



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

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



1-0036641

(51)⁸ C07D 417/12; A61P 3/04; C07D 405/12; (13) B
C07D 417/14; C07D 417/10; A61K
31/541; C07D 409/12

-
- (21) 1-2019-02754 (22) 14/12/2017
(86) PCT/KR2017/014757 14/12/2017 (87) WO2018/111012 21/06/2018
(30) 10-2016-0171541 15/12/2016 KR; 10-2017-0171228 13/12/2017 KR
(45) 25/08/2023 425 (43) 25/11/2019 380A
(73) IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
2, Baumoe-ro 27-gil, Seocho-gu, Seoul 06752, Republic of Korea
(72) KANG, Jae-Hoon (KR); LEE, Hong-Sub (KR); AN, Kyung-Mi (KR); HONG,
Chang-Hee (KR); KWAK, Hyun-Jung (KR); CUI, Shuo-Lin (KR); SONG, Hyo-Jung
(KR).
(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT LÀ DẪN XUẤT CỦA AXIT PHENYL PROPIONIC VÀ DƯỢC
PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất là dẫn xuất của axit phenyl propionic có công thức (I), các raxemat, các chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó hoặc muối được dụng của nó, và dược phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa, để điều trị và phòng chống các rối loạn chuyển hóa. Các hợp chất có công thức (I) là các chất chủ vận GPR40, có thể dùng bằng đường uống với cơ chế tiết insulin phụ thuộc glucoza, cho thấy hiệu quả làm giảm glucoza xuất sắc mà không có nguy cơ hạ đường huyết. Do đó, các hợp chất và/hoặc các dược phẩm chứa các hợp chất là thành phần hiệu quả rất hữu ích trong việc điều trị các triệu chứng và/hoặc phòng chống các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2 thông qua điều chỉnh phù hợp glucoza trong máu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là dẫn xuất của axit phenyl propionic, các đồng phân, và muối được dụng của nó và được phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường (Diabetes mellitus-DM) chủ yếu được chia thành bệnh đái tháo đường Typ 1 và Typ 2. Bệnh đái tháo đường typ 1 (Type 1 diabetes mellitus-T1DM) là tình trạng đặc trưng bởi sự phá hủy tế bào β tuyến tụy do di truyền mà chịu trách nhiệm sản xuất insulin, điều này làm cho cơ thể không có khả năng sản xuất đủ insulin để điều chỉnh lượng glucoza trong máu. Bệnh đái tháo đường typ 2 (Type 2 mellitus-T2DM), chiếm tới 95% tổng số bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, là bệnh mắc phải, trong đó yếu tố môi trường làm cho các tế bào soma trở nên kháng insulin, làm mất khả năng hấp thụ hiệu quả glucoza trong máu. Sự gia tăng mãn tính của lượng glucoza trong máu gây ra bởi sự bất thường của insulin dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm bệnh béo phì, chứng đau dây thần kinh, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh thận, bệnh tim mạch và bệnh rối loạn lipid máu.

Các triệu chứng ban đầu của bệnh bao gồm sự tăng huyết áp và giảm cân không xác định, và bản thân bệnh có thể được chẩn đoán chính xác thông qua các xét nghiệm chính xác nồng độ HbA1c, nồng độ glucoza khi đói và sau ăn, và xét nghiệm dung nạp glucoza. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thường hiển thị nồng độ HbA1c trên 6,5%, lượng glucoza trong huyết thanh lúc đói (fasting plasma glucose-FPG) sau 8 giờ trên 126 mg/dL, và sau ăn (Glucoza 2 giờ) trên 200 mg/dL. Theo số liệu từ Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (International Diabetes Federation-IDF), số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 trên toàn cầu đã tăng từ 30 triệu vào năm 1985 lên đến 415 triệu vào năm 2015, và dự kiến sẽ tăng 7 triệu mỗi năm lên 642 triệu bệnh nhân trưởng thành vào năm 2040, chiếm hơn 10% dân số toàn cầu. Ngoài ra, khoảng 50% bệnh nhân cũng bị các biến chứng liên quan với 5 triệu ca tử vong, chiếm 14,5% tổng số ca tử vong toàn cầu.

Số lượng bệnh nhân ngày càng tăng đã dẫn đến sự tăng trưởng theo sau của thị trường toàn cầu trong việc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2. Giá trị thị trường tăng

đáng kể từ 28,8 tỷ đô la năm 2009 lên 63,6 tỷ đô la trong năm 2014 và dự kiến sẽ đạt 163,2 tỷ đô la vào năm 2020. Thói quen ăn uống, lười vận động và lối sống không điều độ đã được chỉ ra là nguyên nhân gián tiếp của sự gia tăng sự xuất hiện của bệnh đái tháo đường. Do đó, bệnh nhân được chỉ định một loạt các phương pháp điều trị bằng thuốc cùng với chế độ ăn uống cân bằng, tập thể dục thường xuyên và duy trì cân nặng khỏe mạnh, nhưng vẫn có những nhu cầu chưa được đáp ứng để khám phá ra các loại thuốc mới để phục hồi hoàn toàn.

Các phương pháp điều trị tích cực hiện nay được chỉ định cho bệnh đái tháo đường typ 2 có thể được phân loại dựa trên cơ chế hoạt động của nó. Tuy nhiên, mỗi loại đều có những khuyết điểm không thể khắc phục. Ví dụ, Metformin thuộc nhóm biguanid, là phương pháp điều trị chính cho bệnh đái tháo đường typ 2, khiến bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, và thiếu độ bền khi sử dụng lâu dài. Sulfonylureas (SU), không phụ thuộc vào lượng glucoza trong máu, kích thích tế bào β tuyến tụy và do đó khiến bệnh nhân có nguy cơ bị hạ đường huyết. Lo ngại về sự an toàn của gan, nguy cơ tim mạch (cardiovascular-CV), tăng cân và nguy cơ ung thư bàng quang đã được báo cáo với nhóm thuốc thiazolidinedione, vì vậy thuốc đã bị rút khỏi thị trường. Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-glucoza 2 (SGLT-2) làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng sinh dục và đường tiết niệu, và thuốc ức chế enzym α -glucosidaza có thể gây ra tác dụng phụ bao gồm chứng khó tiêu và tiêu chảy. Hơn nữa, thuốc ức chế enzym dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-IV) bị giới hạn ở những bệnh nhân suy thận. Vì vậy, cần phải phát hiện ra các loại thuốc mới cho bệnh đái tháo đường typ 2 có thể khắc phục những hạn chế đó, và theo đó, chất chủ vận GPR40 (thụ thể bắt cặp với G protein) gần đây đã được chú ý.

Thụ thể bắt cặp với protein G (GPR40), một loại protein bảy vực xuyên màng, là một loại GPCR thuộc họ rhodopsin, và chủ yếu được biểu hiện trong các tế bào β của các đảo tụy. Vì các phối tử chính của nó là các axit béo thay đổi từ trung bình đến dài, nên thụ thể còn được biết như là thụ thể axit béo tự do 1 (FFAR1).

Cơ chế bài tiết insulin của tế bào β thông qua GPR40 chủ yếu được xác định bởi các phối tử hoặc chất chủ vận GPR40 liên kết với thụ thể. Khi liên kết kích hoạt thụ thể, con đường truyền tín hiệu chính cho sự tiết insulin được thúc đẩy thông qua $G\alpha_{q/11}$, đây là một loại tiểu phần của GPCR. Sau đó, con đường thủy phân phospholipid màng tế bào

thông qua enzym Phospholipase C (PLC) để tạo ra Diacylglycerol (DAG) và Inositol trisphosphat (IP3), sau đó hoạt hóa enzym Protein Kinaza D1 (PKD1) để cảm ứng sự biến đổi protein F-actin, và sự tiết ion canxi để cuối cùng cảm ứng sự tiết insulin.

Cơ chế hoạt hóa GPR40 cảm ứng sự tiết insulin với kiểu phụ thuộc vào glucoza trong máu đã được chứng minh thông qua các thí nghiệm sử dụng các mô hình loài gặm nhấm. (Diabetes, 2007, 56, 1087-1094; Diabetes, 2009, 58, 1067-1076). Cơ chế bài tiết insulin phụ thuộc glucoza trong máu này không có nguy cơ hạ đường huyết, khiến GPR40 trở thành một mục tiêu hấp dẫn để phát triển loại thuốc mới. Ngoài ra, GPR40 tham gia vào việc duy trì sự sống của tế bào β tuyến tụy thông qua sự điều hòa của PIX-1 và BCL2, duy trì hiệu quả ngay cả trong điều trị lâu dài (BMC Cell Biol., 2014, 15, 24). Hơn nữa, bởi sự phân bố biểu hiện GPR40 tương đối hạn chế, nên các tác dụng phụ ít rủi ro ở các cơ quan khác, và cải thiện cân bằng nội môi máu-glucoza thông qua sự hoạt hóa GPR40 có tiềm năng liên quan đến các bệnh rối loạn chuyển hóa khác bao gồm béo phì và chứng tăng huyết áp.

Dựa trên những lợi thế đó, trong vài năm qua, các nguồn lực công nghiệp đã đầu tư vào việc phát triển chất chủ vận GPR40, nhưng vẫn chưa có loại thuốc nào được phát hành ra thị trường. Trong số những khám phá, thuốc Fasiglifam của công ty dược Takeda, chất chủ vận GPR40 đầu tiên được đưa vào thử nghiệm lâm sàng, đã cho thấy hiệu quả hạ glucoza ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 trong các thử nghiệm giai đoạn II. Tuy nhiên, bỏ qua các hiệu quả của nó, hợp chất này đã bị ngừng trong thử nghiệm giai đoạn III do những lo ngại về an toàn của gan (Diabetes obes metab., 2015, 17, 675-681).

Một điều chắc chắn là việc phát hiện ra chất chủ vận GPR40 mới liên quan tới cơ chế tiết insulin phụ thuộc glucoza là như cầu cần thiết của xã hội hiện đại, khi mà số lượng bệnh nhân mắc bệnh rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh đái tháo đường typ 2 vẫn tăng mạnh, để cung cấp cách thức hiệu quả trong điều trị các bệnh chuyển hóa này.

