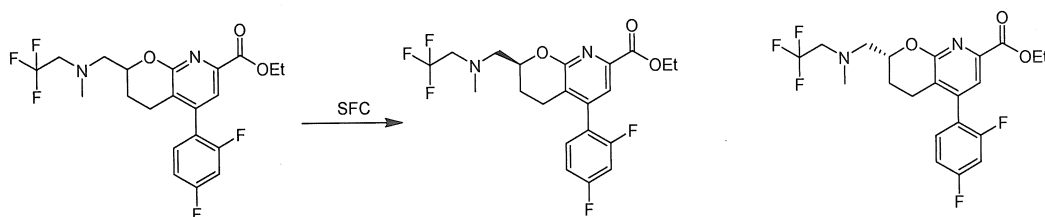
Bước 4: Ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch khuấy của N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-triflo-N-metyletanamin (0,13 g, 0,32 mmol) trong EtOH

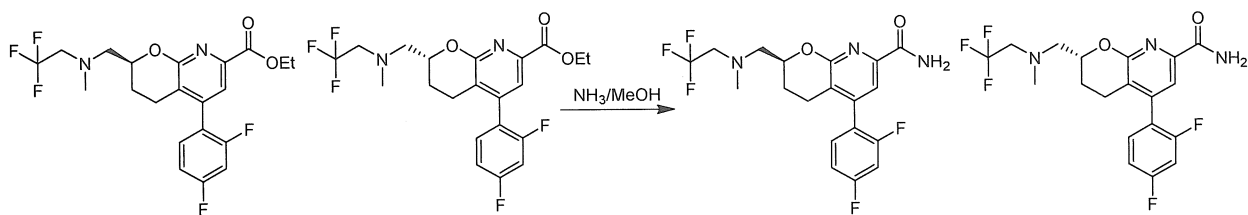
(20 mL) được thêm Pd(dppf)Cl₂ (0,023 g, 0,032 mmol) và KOAc (0,064 g, 0,64 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 18 giờ trong điều kiện CO 344,738 kPa (50 psi). Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch thu được được pha loãng với nước (20 mL) và chiết tách bằng ethyl axetat (20mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/ethyl axetat 4:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺ là 445,1, giá trị đã tìm được là 445,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 1H), 6,99 - 6,79 (m, 2H), 4,36 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,28 (td, J=4,9, 9,8 Hz, 1H), 3,10 (q, J=9,0 Hz, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (dd, J=6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 1H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H)

Bước 5: Ethyl (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat và ethyl (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Ethyl-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat raxemic (100 mg, 0,2 0,28 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250×30 mm, 5 um; Pha động: 20% đến 20% IPA (chứa DEA 0,05%) trong CO₂; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh. MS (ESI) đã tính cho (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺ là 445,1, giá trị đã tìm được là 445,0. MS (ESI) đã tính cho (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺ là 445,1, giá trị đã tìm được là 445,0.

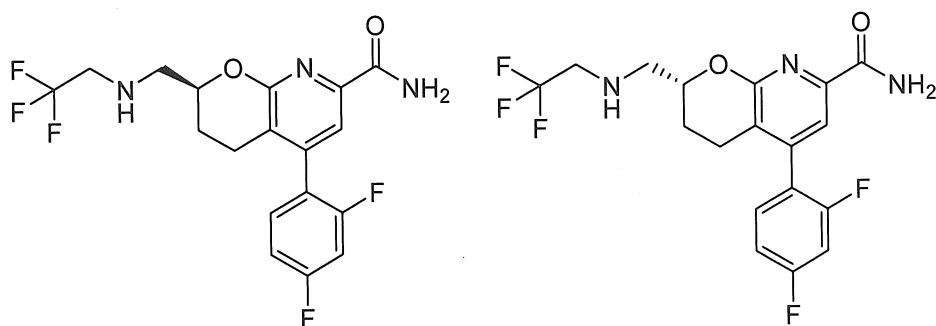
Bước 6: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl (2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (40 mg, 0,09 m) trong amoniac (10 M trong MeOH) (40 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺ là 416,1, giá trị đã tìm được là 416,3.

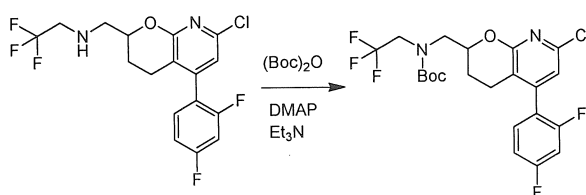
Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của ethyl 5-(2,4-diflophenyl)-2-((metyl(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺ là 416,1, giá trị đã tìm được là 416,3.

Ví dụ 4-2A và Ví dụ 4-2B



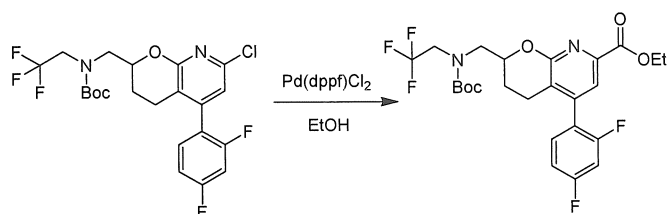
(S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

Bước 1: Tert-butyl ((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbamit



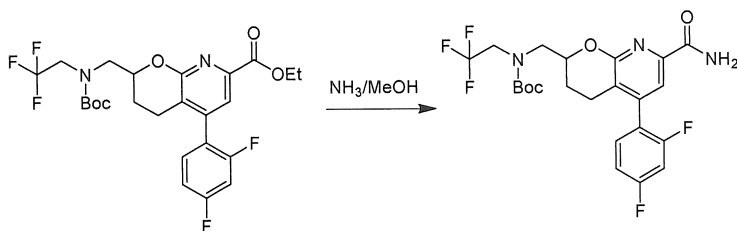
Dung dịch khuấy của N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-trifloetanamin (150 mg, 0,38 mmol) trong DCM (10 mL) được thêm di-tert-butyl dicacbonat (194 mg, 3,3 mmol), Et₃N (820 mg, 3,8 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (4,7 mg, 0,04 mmol). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat từ 1:0 đến 20:1) để thu được sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₂H₂₃ClF₅N₂O₃) [M+H]⁺ là 493,12, giá trị đã tìm được là 493.

Bước 2: Etyl 2-(((tert-butoxycacbonyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat



Dung dịch khuấy của N-((7-clo-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)-2,2,2-trifloetanamin (71 mg, 0,14 mmol) trong EtOH (15 mL) được thêm Pd(dppf)Cl₂ (10,6 mg, 0,014 mmol) và KOAc (28 mg, 0,29 mmol). Sau đó dung dịch này được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 18 giờ trong điều kiện CO 344,738 kPa (50 psi). Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch thu được được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat 3:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₂₅H₂₈F₅N₂O₅) [M+H]⁺ là 531,18, giá trị đã tìm được là 531,3.

Bước 3: Tert-butyl ((7-carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbamamat

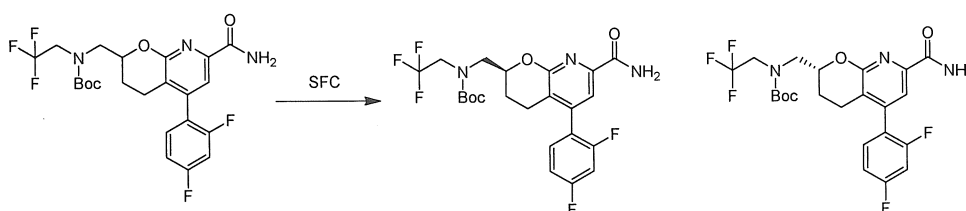


Etyl

2-(((tert-butoxycacbonyl)(2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-5-(2,4-

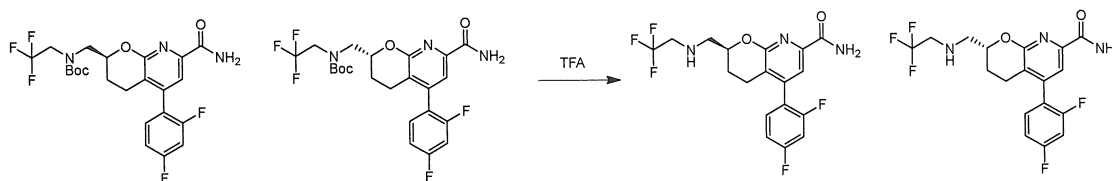
diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxylat (53 mg, 0,1 mmol) trong NH_3/MeOH (10 M, 15 mL) được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 502,17, giá trị đã tìm được là 502,2.

Bước 4: Tert-butyl (S)-((7-carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbammat và tert-butyl (R)-((7-carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbammat



Tert-butyl((7-carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbammat (40 mg, 0,08 mmol) được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak AS 250×30 mm, 5 μm ; Pha động: 10% đến 10% MeOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 60 mL/phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 4: (S)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit và (R)-5-(2,4-diflophenyl)-2-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-7-carboxamit

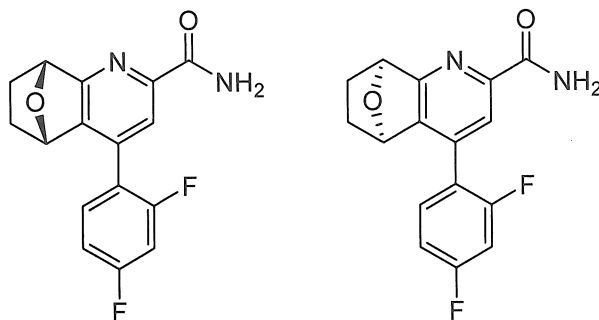


Một chất đồng phân đối ảnh của tert-butyl ((7-carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)(2,2,2-trifloetyl)carbammat (20 mg, 0,04 mmol) được khuấy trong DCM (3 mL) và TFA (0,5 mL) ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 402,1, giá trị đã tìm được là 402,1.

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của tert-butyl ((7-

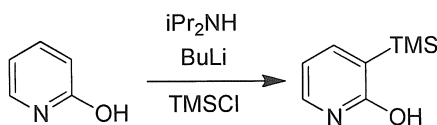
carbamoyl-5-(2,4-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)
(2,2,2-trifloetyl)carbamate thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở
đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₈H₁₇F₅N₃O₂) [M+H]⁺ là 402,1, kết quả thực tế là 402,1.

Ví dụ 5A và 5B



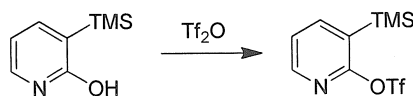
(5S,8R)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carboxamit và
(5R,8S)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carboxamit

Bước 1: 3-(Trimetylsilyl)pyridin-2-ol



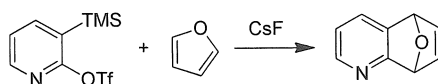
Dung dịch diisopropylamin (31,0 mL, 218 mmol) trong THF (200 mL) được thêm n-butyllithi (95 mL, 238 mmol) ở -78°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch pyridin-2-ol (9 g, 95 mmol) trong THF (100 mL) được thêm vào ở -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến 0°C hơn 1 giờ. Clotrimetylsilan (13,20 mL, 104 mmol) được thêm vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm từ từ đến 25°C trong hơn 14 giờ. Phản ứng được dập bằng H₂O (300 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 40 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 30%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₈H₁₄NOSi) [M+H]⁺ là 168,1, giá trị đã tìm được là 168,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12,07 (br. s., 1H), 7,54 (dd, J = 1,8, 6,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,0, 6,3 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 0,28 (s, 9H).

Bước 2: 3-(Trimetylsilyl)pyridin-2-yl triflometansulfonat



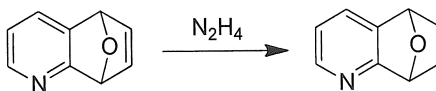
Dung dịch 3-(trimetylsilyl)pyridin-2-ol (13 g, 78 mmol) trong pyridin (100 mL) được thêm triflometansulfonic anhydrit (16 mL, 95 mmol) ở 0°C trong môi trường N₂ hơn 20 phút. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến 25°C và được khuấy thêm 14 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 120 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 10%) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₉H₁₃F₃NO₃SSi) [M+H]⁺ là 300,0, giá trị đã tìm được là 300,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,33 (dd, J = 2,0, 4,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,1, 7,0 Hz, 1H), 0,38 (s, 9H).

Bước 3: 5,8-Dihydro-5,8-epoxyquinolin



Dung dịch furan (1,21 mL, 16,74 mmol) và xesi florua (1,015 g, 6,68 mmol) trong axetonitril (10 mL) được thêm 3-(trimetylsilyl)pyridin-2-yl triflometansulfonat (1g, 3,34 mmol) trong axetonitril (10 mL) từ từ ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 28°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc. Nước (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng metyltetra-butylete/ete dầu mỏ từ 0 đến 40%) để tạo ra sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).

Bước 4: 5,6,7,8-Tetrahydro-5,8-epoxyquinolin



Dung dịch 5,8-dihydro-5,8-epoxyquinolin (500 mg, 3,44 mmol) trong EtOH (14 mL) được thêm hydrazin hydrat (0,683 mL, 13,78 mmol) trong môi trường O₂ 68,948 kPa (10 Psi). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 12 g, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ từ 0 đến 30%) để tạo ra sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,32 - 8,23 (m, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,1, 7,4 Hz, 1H),

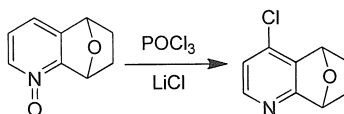
5,50 - 5,34 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,56 - 1,37 (m, 2H).

Bước 5: 5,6,7,8-Tetrahydro-5,8-epoxyquinolin 1-oxit



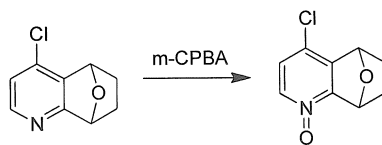
Dung dịch 5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin (200 mg, 1,359 mmol) trong DCM (2 mL) được thêm m-CPBA (630 mg, 3,10 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được đập bằng dung dịch nước Na₂SO₃ bão hoà và được chiết tách bằng DCM (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (ISCO®; Cột SepaFlash® 20 g, được rửa giải bằng DCM/MeOH từ 0% đến 5%) để tạo ra sản phẩm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 5,50 (br. s., 1H), 2,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,67 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H).