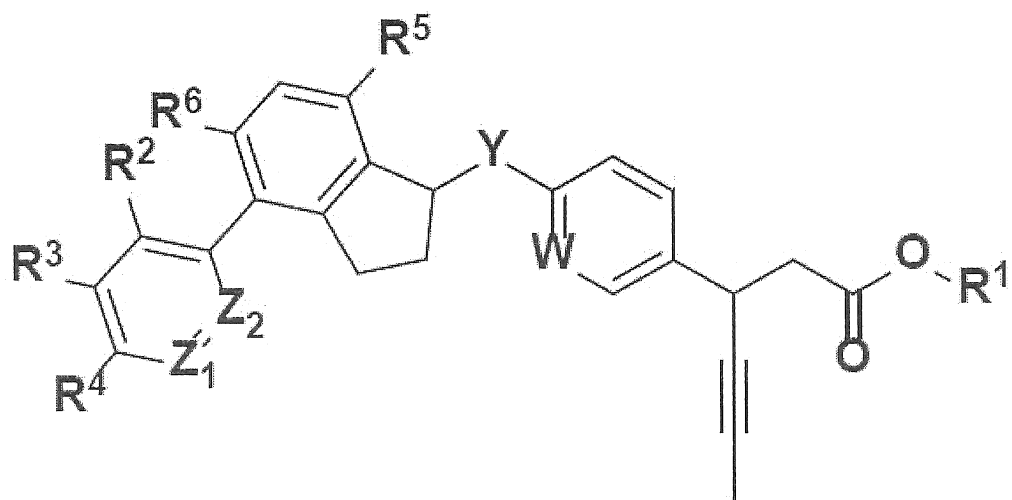
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế phụ thuộc vào việc cung cấp các chất chủ vận tác động trên GPR40; cụ thể là các dẫn xuất mới của axit phenyl propionic, các chất đồng phân, và muối được dụng của nó.

Tuy nhiên, mục đích kỹ thuật đạt được của sáng chế không giới hạn ở các mục đích nêu trên, và những mục đích khác có thể được hiểu rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả dưới đây.

Các hợp chất được thể hiện bởi công thức (I); raxemat, chất đồng phân đối quang, hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức (I)



R^1 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh ;

R^2 là hydro, xyano, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh ;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halogen, xyano, C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc OR^8 ;

trong đó R^8 là hydro; C_{3-10} heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S; hoặc alkyl được thế bằng C_{3-10} heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, halogen, xyano, halometyl, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là NH hoặc O;

mỗi Z_1 , Z_2 và W độc lập là CR^7 hoặc N;

trong đó R^7 là hydro, halogen, xyano, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Sáng chế đề xuất các hợp chất theo công thức (I), như là các raxemat, các chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó; hoặc muối được dùng, để điều trị các bệnh rối loạn; trong đó đáp ứng với sự chủ vận của GPR40.

Sáng chế đề xuất quy trình của hợp chất theo công thức (I), như là các raxemat, các chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó; hoặc các muối được dùng.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

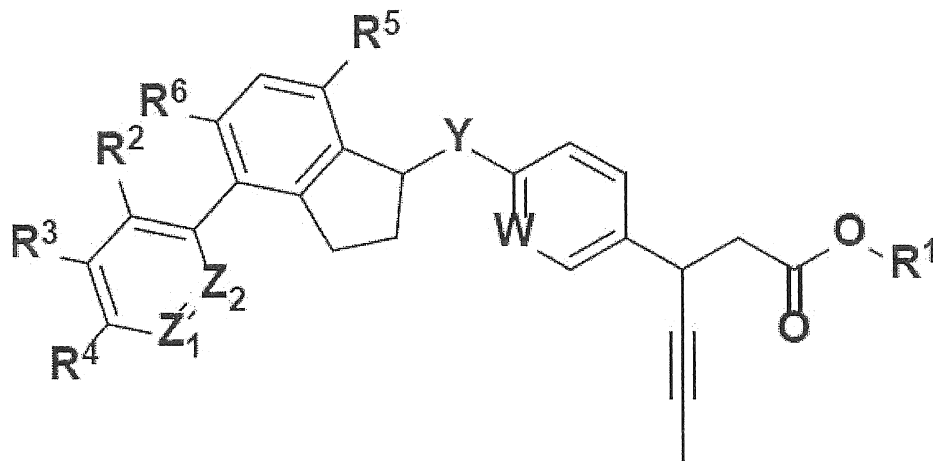
Các hợp chất của sáng chế, là các chất chủ vận GPR40, khả dụng theo đường uống và cực kỳ hiệu quả trong việc hạ thấp lượng glucoza trong máu về trạng thái bình thường mà không có nguy cơ gây hạ đường huyết thông qua sự bài tiết insulin phụ thuộc glucoza. Do đó, các hợp chất và/hoặc dược phẩm có hiệu quả điều trị bao gồm các hợp chất của sáng chế rất hữu ích trong điều trị, làm chậm, và/hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế điều chỉnh sự chênh lệch glucoza thông qua sự hoạt hóa GPR40; hiệu quả điều trị cũng có thể khả dụng tiềm năng trong bệnh béo phì và chứng tăng huyết áp.

Ngoài ra, vì các hợp chất của sáng chế đã cho thấy sự cải thiện và/hoặc tăng cường hiệu quả điều trị trong việc làm dịu và/hoặc điều trị các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2 so với các loại thuốc có sẵn khi đánh giá hiệu quả hạ thấp glucoza của các hợp chất trên mô hình động vật và/hoặc các vật liệu có nguồn gốc từ cơ quan người, hợp chất có thể được đánh giá là rất hữu ích cho những người thụ hưởng tiềm năng của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (I); raxemat, chất đồng phân đối quang, hoặc đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dùng của nó:

công thức (I)



R^1 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^2 là hydro, xyano, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halogen, xyano, C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc OR^8 ;

trong đó R^8 là hydro; C_{3-10} heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S; hoặc alkyl được thế bằng C_{3-10} heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, halogen, xyano, halometyl, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là NH hoặc O;

mỗi Z_1 , Z_2 và W độc lập là CR^7 hoặc N;

trong đó R^7 là hydro, halogen, xyano, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Ví dụ về hợp chất ưu tiên có công thức (I) của sáng chế như sau:

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etoxy)pyridin-3-yl)-7-

flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(oxetan-3-yloxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-methyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-methyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-

flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic;

axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic;

axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl" để chỉ nhóm xycloalkyl chứa nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxycloalkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetan, tetrahydrofuran, pyran, azetidin, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholin hoặc thiomorpholin.

Theo sáng chế, "C₁₋₄ alkyl" là nhóm hydroxylcarbonyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl điển hình, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, dietyl hoặc dimetyl.

Theo sáng chế, "C₁₋₄ alkoxy" là nhóm OR có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và R như được định nghĩa ở trên. Nhóm alkoxy điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, 1-metyletoxy hoặc 1, 1-dimetyloxy.

Theo sáng chế, "C₁₋₂ alkyl" là nhóm hydroxylcarbonyl no có mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl hoặc etyl.

Theo sáng chế, "C₁₋₂ alkoxy" là nhóm OR có 1 đến 2 nguyên tử cacbon và R như được định nghĩa ở trên. Nhóm alkoxy điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy hoặc etoxy.

Theo sáng chế, "halo" được định nghĩa là nguyên tử brom, flo, hoặc clo.

Ở đây, thuật ngữ "dược dụng" để chỉ thành phần hoặc chế phẩm có thể sử dụng, trong phạm vi tiêu chuẩn y tế, mà không kết hợp với nguy cơ gây độc tính bất hợp lý.

Hợp chất theo sáng chế chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối, và do đó, tồn tại các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả dạng đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang và chất đồng phân atropi, cũng như là hỗn hợp của chúng như hỗn hợp raxemic, tạo ra một phần của sáng chế. Chất đồng phân lập thể được đề cập đến là chất đồng phân đối quang, và hỗn hợp các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối quang. Hỗn hợp 50:50 của chất đồng phân đối quang được đề cập đến là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat.

Theo sáng chế, "đồng phân không đối quang" để chỉ chất đồng phân lập thể có hai tâm bất đối hoặc hơn và các phân tử của nó không phải là hình ảnh phản chiếu của nhau. Đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý khác nhau, như các điểm nóng chảy, điểm sôi, đặc tính quang phổ và khả năng phản ứng. Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được phân tách bằng quy trình phân tích phân giải cao như điện di và sắc ký.

Theo sáng chế, "chất đồng phân đối quang" để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất là những hình ảnh phản chiếu không thể thay thế của nhau.

Hợp chất "muối dược dụng" được sử dụng ở đây, để chỉ muối hữu cơ hoặc vô

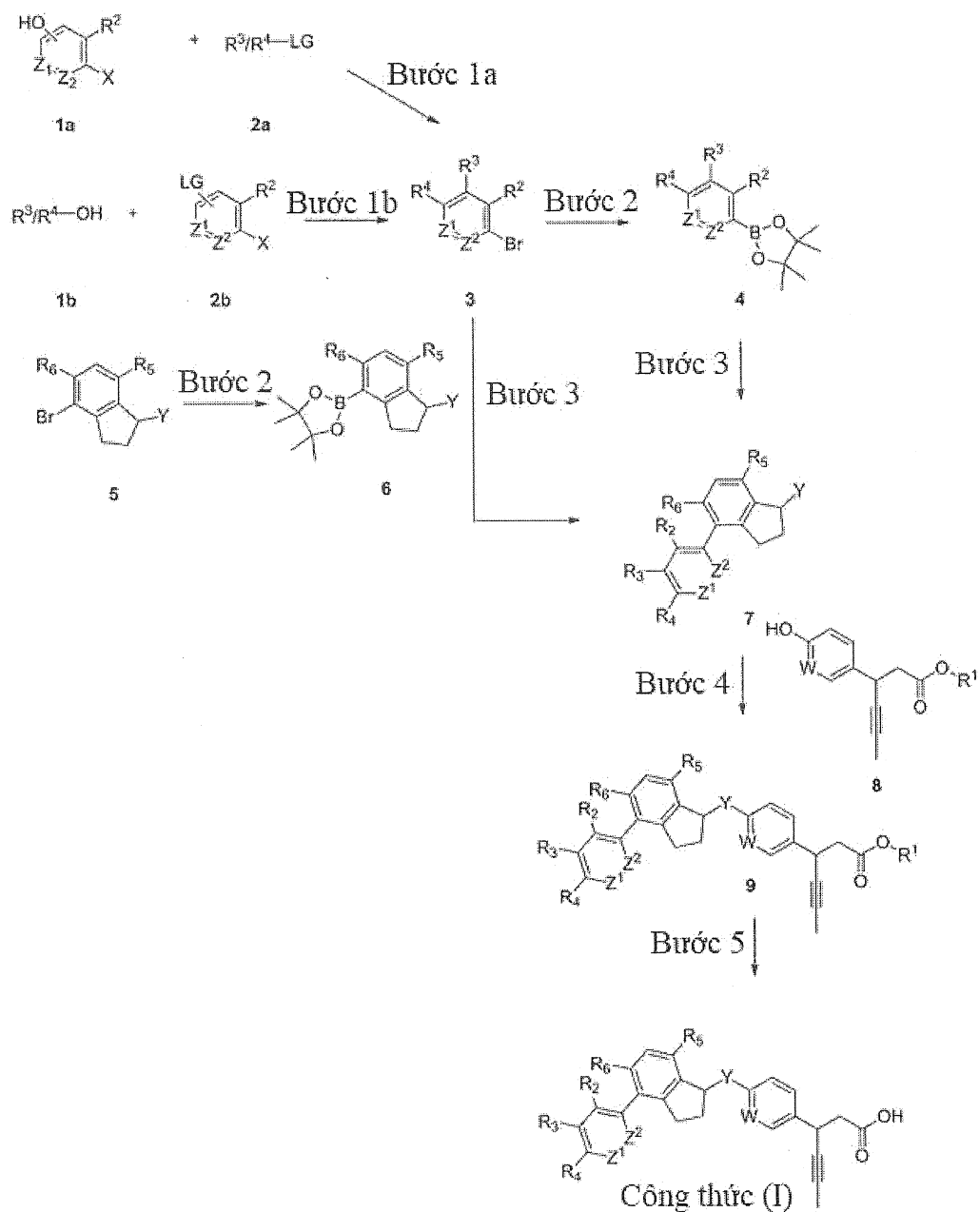
cơ được dùng của hợp chất theo sáng chế. Muối điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối sulfat, xitrat, axetat, oxalat, clorua, bromua, iodua, nitrat, bisulfat, phosphat, axit phosphat, isonicotinat, lactat, salixylat, xitrat, tartrat, oleat, tannat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, saccarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat "mesylat", etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, và pamoat (tức là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)). Muối được dùng có thể bao gồm cả phân tử khác như ion axetat ion, ion succinat hoặc ion trái dấu khác. Ion trái dấu có thể là gốc hữu cơ hoặc vô cơ mà ổn định điện tích trên hợp chất gốc. Ngoài ra, muối được dùng có thể có nhiều hoặc một nguyên tử tích điện trong cấu trúc của nó. Trường hợp có nhiều nguyên tử tích điện là một phần của muối được dùng có thể có nhiều ion trái dấu. Do đó, muối được dùng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử tích điện và/hoặc một hoặc nhiều ion trái dấu.

Nếu hợp chất của sáng chế là bazơ, muối được dùng mong muốn có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ có sẵn trong lĩnh vực này, ví dụ xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit metansulfonic, axit phosphoric và tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ, như axit axetic, axit maleic, axit succinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartaric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit aromatic, như axit benzoic hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic hoặc axit metansulfonic, hoặc tương tự.

Nếu hợp chất của sáng chế là axit, muối được dùng mong muốn có thể được bào chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, hai hoặc ba), hydroxit của kim loại kiềm hoặc hydroxit của kim loại kiềm thổ hoặc tương tự. Các ví dụ minh họa của muối thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối hữu cơ có nguồn gốc từ axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, amin bậc một, hai và ba, và amin vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và muối vô cơ có nguồn gốc từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và liti.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó.

Phản ứng (I)



Trừ khi trường hợp khác được chỉ ra, các nhóm, các gốc và phần tử thế, cụ thể R^6 , Y, W, Z_1 , và Z_2 được định nghĩa như trên và sau đây.

*93R¹ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R² là hydro, xyano, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

mỗi R³ và R⁴ độc lập là hydro, halogen, xyanua, C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc OR⁸;

trong đó R⁸ là hydro; C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S; hoặc alkyl được thế bằng C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, halogen, xyano, halometyl, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là NH hoặc O;

mỗi Z₁, Z₂ và W độc lập là CR⁷ hoặc N;

trong đó R⁷ là hydro, halogen, xyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Đặc biệt là, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm;

Bước điều chế hợp chất 3 thông qua phản ứng thế của hợp chất 1 và hợp chất 2 (bước 1);

Bước điều chế hợp chất được thể hiện hoặc bằng công thức 4 hoặc công thức 6 thông qua phản ứng boronyl hóa của hợp chất 3 và hợp chất 5 (bước 2);

Bước điều chế hợp chất 7 thông qua phản ứng ghép đôi Suzuki của hợp chất 3 và 5 hoặc hợp chất 4 và hợp chất 6 (bước 3);

Bước điều chế hợp chất 9 thông qua phản ứng ngưng tụ Mitsunobu của hợp chất 7 và hợp chất 8 (bước 4); hoặc

Bước điều chế hợp chất có công thức (I) thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất 9 (bước 5).

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) có thể được mô tả chi tiết trong từng bước như sau:

i) Trong bước 1, hợp chất 3 có thể được điều chế thông qua sự thay thế loại bỏ

nhóm của hợp chất 2 bằng hợp chất 1. Ngoài ra, dung môi có sẵn cho phản ứng bao gồm N,N-dimetylformamit, axetonitril, dimetylsulfoxit hoặc toluen, và các bazơ được sử dụng trong phản ứng bao gồm xesi cacbonat, kali cacbonat hoặc natri hydrit. Cụ thể, bước mô tả sự điều chế hợp chất 3 thông qua phản ứng thế của công thức 1 và công thức 2 với dung môi và bazơ thích hợp, ví dụ N,N-dimetylformamit và kali cacbonat.

ii) Bước 2 mô tả quy trình điều chế hợp chất 4 hoặc hợp chất 6 thông qua phản ứng boronyl hóa của hợp chất 3 hoặc hợp chất 5 bằng sử dụng lượng tương đương hoặc dư chất phản ứng boronyl hóa và chất xúc tác kim loại. Chất xúc tác kim loại, cụ thể hơn là chất xúc tác paladi bao gồm [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo Paladi (II), diclometan ($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$) hoặc Paladi tetrakis(triphenylphosphin) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$). Ngoài ra, dung môi trong phản ứng bao gồm diclometan, axetonitril, 1, 4-dioxan hoặc toluen. Chất phản ứng bo có thể được chọn từ hoặc Bis(pinacolato)dibo hoặc Bis(neopentylglycolato)dibo. Cụ thể hơn, quy trình điều chế hợp chất 4 có thể được mô tả trong phản ứng sau; phản ứng của dung dịch của hợp chất 3 và chất xúc tác, chất phản ứng bo, bazơ và dung môi thích hợp, ví dụ 1,4-dioxan với Pd(dppf)Cl_2 , kali axetat và Bis(pinacolato)dibo.

iii) Bước 3 mô tả quy trình điều chế hợp chất mà được thể hiện bằng hợp chất 7 từ phản ứng ghép đôi Suzuki của hợp chất 4 hoặc hợp chất 6 thu được từ bước 2 và hợp chất 3 hoặc hợp chất 5. Phản ứng ghép đôi có thể được xử lý bằng chế phẩm thích hợp của chất xúc tác paladi và bazơ, và chất xúc tác có sẵn cho phản ứng bao gồm Tetrakis(triphenylphosphin) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$), Bis(triphenylphosphin)Paladi (II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), Paladi diclorua (PdCl_2) hoặc Paladi axetat ($\text{Pd(OCOCH}_3)_2$). Ngoài ra, dung môi được sử dụng trong phản ứng bao gồm tetrahydrofuran, dietylete, diphenylete, diisopropylete, N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit, diclometan, clobenzen, toluen, benzen hoặc nước hoặc hỗn hợp các dung môi này. Cụ thể hơn, bước mô tả quy trình điều chế hợp chất 7 thông qua phản ứng ghép đôi Suzuki của hợp chất 3 và hợp chất 4 bằng chế phẩm dung môi, chất xúc tác, phối tử và bazơ thích hợp, ví dụ, hỗn hợp của toluen và nước với $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, biphenyl-dixyclohexyl-phosphin, và kali phosphat tribazơ.

iv) Bước 4 mô tả quy trình điều chế hợp chất 9 thông qua phản ứng Mitsunobu

của hợp chất 7 và hợp chất 8. Cụ thể hơn, hợp chất 9 có thể được điều chế từ phản ứng Mitsunobu của dung dịch hỗn hợp của hợp chất 7 và hợp chất 8 với triphenylphosphin và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (ADDP) dưới 0.

v) Bước 5 mô tả quy trình điều chế các hợp chất của công thức (I) thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất 9 trong điều kiện cơ bản. Cụ thể, các hợp chất của công thức (I) có thể được điều chế thông qua hợp chất 9 với bazơ thích hợp ở nhiệt độ phòng, dẫn đến việc khử este thành axit cacboxylic. Các bazơ khả dụng cho phản ứng bao gồm kali hydroxit, natri hydroxit hoặc liti hydroxit. Cụ thể hơn, các hợp chất của công thức (I) có thể được điều chế từ phản ứng của hợp chất 9 với bazơ thích hợp, ví dụ, liti hydroxit.

Sáng chế đề xuất được phẩm cho việc điều trị các bệnh rối loạn chuyển hóa, bao gồm các hợp chất của công thức (I), raxemat, chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó, hoặc các muối được dụng của nó. Các hợp chất của sáng chế nhằm mục đích sử dụng trong ngành dược bao gồm các hợp chất có công thức (I), các muối được dụng, dung dịch, hydrat được dụng.

Thuật ngữ "phòng ngừa", được sử dụng ở đây, bao hàm bất kỳ sự ức chế hoặc làm thuyên giảm bệnh được tác động bởi các hợp chất của sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị", được sử dụng ở đây, bao hàm bất kỳ phương pháp điều trị bệnh nào đó ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, và bao gồm việc ức chế các bệnh, tức là, kìm hãm sự phát triển của bệnh; hoặc giải tỏa các bệnh, tức là bao gồm việc làm thuyên giảm các bệnh và/hoặc triệu chứng hoặc điều kiện của nó và làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Thuật ngữ "rối loạn chuyển hóa", được sử dụng ở đây, đề cập đến bất kỳ sự rối loạn gây ra bởi sự bất thường chuyển hóa lipid hoặc glucoza, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2, rối loạn dung nạp glucoza, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng triglycerit máu, và bệnh rối loạn lipid máu.

Sáng chế đề mô tả phương pháp điều trị các bệnh rối loạn chuyển hóa trong đối tượng cần thiết của nó, bao gồm quản lý lượng hiệu quả sử dụng của dược phẩm đến đối tượng. Liều lượng dược phẩm của sáng chế có thể khác nhau tùy thuộc vào cân nặng, tuổi tác, giới tính, tình trạng thể chất, chế độ ăn uống, thời gian của bệnh nhân và chế

độ quản lý, tỷ lệ bài tiết, và mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhưng dễ thấy đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Động vật có vú, đặc biệt là con người, là mong muốn cho các cá thể không có giới hạn.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" dùng để chỉ một lượng hợp chất của sáng chế giúp cải thiện, làm suy giảm hoặc loại bỏ một căn bệnh hoặc điều kiện cụ thể hoặc ngăn chặn hay làm chậm của sự tấn công của một loại bệnh hoặc điều kiện cụ thể. Trong trường hợp bệnh đái tháo đường, lượng có hiệu quả điều trị của thuốc có thể làm giảm lượng glucoza trong máu sau khi ăn; giảm lượng HbA1c; điều trị hoặc ức chế bệnh vớng mạc do đái tháo đường hoặc bệnh thận; ức chế (làm chậm đến một mức độ nào đó và tốt nhất là dừng lại) sự tiến triển của bệnh tiểu đường; giảm cân; cải thiện hoặc tăng cường chức năng của tế bào β tuyến tụy; và/hoặc làm giảm bớt một hoặc nhiều các triệu chứng liên quan đến bệnh tiểu đường. Trong phạm vi, thuốc có thể điều chỉnh lượng glucoza glucoza về trạng thái bình thường.