Bước 6: 4-Clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin



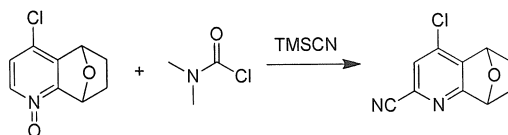
Hỗn hợp của 5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin 1-oxit (230 mg, 1,410 mmol) và lithi clorua (72 mg, 1,698 mmol) trong axetonitril (6 mL) được thêm phosphoryl triclơrua (1,08 g, 7,04 mmol) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào 50 g đá và được bazơ hoá bằng NaHCO₃ rắn đến độ pH ~8. Hỗn hợp này được chiết tách bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 4:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₉H₉ClNO) [M+H]⁺ là 182,0, giá trị đã tìm được là 181,8. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 2,7, 9,8 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Bước 7: 4-Clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin 1-oxit



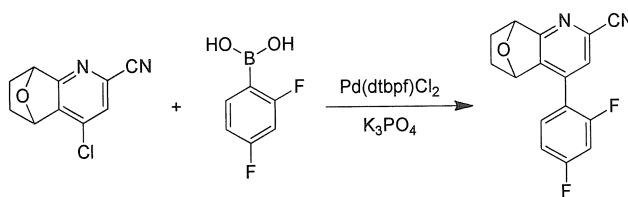
Hỗn hợp của 4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin (150 mg, 0,826 mmol) và mCPBA (335 mg, 1,652 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy ở 40°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng dung dịch nước Na₂SO₃ bão hoà (20 mL) và được chiết tách bằng DCM (3 x 15 mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng DCM/MeOH 10:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₉H₉ClNO₂) [M+H]⁺ là 198,0, giá trị đã tìm được là 197,8. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 1,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 1H).

Bước 8: 4-Clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril



Hỗn hợp của 4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin 1-oxit (44 mg, 0,223 mmol) và trimetylsilancarbonitril (66 mg, 0,665 mmol) trong CHCl₃ (2 mL) được thêm dimethylcarbamic clorua (72 mg, 0,670 mmol) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 60°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 4:1) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho (C₁₀H₈ClN₂O) [M+H]⁺ là 207,0, giá trị đã tìm được là 206,8. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 5,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 3,1, 10,6 Hz, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H).

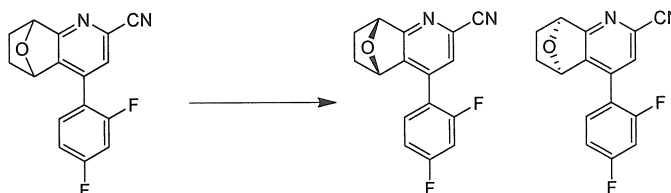
Bước 9: 4-(2,4-Diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril



Hỗn hợp của 4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril (80 mg, 0,387 mmol), axit (2,4-diflophenyl)boronic (183 mg, 1,162 mmol), K₃PO₄ (250 mg,

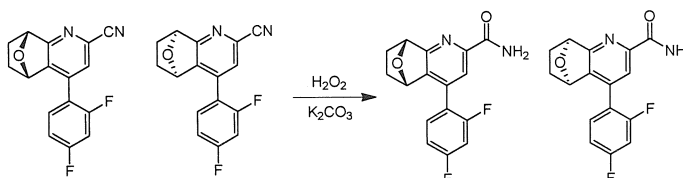
1,178 mmol), và $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (40 mg, 0,061 mmol) trong THF (4 mL) được loại khí và được đổ đầy lại với N_2 (ba lần). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 85°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết tách bằng EtOAc (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ 1:4) để tạo ra sản phẩm. MS (ESI) đã tính cho $(\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là 285,1, giá trị đã tìm được là 284,9. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 2H), 5,47 - 5,37 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H).

Bước 10: (5S,8R)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril và (5R,8S)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril



4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril raxemic (90 mg, 0,317 mmol) được phân tích bởi SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD 250x30mm, 5 μm ; Pha động: 20% đến 100% EtOH (chứa DEA 0,05%) trong CO_2 ; Tốc độ chảy: 65 mL/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 11: (5S,8R)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carboxamit và (5R,8S)-4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carboxamit



Dung dịch của một chất đồng phân đối ảnh của 4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril (40 mg, 0,141 mmol) trong DMSO (2 mL) được thêm hydro peroxit (65 mg, 0,573 mmol) và K_2CO_3 (10 mg, 0,072 mmol) ở 25°C . Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được dập bằng dung dịch

nước Na₂SO₃ bão hoà (0,2 mL) và hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (Cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 mm, 5 µm; Pha động: 24% đến 54% nước (chứa amoni hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)-ACN; Tốc độ chảy: 25 mL/phút) để thu được một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺ là 303,1, giá trị đã tìm được là 303,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 2H), 5,63 (br. s., 1H), 5,42 (br. s., 2H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

Xử lý tương tự đối với chất đồng phân đối ảnh còn lại của 4-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxyquinolin-2-carbonitril thu được chất đồng phân đối ảnh còn lại của hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI) đã tính cho (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺ là 303,1, giá trị đã tìm được là 303,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,51 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 6,93 (m, 2H), 5,61 (br. s., 1H), 5,41 (d, J=3,9 Hz, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 3H), 1,66 (d, J=7,0 Hz, 2H).

Thử nghiệm sinh học

Công dụng của hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế hoạt tính của thụ thể glutamat hướng chuyển hoá, cụ thể là hoạt tính của mGluR2, có thể được chứng minh bởi phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả như sau. Các hằng số ức chế (IC₅₀; nồng độ của hợp chất cần có để tạo ra hoạt tính 50% so với hoạt tính tối đa) được xác định như sau. Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm dựa trên đầu đọc đĩa chụp ảnh laze phát huỳnh quang. Thử nghiệm này là thử nghiệm chức năng thông thường nhằm điều khiển sự cố định Ca²⁺ ở tế bào toàn phần biểu hiện thụ thể tái tổ hợp kết hợp với protein G không phân biệt (promiscuous G-protein). Tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) dhfr- biểu hiện ổn định mGluR2 và Ga16 của người tái tổ hợp đã nạp Fluo-4 AM (Invitrogen, Carlsbad California, Mỹ) được xử lý bằng nhiều nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế và đáp ứng Ca²⁺ được giám sát trên thiết bị FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnydale California, Mỹ). Hoạt tính tối đa của chất chủ vận được đo khi có mặt glutamat 2500 nM và sự ức chế do khoảng nồng độ của hợp chất là đủ để ức chế tối thiểu và tối đa đối với đáp ứng phụ thuộc vào glutamat được giám sát qua thời gian. Đáp ứng canxi tối đa ở mỗi nồng độ của hợp chất cho chất chủ vận hoặc chất đối vận được lập biểu đồ dưới dạng đáp ứng liều và các đường cong được khớp biểu đồ bằng phương trình logistic bốn tham số, cho kết quả IC₅₀ và hệ số Hill bằng cách sử dụng phần mềm khớp đường cong

phi tuyến tính lặp ADA (Merck & Co., Inc.). Dữ liệu trong bảng sau đây nêu hoạt tính của mỗi hợp chất trong việc ức chế hoạt tính của mGluR2 phụ thuộc vào glutamat trong thử nghiệm tế bào này.