Thuật ngữ "dược phẩm" được sử dụng ở đây có thể chứa thành phần hiệu quả và chế phẩm dược dụng, và các dược phẩm phù hợp với sự phân phối của các hợp chất của sáng chế và phương pháp điều chế của nó có thể dễ dàng thấy rõ đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Dược phẩm được sử dụng ở đây có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc bằng cách tiêm tĩnh mạch thông qua các chế phẩm đa dạng, và liều dùng hiệu quả có thể thay đổi tùy theo tình trạng thể chất, trọng lượng cơ thể và mức độ nghiêm trọng của bệnh của đối tượng, công thức, thời gian và lộ trình sử dụng, nhưng có thể dễ dàng được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm phù hợp sử dụng qua đường uống bao gồm thuốc viên, viên nang rắn/mềm, chất lỏng, huyền phù, chất nhũ hóa, xi-rô, hạt, và cốm ngọt, và thường bao gồm các chất pha loãng (ví dụ như lactoza, dextroza, sucroza mannitol, solbitol, xenluloza, và/hoặc glyxin) và chất bôi trơn (ví dụ như silica, đá tan, axit stearic và muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylen glycol). Công thức của viên nén cũng bao gồm chất kết dính gồm có magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, methyl xenluloza, natri carboxy methyl xenluloza, và/hoặc poly-venyl pyrrolidin, và tùy thuộc vào trường hợp, viên nén có thể chứa chất làm tan rã bao gồm tinh bột, chất làm đông aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hỗn hợp sôi, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo hương vị, hoặc

chất làm ngọt.

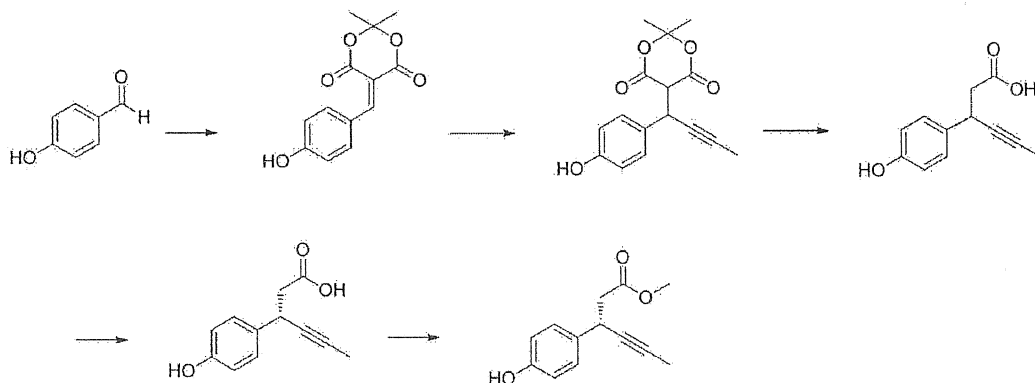
Dược phẩm được sử dụng ở đây được dùng với những lượng được dụng. Thuật ngữ "lượng được dụng" dùng để chỉ lượng đủ của một hợp chất trong sáng chế có thể điều trị bệnh với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý và đầy đủ, và lượng hiệu quả có thể được xác định dễ dàng tùy thuộc vào loại bệnh, mức độ nghiêm trọng của đối tượng, độ hoạt động của hợp chất, độ nhạy của đối tượng với hợp chất, thời gian lộ trình sử dụng và tỉ lệ bài tiết, khoảng thời gian điều trị, các yếu tố bao gồm các thuốc được sử dụng phối hợp và các yếu tố y học đã biết khác. Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp hoặc phối hợp cùng với các loại thuốc khác như liệu pháp kết hợp hoặc trị liệu đơn, và có thể được sử dụng với liệu pháp bổ sung cho điều trị đã có từ trước với sự điều trị đơn lẻ hoặc nhiều lần. Tất cả các yếu tố được đề cập phải được xem xét đầy đủ để xác định trong giới hạn của mục tiêu đạt được hiệu quả điều trị tối đa với lượng hợp chất tối thiểu mà không có những tác dụng phụ có hại hoặc nghiêm trọng, và quá trình này có thể được xác định dễ dàng bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Cụ thể, lượng hợp chất có hiệu quả về mặt trị liệu trong sáng chế có thể thay đổi tùy theo tuổi, giới tính và trọng lượng cơ thể của đối tượng, và thông thường dao động từ 0,001 đến 150 mg mỗi 1 kg trọng lượng cơ thể, đáng mong đợi từ 0,01 đến 100 mg/kg/ngày hoặc 0,01 đến 100 mg/kg/48 giờ với Q.D., B.I.D hoặc T.I.D.

Sáng chế giải thích, nhưng không giới hạn ở, một cách chi tiết thông qua các ví dụ và các ví dụ thực nghiệm sau đây.

Các chất trung gian

Chất trung gian 1: metyl este của axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic



Bước 1: Hòa tan 5-(4-hydroxy-benzyliden)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion 4-hydroxybenzandehit (1,0 đương lượng) trong nước (0,9 M) ở 75°C. Sau đó, bổ sung dung dịch axit meldrum (1,1 đương lượng) trong nước (1,2 M) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở 75 °C trong 2 giờ và sau đó thêm dung dịch axit meldrum (0,5 đương lượng) trong nước (1,2 M). Khuấy hỗn hợp ở 75 °C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp được đạt tới nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp bằng nước đá. Sấy khô chất rắn ướt trong lò (50°C) để thu được 5-(4-hydroxy-benzyliden) -2,2-dimetyl- [1,3] dioxan-4,6-dion.

Bước 2: Bổ sung từng giọt (+/-)-5-[1-(4-hydroxy-phenyl)-but-2-ynyl]-2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion 1-propynylmagie bromit trong tetrahydrofuran (0,5 N, 3,0 đương lượng) vào dung dịch 5-(4-hydroxy-benzyliden)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran khan (0,4 M) ở 4°C trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa và rửa bằng hexan. Sau khi thu lớp nước, axit hóa hỗn hợp này bằng dung dịch axit clohydric ngâm nước 1,0 M và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách tách rửa sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu (+/-) - 5- [1- (4-hydroxy-phenyl) -but-2-ynyl] -2,2-dimetyl- [1,3] dioxan-4,6-dion.

Bước 3: Axit (+/-)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic

Hòa tan (+/-)-5-[1-(4-hydroxy-phenyl)-but-2-ynyl]-2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (1,0 đương lượng) trong hỗn hợp của 3-pentanon (0,8 M) và nước (1,6 M) và khuấy ở 100°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ phòng, và bazơ hóa với dung dịch kali hydroxit 3,0 M. Thu lớp nước, axit hóa bằng axit clohydric đậm đặc và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được axit (+/-)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic.

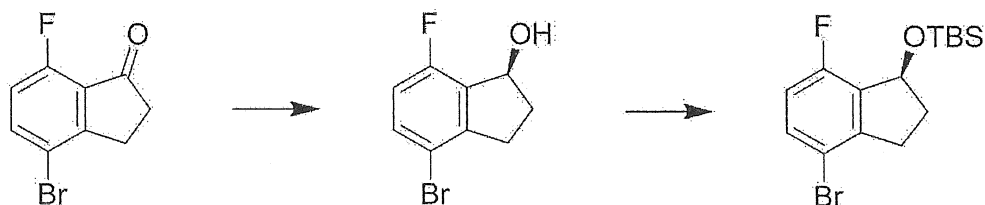
Bước 4: Axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic

Thêm một dung dịch (1S, 2R) -1-amino-2-indanol (0,6 đương lượng) trong axetonitril khan (0,8 M) vào một dung dịch axit (+/-)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong axetonitril khan (0,8 M) ở 70°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ phòng, lọc muối. Thêm muối vào hỗn hợp axetonitril (0,4 M) và nước (4,3 M) ở 70°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ phòng, và lọc muối. Sau hai lần chạy theo cách tương tự, thêm muối vào hỗn hợp etyl axetat và nước ở nhiệt độ phòng. Thêm dung dịch axit clohydric 2,0 M và khuấy mạnh hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau khi thu được hai lớp rõ ràng, phân tách các lớp và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic.

Bước 5: Metyl este của axit (3S)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic

Thêm axit sulfuric đậm đặc (5 giọt) vào hỗn hợp axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong metanol (0,5 M) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp ở 90 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ phòng, và bazơ hóa với dung dịch natri bicacbonat ngâm nước bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được metyl este của axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic.

Chất trung gian 2: (S)-((4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan



Bước 1: (S)-4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Bổ sung axit formic (3,5 đương lượng) vào dung dịch triethylamin (3,0 đương lượng) trong diclometan (1,5 M) ở 4°C. Thêm 4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1,0 đương lượng) và sao đó làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Bổ sung clo{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-diphenyletyl](4-toluensulfonyl)amido}-(mesitylen)ruteni (II) (0,02 đương lượng) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol. Xác nhận lượng dư đồng phân đối quang bằng < Phương pháp phân tích UPCC bất đối I>.

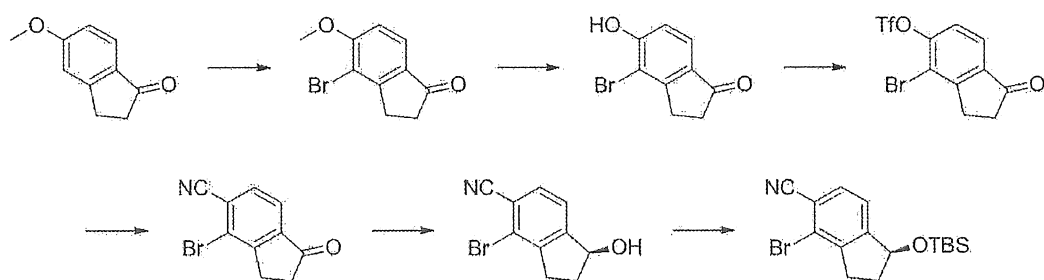
Bước 2: (S)-((4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan

*158

Bổ sung imidazol (3,0 đương lượng) vào dung dịch (S)-4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng) trong diclometan (1,5 M) ở 4°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung tert-Butyldimetylsilyl clorua (2,0 đương lượng) và sau đó hỗn hợp được tới nhiệt độ phòng, khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc

ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-((4-brom-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan.

Chất trung gian 3: (S)-4-brom-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril



Bước 1: 4-brom-5-metoxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Bổ sung N-bromsucinimit (1,0 đương lượng) vào dung dịch 5-metoxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0 đương lượng) trong nước (0,1 M) và đun nóng hỗn hợp phản ứng 60°C. Bổ sung dung dịch axit sulfuric ngâm nước 40% (2,0 đương lượng) và khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Chiết sản phẩm thô bằng ete tert-butyl metyl và làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô đặc. Sau đó, tinh chế thêm hỗn hợp này bằng cách sử dụng etanol để tạo ra 4-brom-5-metoxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on tinh khiết.

Bước 2: 4-brom-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Thêm natri thiometoxit (4,4 đương lượng) vào dung dịch 4-brom-5-metoxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (1,7 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được đạt tới nhiệt độ phòng, trung hòa bằng dung dịch clohydric 1,0M và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được

bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 4-brom-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on.

Bước 3: 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl triflometansulfonat

Bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhydrit (1,1 đương lượng) vào dung dịch 2,6-lutidin (2,5 đương lượng) và 4-brom-5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0 đương lượng) trong diclometan (3,5 M) ở 4 °C. Hỗn hợp được đạt tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclo-metan và rửa bằng dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl triflometansulfonat.

Bước 4: 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril

Thêm kẽm xyanua (0,3 đương lượng), tris(dibbenzylideneaxeton)dipaladi (0) (0,05 đương lượng) và 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen (0,1 đương lượng) vào dung dịch 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl triflometansulfonat (1,0 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (0,6 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril.

Bước 5: (S)-4-brom-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril

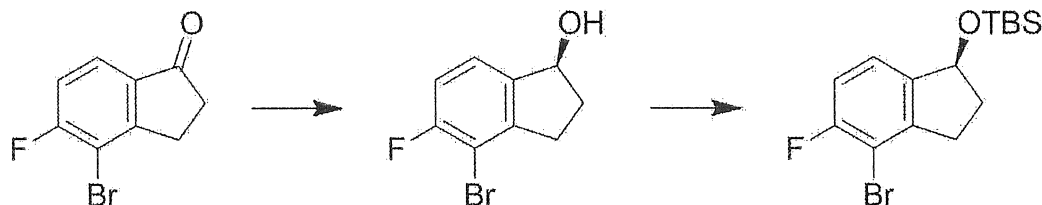
Bổ sung axit formic (3,5 đương lượng) vào dung dịch trietylamin (3,0 đương lượng) trong diclometan (0,2 M) ở 4 °C. Thêm 4-brom-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril (1,0 đương lượng) và sau đó làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Thêm clo{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-diphenyletyl](4-toluensulfonyl)amido}- (mesitylen)ruteni(II) (0,02 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-brom-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril. Xác nhận lượng dư đồng phân đối quang bằng < Phương pháp phân tích

UPCC bất đối I>.

Bước 6: (S)-4-brom-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril

Bổ sung imidazol (5,0 đương lượng) vào dung dịch (S)-4-brom-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril (1,0 đương lượng) trong diclometan (0,1 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm tert-Butyldimetylsilyl chlorua (5,0 đương lượng) và sau đó hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-brom-1-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril.

Chất trung gian 4: (S)-((4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan



Bước 1: (S)-4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Bổ sung axit formic (3,5 đương lượng) vào dung dịch triethylamin (3,0 đương lượng) trong diclometan (0,2 M) ở 4 °C. Thêm 4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1,0 đương lượng) và sau đó làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Thêm clo{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-diphenylethyl](4-toluensulfonyl)amido}-(mesitylen) ruteni (II) (0,02 đương

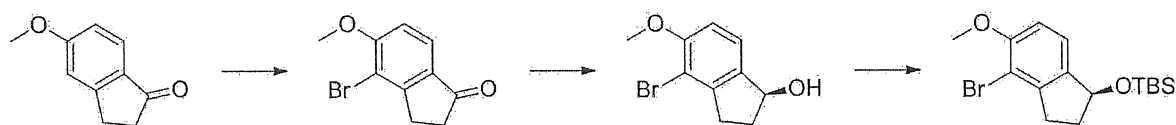
lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol. Xác nhận lượng dư đồng phân đối quang bằng < Phương pháp phân tích UPCC bất đối I>.

Bước 2: (S)-((4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan

*194

Bổ sung imidazol (3,0 đương lượng) vào dung dịch (S)-4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng) trong diclometan (1,5 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung tert-butyldimetylsilyl clorua (2,0 đương lượng) và sau đó hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-((4-brom-5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan.

Chất trung gian 5: (S)-((4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan



Bước 1: 4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Bổ sung N-bromsuccinimit (1,0 đương lượng) vào dung dịch 5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0 đương lượng) trong nước (0,1 M) và đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 60°C. Thêm dung dịch axit sulfuric ngâm nước 40% (2,0 đương lượng) và khuấy trong 6 giờ. Chiết xuất sản phẩm thô bằng ete tert-butyl methyl và làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô đặc. Sau đó tinh chế thêm bằng sự kết tinh sử dụng etanol để thu được 4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-on tinh khiết.

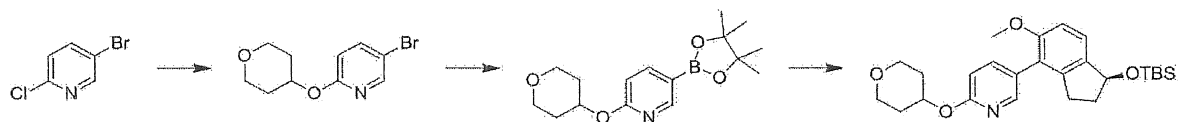
Bước 2: (S)-4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Bổ sung axit formic (3,5 đương lượng) vào dung dịch triethylamin (3,0 đương lượng) trong diclometan (0,2 M) ở 4 °C. Thêm 4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0 đương lượng) và sau đó làm sạch hỗn hợp bằng N₂ trong 5 phút. Thêm clo{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-diphenylethyl](4-toluensulfonyl)amido}- (mesitylen)ruteni(II) (0,02 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol. Xác nhận lượng dư đồng phân đối quang bằng < Phương pháp phân tích UPCC bất đối I>.

Bước 3: (S)-((4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan

Bổ sung imidazol (5,0 đương lượng) vào dung dịch (S)-4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng) trong diclometan (0,1 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Thêm tert-butyldimetylsilyl clorua (5,0 đương lượng) và sau đó hỗn hợp phản ứng được đạt đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-((4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan.

Chất trung gian 6: (S)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin



Bước 1: 5-brom-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin

Bổ sung từ từ natri hydrua (1,3 đương lượng) vào dung dịch tetrahydro-2H-pyran-4-ol (1,0 đương lượng) và 5-brom-2-clopyridin (1,2 đương lượng) trong N,N-

dimethylformamit (0,8 M) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, làm nguội bằng nước. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 5-brom-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin.

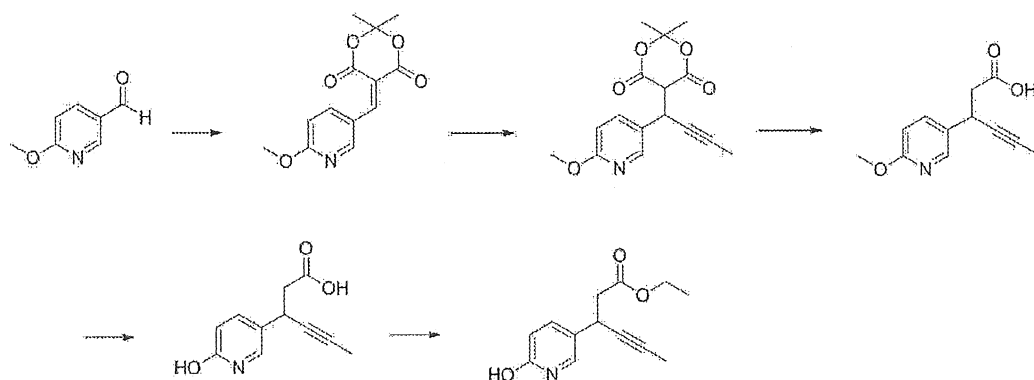
Bước 2: 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

Bổ sung kali axetat (2,0 đương lượng) vào dung dịch 5-brom-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl) oxy) pyridin (1,0 đương lượng) và bis(pinacolato)dibo (1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) và sau đó làm sạch bằng N₂ trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin.

Bước 3: (S)-5-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin

Thêm tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,05 đương lượng) vào dung dịch (S)-((4-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan (1,0 đương lượng), 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,2 đương lượng), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (0,1 đương lượng), và kali phosphat tribazơ (3,0 đương lượng) trong toluen (0,1 M) và nước (1,0 M) và sau đó làm sạch bằng N₂ trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 18 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, lọc qua xelit. Pha loãng dịch lọc với etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-5-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin.

Chất trung gian 7: etyl este của axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl)hex-4-ynoic



Bước 1: 5-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Hòa tan 6-metoxypyridin-3-carbandehit (1,0 đương lượng) trong nước (0,9 M) ở 75 °C. Sau đó, thêm dung dịch axit meldrum (1,1 đương lượng) trong nước (1,2 M) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở 75 °C trong 2 giờ, và sau đó thêm dung dịch axit meldrum (0,5 đương lượng) trong nước (1,2 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 75 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được đạt đến nhiệt độ phòng, lọc bằng nước đá. Sấy khô lượng chất rắn ướt thu được trong lò (50 °C) để thu được 5-((6-metoxypyridin-3-yl) metylen)-2,2-dimetyl-1, 3-dioxan-4,6-dion.

Bước 2: 5-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)but-2-ynyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Thêm từng giọt dung dịch 5-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran khan (0,4 M) vào 1-propynylmagie bromit trong tetrahydrofuran (0,5 N, 1,5 đương lượng) ở 4 °C trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa và chiết bằng hexan. Sau khi thu lấy lớp nước, axit hóa hỗn hợp bằng 1,0 M dung dịch axit clohydric ngâm nước và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách tách rửa sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 5-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)but-2-ynyl)-2,2-dimetyl-

1,3-dioxan-4,6-dion.

Bước 3: Axit 3-(6-metoxypyridin-3-yl)hex-4-ynoic

Hòa tan 5-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)but-2-ynyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (1,0 đương lượng) trong hỗn hợp N,N-dimetylformamit (0,2 M) và nước (2,0 M) ở 100 °C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, làm nguội dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được axit 3-(6-metoxypyridin-3-yl)hex-4-ynoic.