Ví dụ	Giá trị IC ₅₀ (nM)
1-1	277
1-2A	376
1-2B	21
1-3A	65
1-3B	12
1-4A	>3000
1-4B	1765
1-5A	>3000
1-5B	326
1-6A	>3000
1-6B	1801
1-7A	>3000
1-7B	172
2-1A	38
2-1B	179
2-2A	195
2-2B	15
2-2C	35
2-2D	81
2-3A	20
2-3B	32
2-4A	20
2-4B	69
2-5	6
2-6A	10
2-6B	26
2-7	25
2-8A	8
2-8B	14
2-9A	18

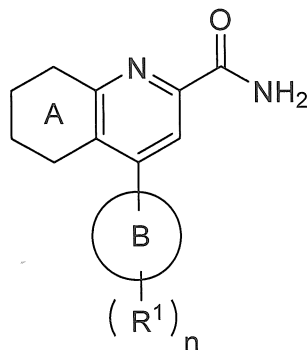
Ví dụ	Giá trị IC ₅₀ (nM)
2-9B	114
2-9C	11
2-9D	57
3-1A	7
3-1B	19
3-2A	18
3-2B	86
3-3A	536
3-3B	2519
3-4A	274
3-4B	1491
3-5A	26
3-5B	27
3-6A	52
3-6B	10
3-7A	18
3-7B	90
3-8A	12
3-8B	24
3-9A	7
3-9B	19
3-9C	15
3-9D	9
4-1A	25
4-1B	74
4-2A	21
4-2B	28
5-1A	159
5-1B	500

Mặc dù sáng chế đã được mô tả và minh họa có tham chiếu đến các phương án cụ thể nhất định của sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu được rằng có thể thực hiện nhiều phương án điều chỉnh, thay đổi, cải biến, thay thế, xóa bỏ, hoặc bổ sung khác nhau đối với các quy trình và quy ước mà không lệch khỏi phạm vi của sáng chế. Bởi vậy, sáng chế được dự kiến là được xác định bởi phạm vi của

các yêu cầu bảo hộ sau đây và các yêu cầu bảo hộ này được diễn giải theo nghĩa rộng nhất có thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

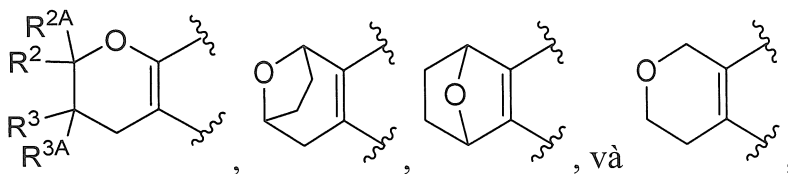
1. Hợp chất có Công thức I:



(I)

hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

vòng A là gốc được chọn từ:



trong đó:

R^2 được chọn từ H, xyclopropyl, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-(C_1-C_4)alkyl-OH$, $-(C_1-C_4)alkyl-OCH_3$, $-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-(C_1-C_4)alkyl-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH(CH_3)-O-(C_1-C_4)haloalkyl$, $-CH_2-NH-(C_1-C_4)haloalkyl$, và $-CH_2-N(CH_3)-(C_1-C_4)haloalkyl$,

R^{2A} được chọn từ H và methyl;

R^3 được chọn từ H và methyl;

R^{3A} được chọn từ H và methyl;

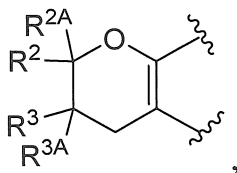
vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, heteroaryl, $-(C_5-C_6) xycloalkyl$, và $-(C_5-C_6) xycloalkenyl$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là giá trị của n không vượt quá số lượng tối đa của nguyên tử hydro có thể thể được trên vòng B; và

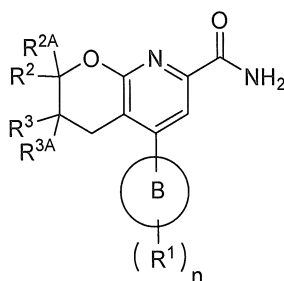
mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

halogen, -CN, -OH, -(C₁-C₆) alkyl, -O-(C₁-C₆) alkyl, -(C₁-C₆) haloalkyl, -O-(C₁-C₆) haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -C(O)O(C₁-C₆) alkyl, và phenyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó vòng A là gốc:



và Công thức (I) có dạng công thức (IA):



(IA).

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

R² được chọn từ H, xyclopropyl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂, -CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃, và -CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃;

R^{2A} được chọn từ H và methyl;

R³ được chọn từ H và methyl; và

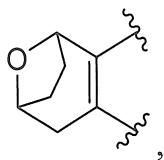
R^{3A} được chọn từ H và methyl.

4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

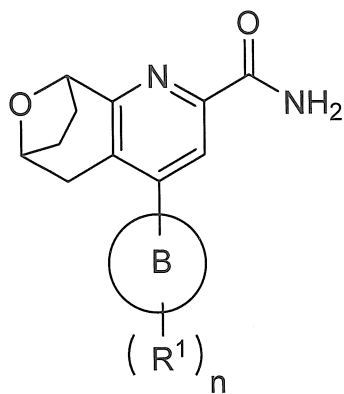
R² và R^{2A} đều là methyl; và

R³ và R^{3A} đều là H.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó vòng A là gốc:

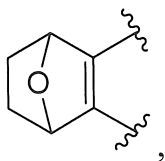


và Công thức (I) có dạng công thức (IB):

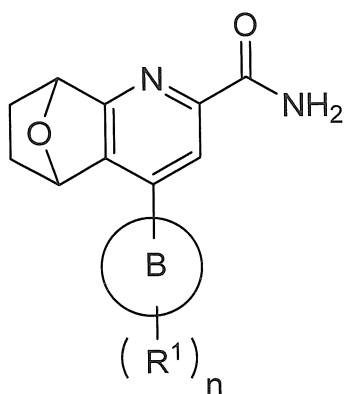


(IB).

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó vòng A là gốc:

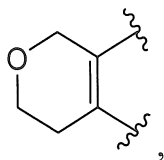


và Công thức (I) có dạng công thức (IC):

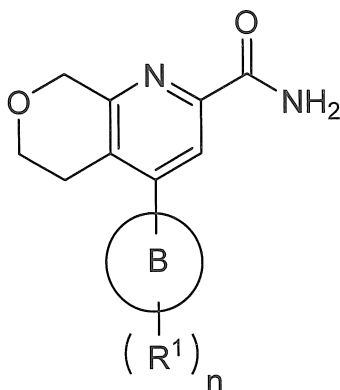


(IC).

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó vòng A là gốc:



và Công thức (I) có dạng công thức (ID):



(ID).

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó:

vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, thienyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxazolyl;

n là 0, 1, 2, hoặc 3, với điều kiện là giá trị của n không vượt quá số lượng tối đa của nguyên tử hydro có thể thế được trên vòng B; và

mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -OH, -(C₁-C₆) alkyl, -O-(C₁-C₆) alkyl, -(C₁-C₆) haloalkyl, -O-(C₁-C₆) haloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -C(O)O(C₁-C₆) alkyl, và phenyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó:

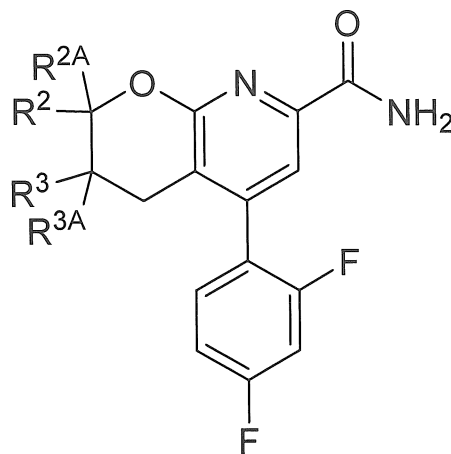
vòng B là gốc được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, thienyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxazolyl;

n là 0, 1, hoặc 2; và

mỗi R^1 (khi có mặt) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, -CH₃, và

-CHCF₂.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có Công thức (IA-1):



(IA-1),

hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể này, trong đó:

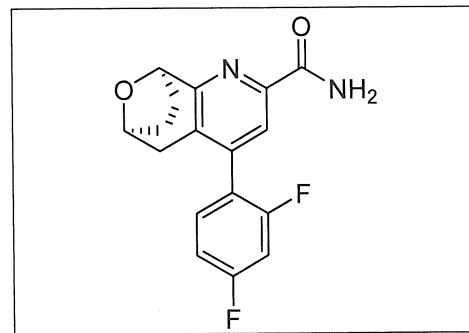
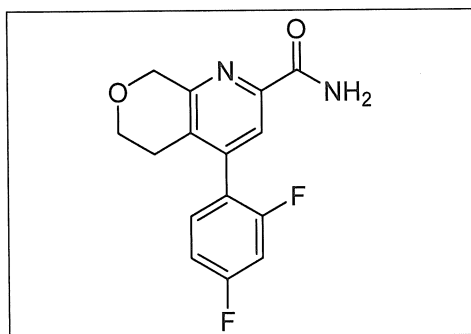
R² được chọn từ H, xyclopropyl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂, -CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃, và -CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃;

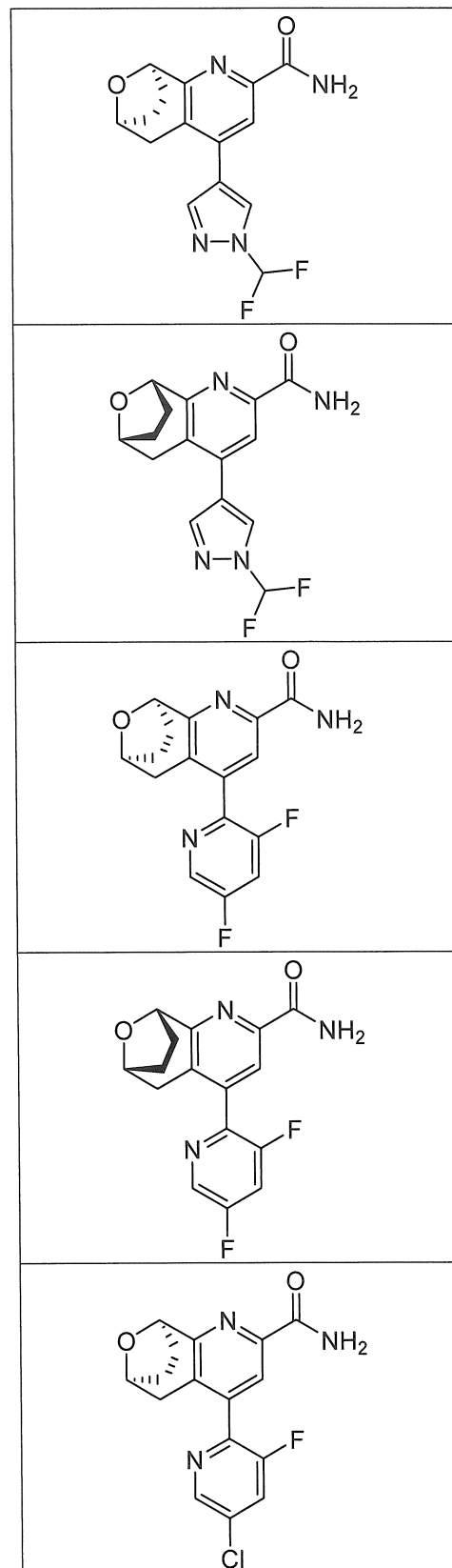
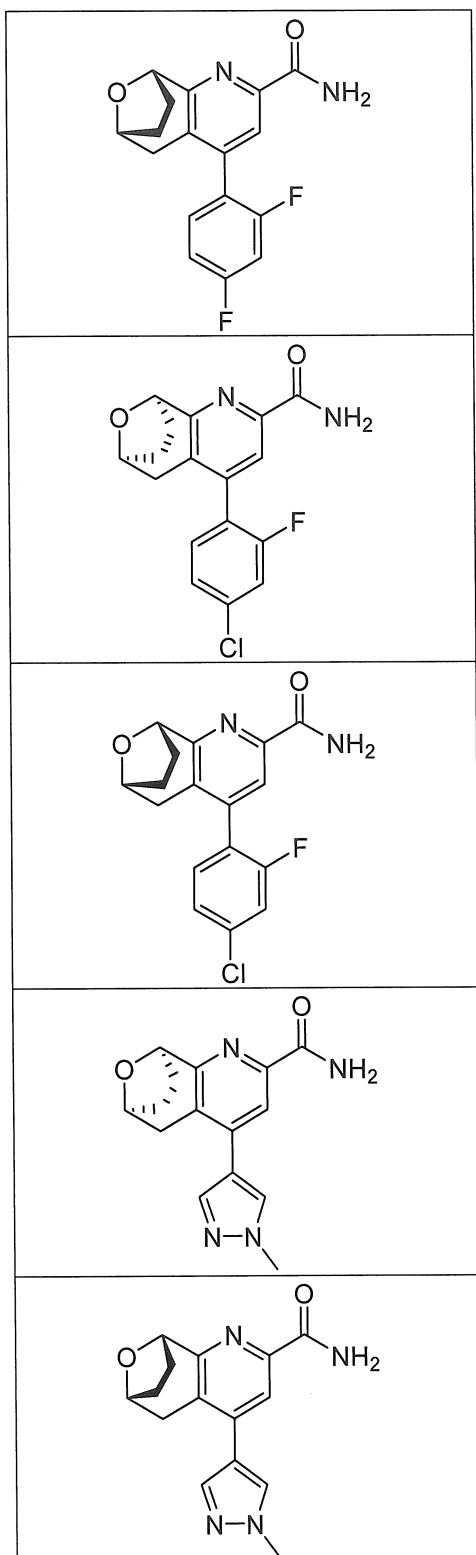
R^{2A} được chọn từ H và CH₃;