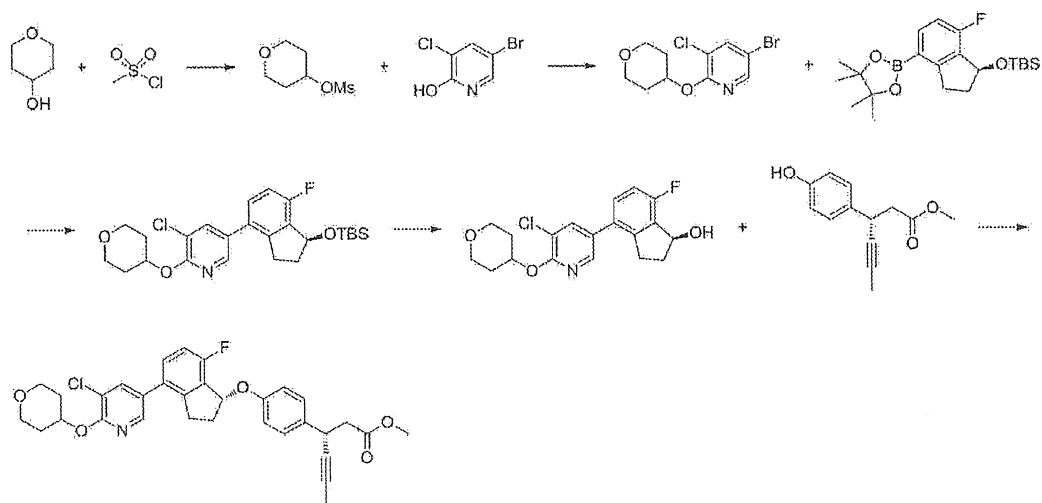
Bước 4: Axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl) hex-4-ynoic

Bổ sung dung dịch axit clohydric đậm đặc (8,0 M) vào hỗn hợp axit 3-(6-metoxypyridin-3-yl)hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2,0 M) và nước (2,0 M) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp ở 100 °C trong 18 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat ngâm nước bão hòa và tách bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl) hex-4-ynoic.

Bước 5: Etyl este của axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl) hex-4-ynoic

Bổ sung axit sulfuric đậm đặc (5 giọt) vào hỗn hợp axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl) hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong etanol (0,9 M) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đặt đến nhiệt độ phòng, bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat ngâm nước bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được etyl este của axit 3-(6-hydroxypyridin-3-yl) hex-4-ynoic.

Chất trung gian 8: Este metyl (S)-3-(4-(((R)-4-(5-Clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat



Bước 1: Tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat

Bổ sung metansulfonyl clorua (1,2 đương lượng) vào dung dịch tetrahydro-2H-pyran-4-ol (1,0 đương lượng) và triethylamin (3,0 đương lượng) trong diclometan (0,3 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, amoni clorua ngâm nước bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat.

Bước 2: 5-brom-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin

Bổ sung kali cacbonat (2,0 đương lượng) vào dung dịch tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (1,2 đương lượng) và 5-brom-3-clopyridin-1-ol (1,0 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (0,2 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đạt đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 5-brom-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl) oxy) pyridin.

Bước 3: (S)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-7-flu-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin

Bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (0,05 đương lượng) vào dung dịch 5-brom-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin (1,0 đương lượng), (S)-tert-butyl((7-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)dimetylsilan (1,2 đương lượng), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (0,1 đương lượng), và kali phosphat tribazơ (3,0 đương lượng) trong toluen (0,1 M) và nước (1,0 M) và sau đó làm sạch bằng khí N₂ trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 18 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được phép đạt đến nhiệt độ phòng, lọc qua xelit. Pha loãng dịch lọc với etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-5-(1-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin.

Bước 4: (S)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Bổ sung từng giọt 1,0 M tetra-n-butyl amoni florua (2,0 đương lượng) vào (S)-5-(1-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-clo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,1 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được (S)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

Bước 5: Este metyl (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat

Bổ sung từng phần 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (1,5 đương lượng) trong hơn 10 phút vào dung dịch (S)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng), metyl este của axit (3S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic (1,0 đương lượng), và tri-n-butylphosphin (1,5 đương lượng) trong toluen (0,1 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi thêm hexan (0,05 M) vào hỗn hợp phản ứng, loại bỏ chất rắn màu trắng thu

được bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được este methyl (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat.

Chất trung gian 9: Phương pháp phân tích UPCC bất đối I

Tốc độ dòng chảy: 2 mL/phút.

Pha động: đẳng dòng CO₂/Etanol (80/20)

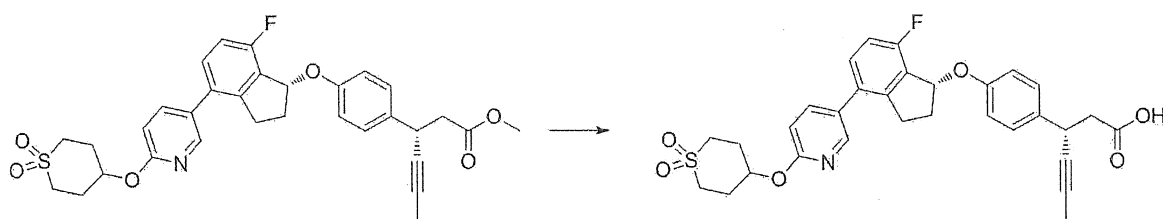
Pha tĩnh: CHIRALPAK-IA 250*4,6 mm I.D.

Nhiệt độ: 25 °C

Bước sóng hấp thụ: 220 nm

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic



Bổ sung dung dịch liti hydroxit ngâm nước 2,0 M (5,0 đương lượng) vào dung dịch methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (1,0 M) và metanol (4,0 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic. MS ESI (dương) m/z: 564,15 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J

= 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 2: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 516,15 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 3: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethoxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(6-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethoxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 593,08 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 5H), 3,15-2,99 (m, 6H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 4: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(oxetan-3-yloxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(oxetan-3-yloxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 488,12 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,01 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,92 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,67 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ví dụ 5: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 502,24 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 6: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 516,06 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,92-5,90 (m, 1H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 5H).

Ví dụ 7: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-

2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 502,15 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 8: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 516,19 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,10-3,84 (m, 5H), 2,88-2,71 (m, 3H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 9: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-methyl-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 516,11 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,31 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,16-3,87 (m, 5H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,88-2,69 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,35-2,13 (m, 6H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 10: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 536,15 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,79 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,88-2,67 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

*319

Ví dụ 11: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 502,20 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 2,6 Hz, 2H), 5,92-5,90 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 5H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,38-3,19 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,65-2,39 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

Ví dụ 12: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-metyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(4-metyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 530,17 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,15-7,12 (m,

1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,95-5,93 (m, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 13: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-metyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(2-metyl-6-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 530,16 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,29 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 4H), 1,81 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 14: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((3-metyloxetan-3-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 516,13 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,93-5,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 58,2, 6,2 Hz, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 3H), 1,48 (s, 3H).

Ví dụ 15: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-

yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1.
MS ESI (dương) m/z: 502,19 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,15 (br s, 2H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,07 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,92 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 16: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1.
MS ESI (dương) m/z: 516,16 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,05 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,92-5,90 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 5H).

Ví dụ 17: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1.
MS ESI (dương) m/z: 550,06 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 5H).

Ví dụ 18: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-

yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 527,04 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 5H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,45-2,25 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 19: Axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-4-(5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 540,93 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 2H), 3,13-2,09 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,85 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 20: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z: 509,12 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89-7,64 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 5H), 3,05-2,97 (m,

1H), 2,90-2,53 (m, 4H), 2,35-2,22 (m, 3H), 1,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 21: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z : 502,22 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 5H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 22: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z : 514,16 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 3H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 23: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-xyano-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z : 523,09 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 5H).

Ví dụ 24: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-flo-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z : 516,17 (M+H).

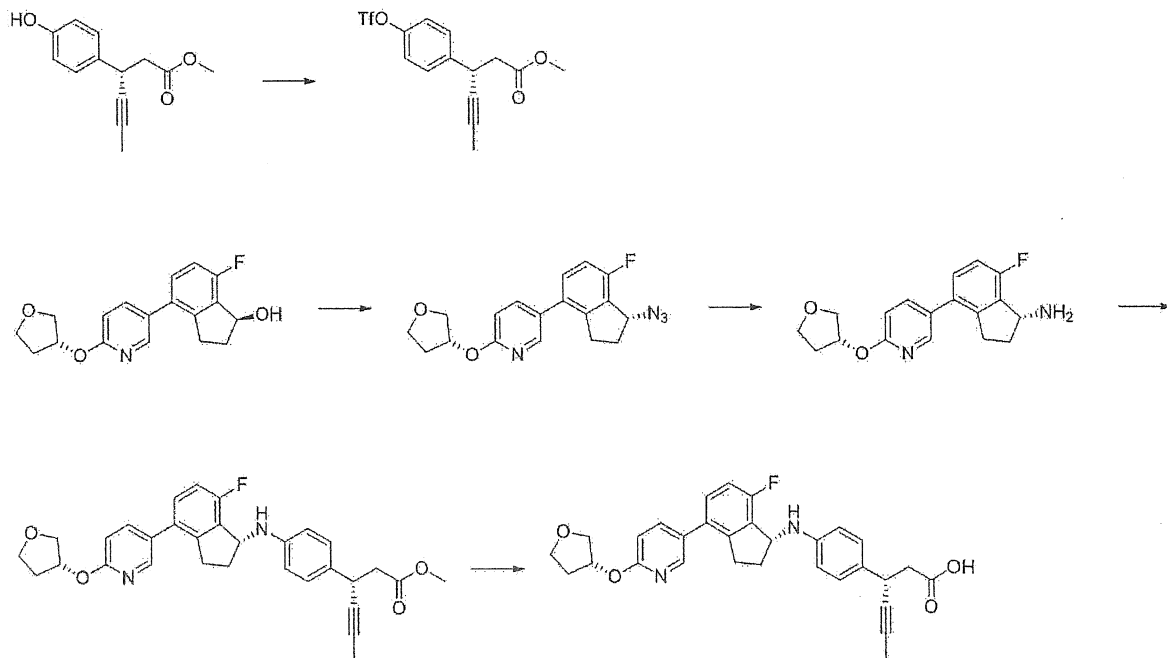
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 5H).

Ví dụ 25: Axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)phenyl)hex-4-ynoic thông qua quy trình tương tự được sử dụng trong Ví dụ 1. MS ESI (dương) m/z : 528,16 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 5H).

Ví dụ 26: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic



Bước 1: Este metyl (S)-3-(4-(((Triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat

Bổ sung triflometansulfonic anhydrit (1,2 đương lượng) vào dung dịch triethylamin (3,0 đương lượng) và metyl este của axit (3S)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong diclometan (3,5 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat ngâm nước bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfate, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được este metyl (S)-3-(4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat.

Bước 2: 5-((R)-1-azido-7-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin

Bổ sung diphenylphosphoryl azid (1,1 đương lượng) vào dung dịch (S)-7-fluoro-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng) và 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (1,6 đương lượng) trong toluen (0,2 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp

bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat ngâm nước bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được 5-((R)-1-azido-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin.

Bước 3: (R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin

Bổ sung 5-((R)-1-azido-7-flo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin (1,0 đương lượng) vào huyền phù của 10% paladi/charcoal (0,6 đương lượng) trong etanol (0,1 M). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường khí H₂. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô đặc. Không cần tinh chế thêm để thu được (R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin.

Bước 4: Metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic

Bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0)(0,05 đương lượng) vào dung dịch (R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (1,0 đương lượng), este metyl (S)-3-(4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)hex-4-ynoat (1,2 đương lượng), 2-dixyclohexylphosphino-2',4'',6'-triisopropylbiphenyl (0,2 đương lượng), và natri tert-butoxit (2,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic.