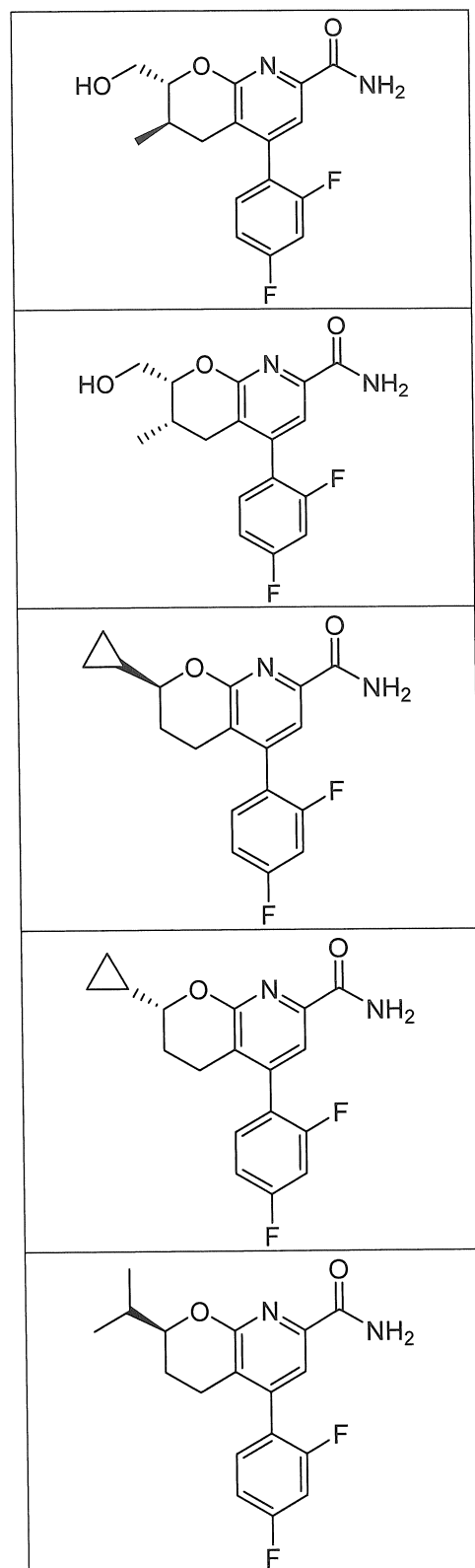
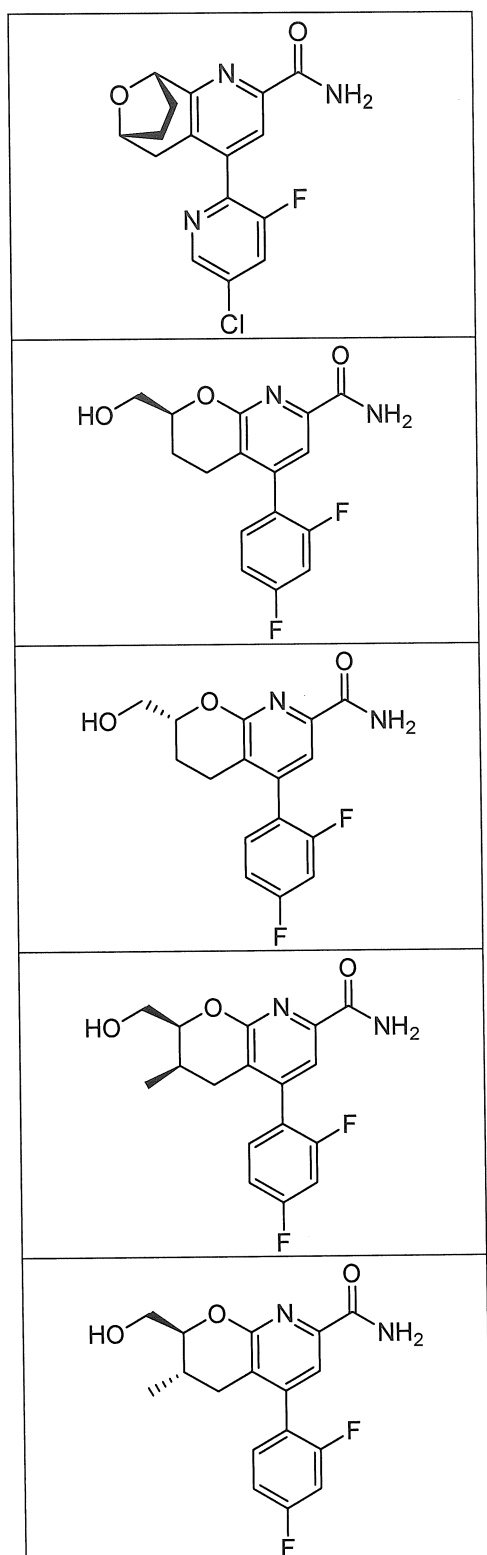
R³ được chọn từ H và CH₃; và

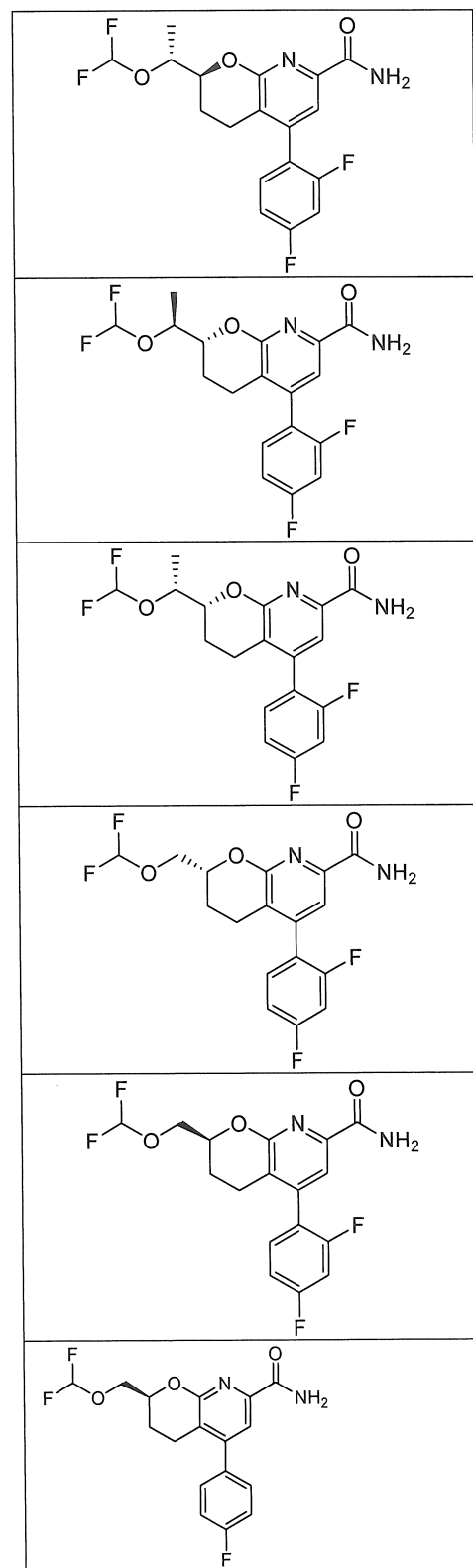
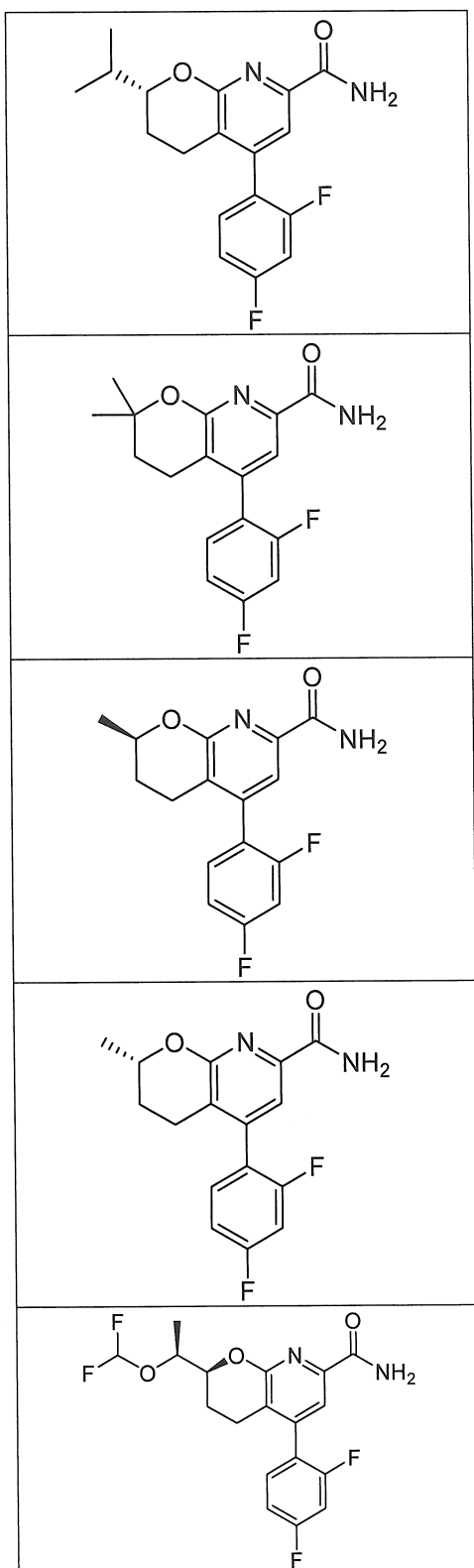
R^{3A} được chọn từ H và CH₃.