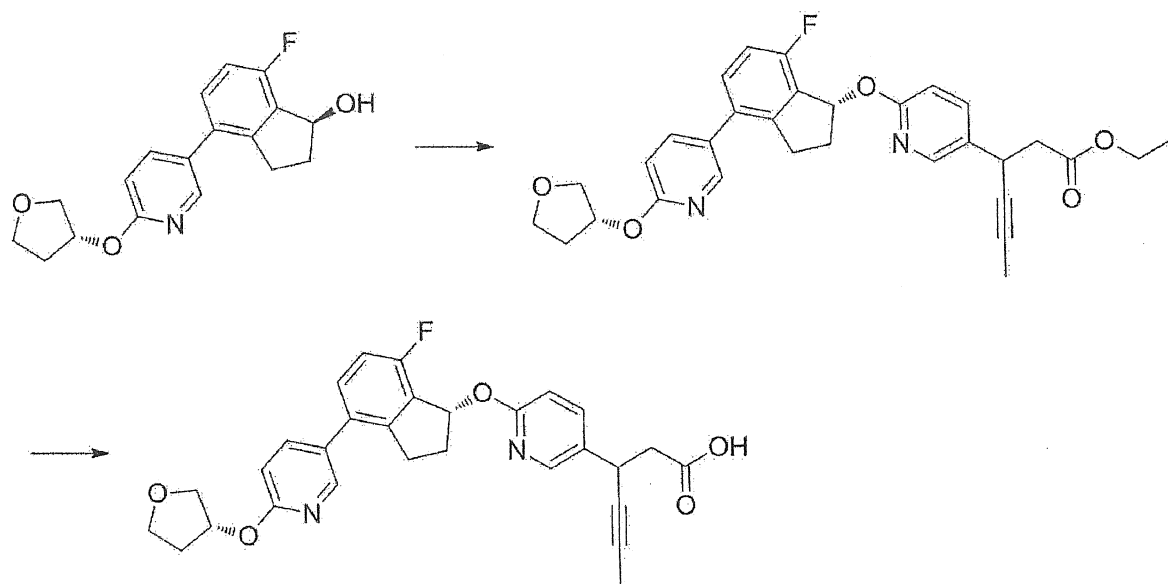
Bước 5: Axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic

Bổ sung dung dịch liti hidroxit ngâm nước 2,0 M (5,0 đương lượng) vào dung dịch metyl este của axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic (1,0 đương

lượng) trong tetrahydrofuran (1,0 M) và metanol (4,0 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua ngâm nước bão hòa và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được axit (S)-3-(4-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)phenyl)hex-4-ynoic. MS ESI (dương) m/z: 501,15 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,61-5,57 (m, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,09-3,89 (m, 5H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 27: Axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic



Bước 1: Etyl este của axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic

Bổ sung từng phần 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (1,5 đương lượng) trong hơn 10 phút vào dung dịch (S)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1,0 đương lượng), etyl este của axit 3-(6-hydroxypyridin-3-

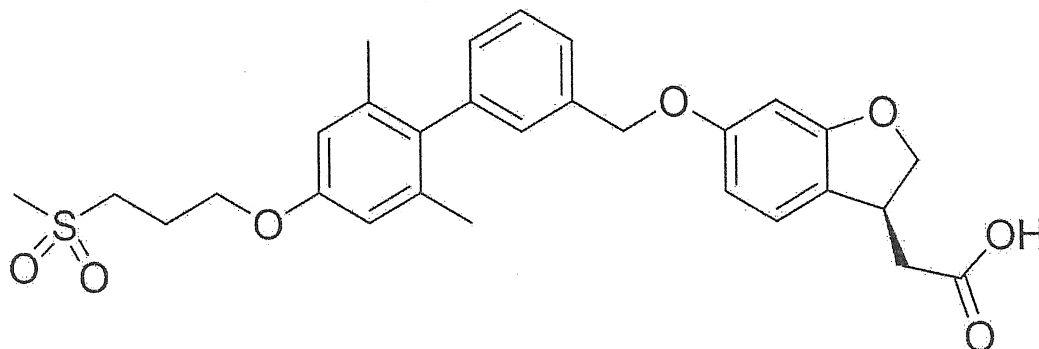
yl)hex-4-ynoic (1,0 đương lượng), và tri-n-butylphosphin (1,5 đương lượng) trong toluen (0,1 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi thêm hexan (0,05 M) vào hỗn hợp phản ứng, loại bỏ chất rắn trắng thu được bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được metyl este của axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic.

Bước 2: Axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic

Thêm dung dịch liti hidroxit ngâm nước 2,0 M (5,0 đương lượng) vào dung dịch metyl este của axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (1,0 M) và metanol (4,0 M) ở 4 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Trung hòa hỗn hợp với amoni clorua ngâm nước bão hòa và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic đioxit để thu được axit 3-(6-(((R)-7-flo-4-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)hex-4-ynoic. MS ESI (dương) m/z: 503,94 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4, 0,4 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,97 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ so sánh 1: Axit [(3S)-6-{(2',6'-dimetyl-4'-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphenyl]-3-yl)}metoxy]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic



Axit [(3S)-6-{(2',6'-dimethyl-4'-[3-(methylsulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphenyl]-3-yl)}methoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic được tổng hợp dựa trên ứng dụng bằng sáng chế tham chiếu No.2008-001931.

Đánh giá in vitro

Phân tích in vitro 1: Phân tích Aequorin dựa trên tế bào

Nuôi cấy các tế bào tái tổ hợp trong 18 giờ trước khi kiểm tra trên môi trường không có kháng sinh được tách ra bằng cách xả nhẹ bằng PBS-EDTA (5 mM EDTA), phục hồi bằng cách ly tâm và tái huyền phù trong "đệm phân tích" (DMEM/HAM's F12 với HEPES + 0,1% BSA axit béo tự do). Ủ tế bào ở nhiệt độ trong phòng ít nhất 4 giờ với Coelenterazin (Các đầu dò phân tử). Các đường cong liều lượng-đáp ứng với các hợp chất tham chiếu được thực hiện trước khi thử nghiệm các hợp chất.

Để thử nghiệm hoạt tính chủ vận, tiêm 50 µl dịch huyền phù tế bào vào các đĩa 96 lỗ với 50 µl hợp chất thử nghiệm hoặc chất chủ vận tham chiếu được trải. Ghi lại sự phát xạ ánh sáng thu được sử dụng hệ thống sàng lọc thuốc chức năng 6000 (FDSS 6000).

Để chuẩn hóa sự bức xạ của ánh sáng được ghi lại (xác định "100% tín hiệu") trên các đĩa và trên các thí nghiệm khác nhau, một số lỗ chứa chất chủ vận tham chiếu ở EC₁₀₀ thu được trong quá trình xác nhận thử nghiệm. hoạt tính chủ vận của các hợp chất thử nghiệm được biểu thị bằng phần trăm hoạt tính của chất chủ vận tham chiếu ở nồng độ EC₁₀₀.

BẢNG 1

Ví dụ	Hoạt tính chủ vận (%, 1 μ M)
1	+
3	+
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
15	++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
24	+++
Ví dụ so sánh 1	+++

Hoạt tính chủ vận của các hợp chất trong sáng chế được thể hiện trong Bảng 1.

(+++ : trên 70, ++ : 40 - 70, + : dưới 40)

Như được thể hiện trong Bảng 1, các hợp chất ví dụ được xác nhận là xuất sắc trong việc hoạt hóa GRP40 ở nồng độ 1 μ M. Cụ thể, đa số các hợp chất thể hiện hoạt tính tăng cường so với 'Ví dụ so sánh 1' được biết đến để thúc đẩy bài tiết insulin thông qua việc hoạt hóa GPR40.

Khả năng ứng dụng công nghiệp

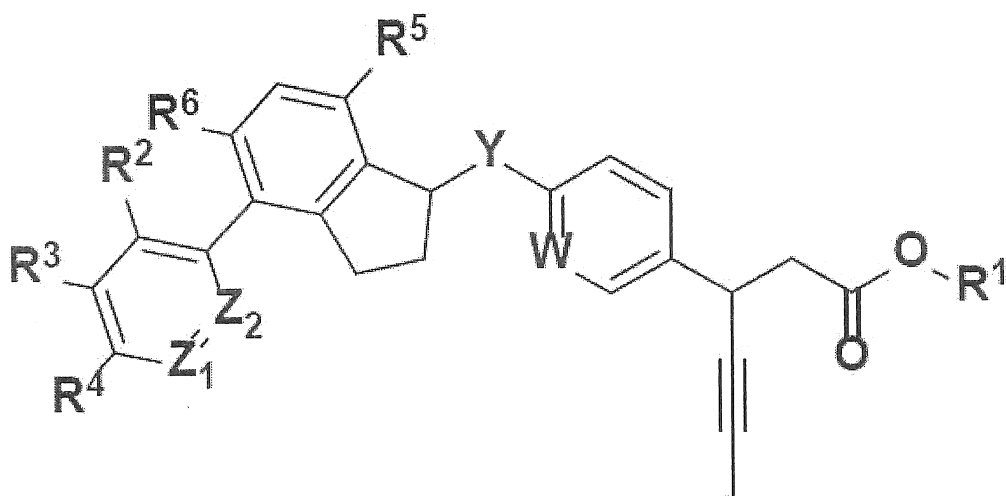
Các hợp chất của sáng chế, như các chất chủ vận GPR40, có thể dùng được bằng đường uống và cực kì hiệu quả trong việc làm giảm lượng glucoza trong máu về trạng thái bình thường mà không có nguy cơ gây hạ đường huyết thông qua bài tiết insulin phụ thuộc glucoza. Do đó, các hợp chất và/hoặc dược phẩm có hiệu quả điều trị bao gồm các hợp chất của sáng chế có hiệu quả trong điều trị, làm chậm, làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế điều chỉnh sự chênh lệch glucoza thông qua sự hoạt hóa GPR40; hiệu quả điều trị cũng có tiềm năng đối với bệnh béo phì và chứng tăng huyết áp.