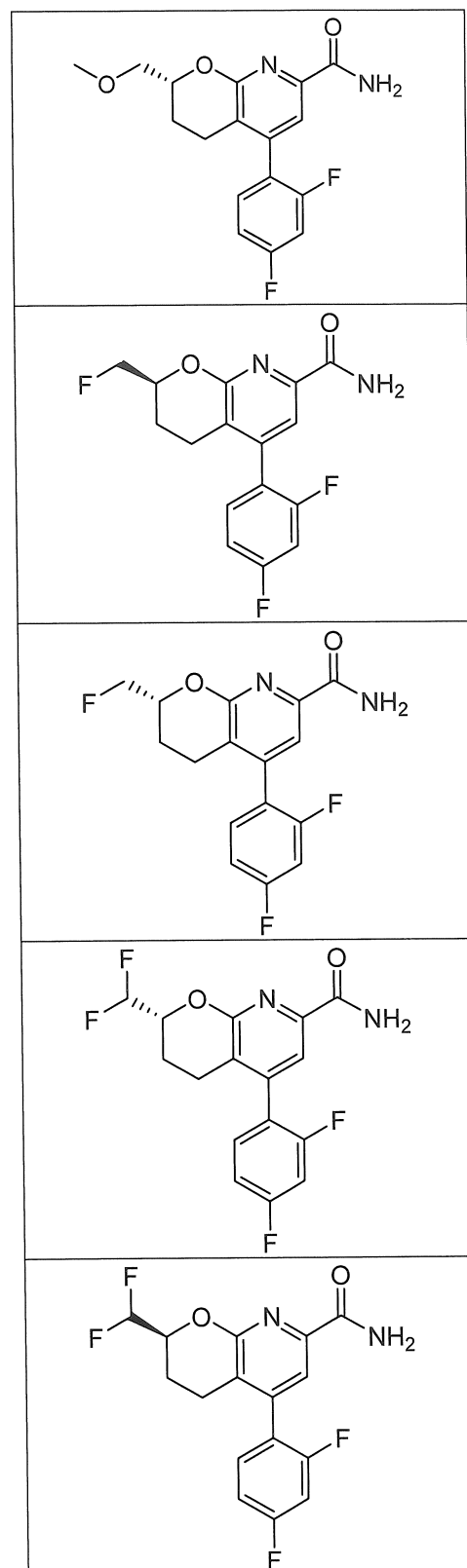
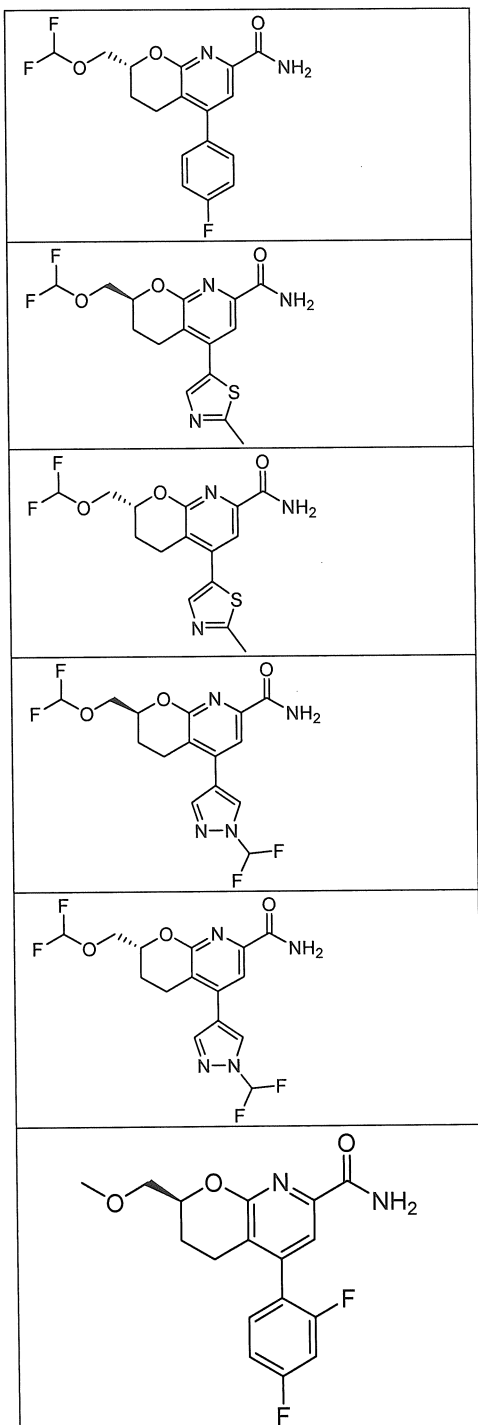
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

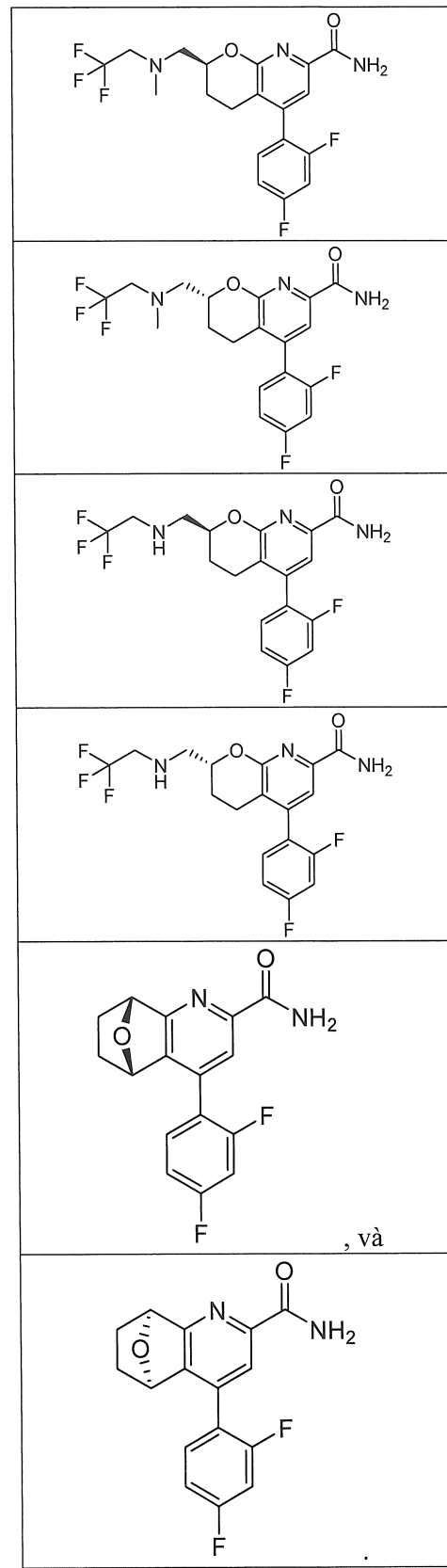
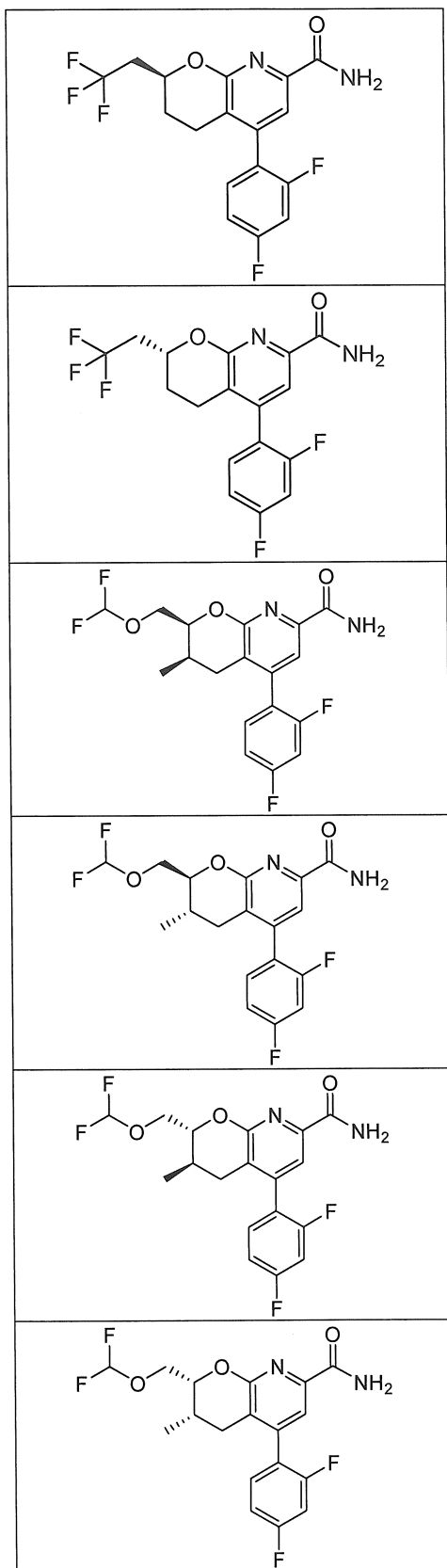




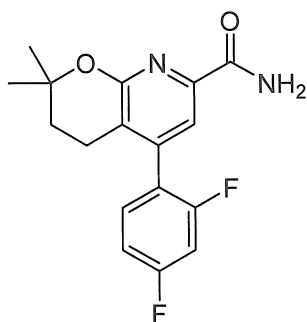




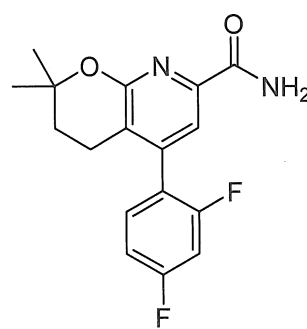




12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

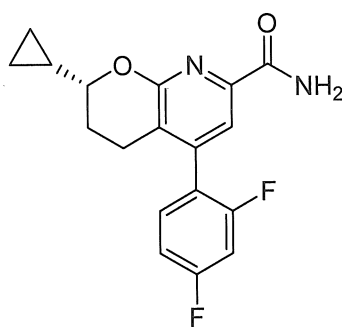


13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

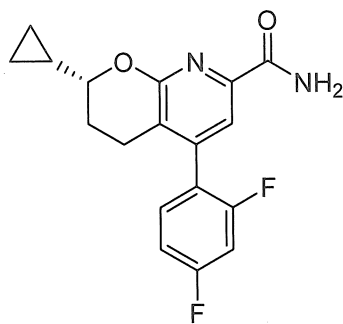


trong đó hợp chất này có dạng muối được dụng.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

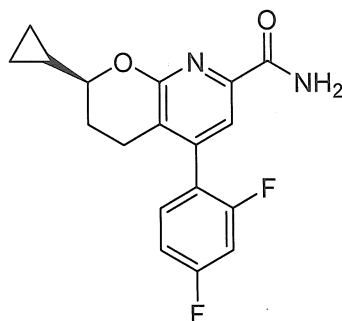


15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

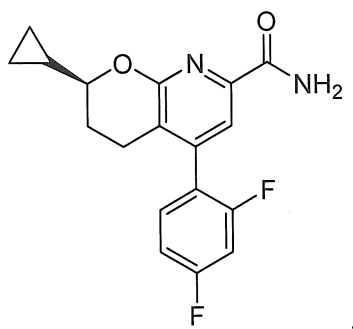


trong đó hợp chất này có dạng muối được dùng.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

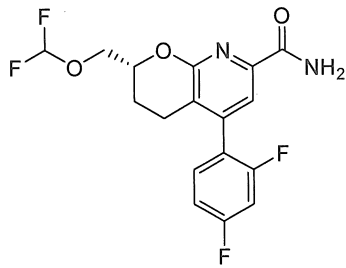


17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

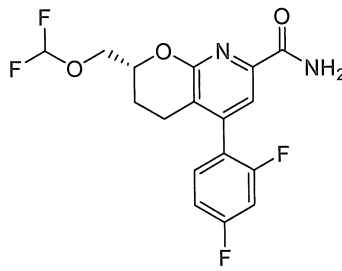


trong đó hợp chất này có dạng muối được dùng.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

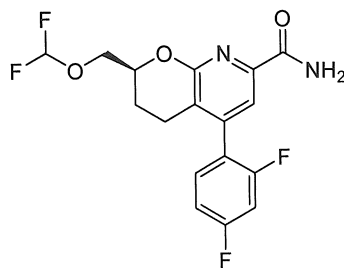


19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

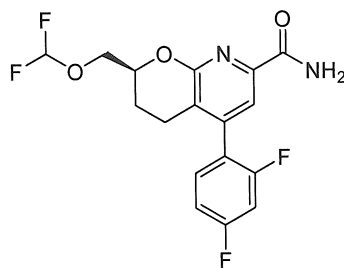


trong đó hợp chất này có dạng muối được dùng.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

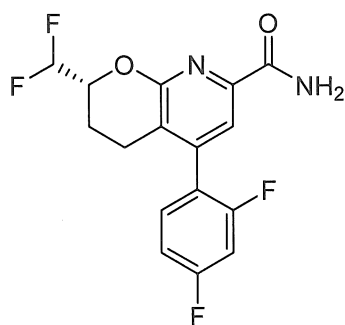


21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

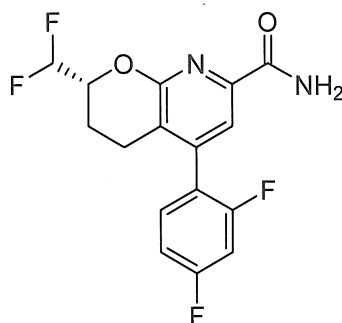


trong đó hợp chất này có dạng muối được dùng.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

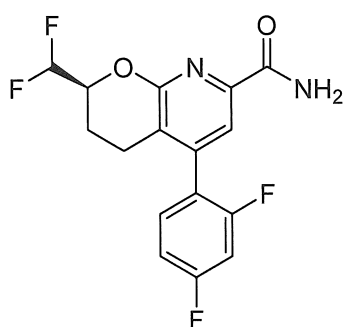


23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:

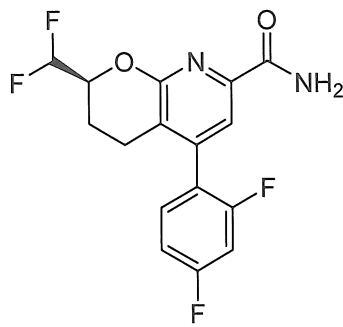


trong đó hợp chất này có dạng muối được dùng.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



trong đó hợp chất này có dạng muối được dụng.

26. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24, hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng.

27. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24, hoặc muối hoặc solvat được dụng của hợp chất này và một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba chất điều trị khác.

28. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24, hoặc muối hoặc solvat được dụng của hợp chất này và donepezil.