Ngoài ra, bởi vì các hợp chất của sáng chế đã cho thấy hiệu quả điều trị được cải thiện và/hoặc tăng cường trong việc làm dịu và/hoặc điều trị các triệu chứng của bệnh đái tháo đường typ 2 so với các phương pháp điều trị tồn tại từ trước khi đánh giá hiệu quả hạ glucoza của các hợp chất trên mô hình động vật và vật liệu có nguồn gốc từ cơ quan người, các hợp chất có thể được đánh giá là rất hữu ích cho những người thụ hưởng tiềm năng của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất là dẫn xuất của axit phenyl propionic có công thức (I); raxemat của hợp chất này, chất đồng phân đối quang của hợp chất này, chất đồng phân không đối quang của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, hoặc chất đồng phân không đối quang này:

công thức (I)



trong đó R¹ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R² là hydro, xyano, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R³ là hydro, halogen, xyano, C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh khi R⁴ là OR⁸; và

R⁴ là hydro khi R³ là OR⁸

trong đó R⁸ là C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, hoặc alkyl được thế bằng C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl bao gồm 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, halogen, xyano, halometyl, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là NH hoặc O;

mỗi Z_1 và Z_2 độc lập là CR^7 hoặc N;

trong đó khi Z_1 là N, Z_2 là CR^7 , và khi Z_1 là CR^7 , Z_2 là N; và

W là CR^7 hoặc N;

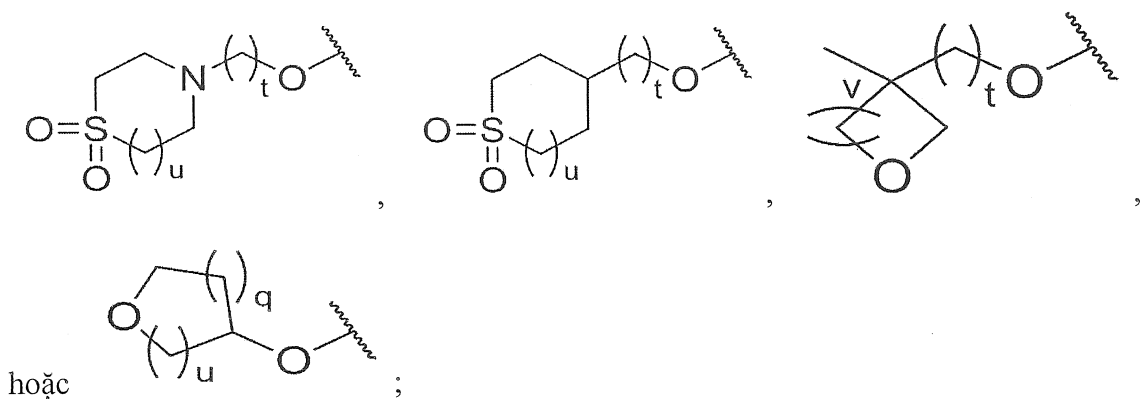
trong đó R^7 là hydro, halogen, xyano, hydroxyl, C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

2. Hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, hoặc chất đồng phân không đối quang, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:

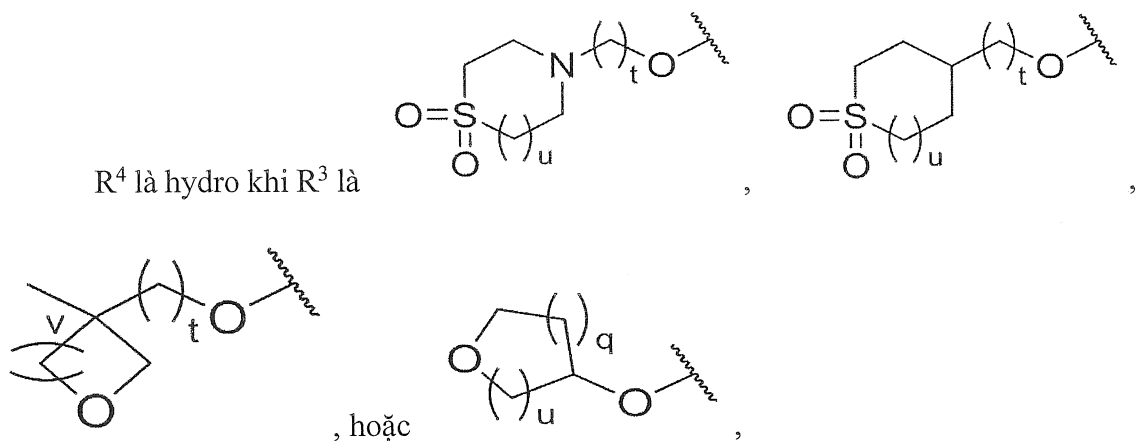
R^1 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^2 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^3 là hydro, halogen, xyano, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng khi R^4 là



R^4 là hydro khi R^3 là



mỗi khi xuất hiện q độc lập là 0 hoặc 1,

mỗi khi xuất hiện t độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3,

mỗi khi xuất hiện v độc lập là 1 hoặc 2,

mỗi khi xuất hiện u độc lập là 1 hoặc 2;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, halogen, xyano, hoặc C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là NH hoặc O;

mỗi Z_1 và Z_2 độc lập là CR^7 hoặc N;

trong đó khi Z_1 là N, Z_2 là CR^7 , và khi Z_1 là CR^7 , Z_2 là N; và

W là CR^7 hoặc N;

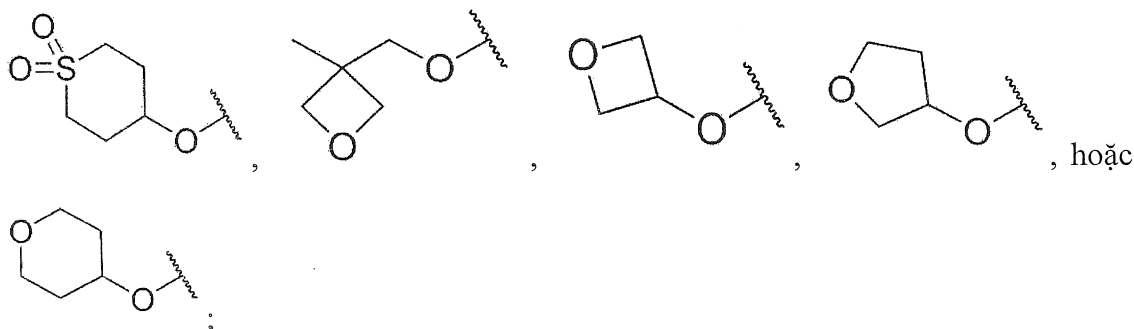
trong đó R^7 là hydro hoặc C_{1-2} alkyl mạch thẳng.

3. Hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, hoặc chất đồng phân không đối quang, hoặc muối được dựng theo điểm 2, trong đó:

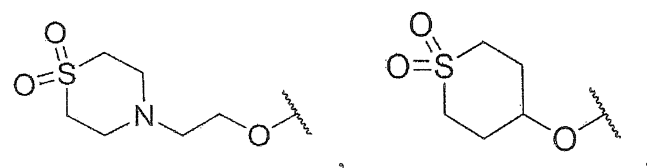
R^1 là hydro;

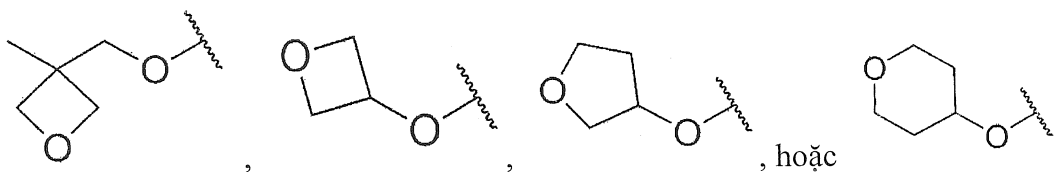
R^2 là hydro hoặc C_{1-2} alkyl;

R^3 là hydro, xyano hoặc C_{1-2} alkoxy, khi R^4 là



R^4 là hydro khi R^3 là





mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, flo, xyano, hoặc C_{1-2} alkoxy mạch thẳng;

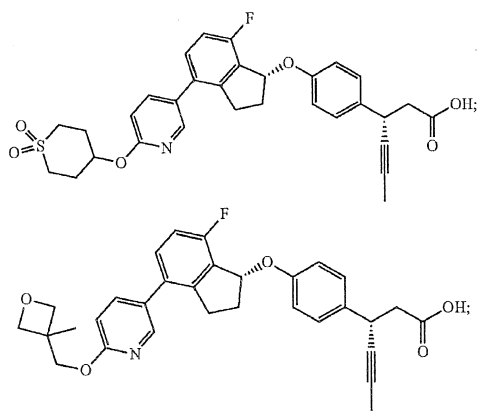
Y là NH hoặc O;

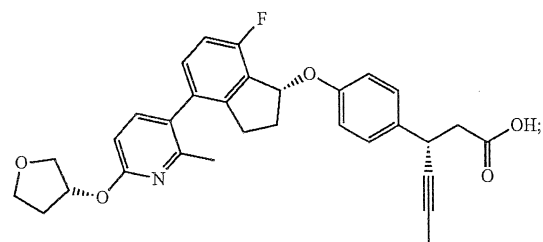
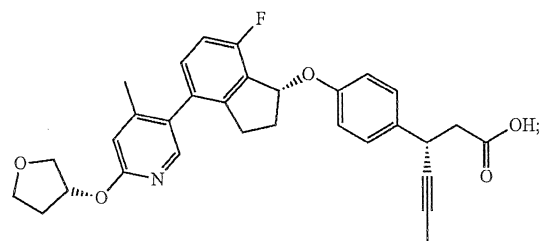
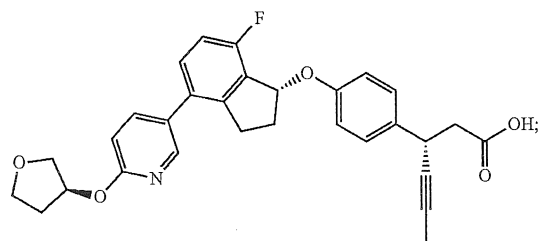
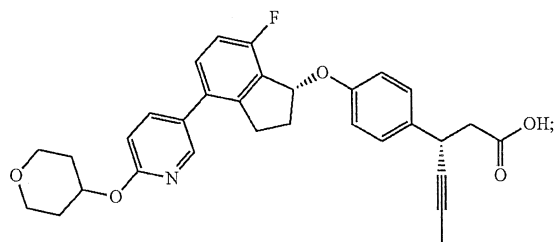
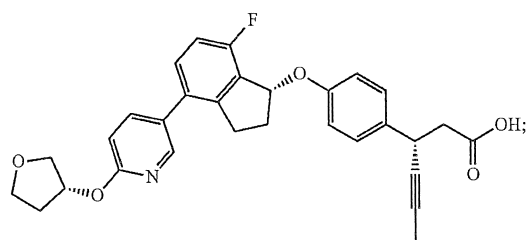
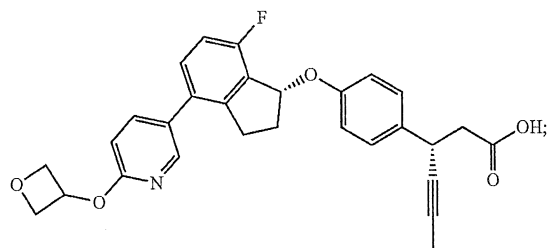
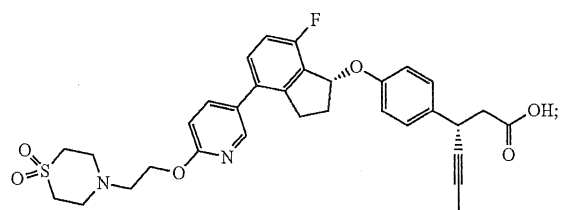
mỗi Z_1 và Z_2 độc lập là CR^7 hoặc N, trong đó khi Z_1 is N, Z_2 is CR^7 ; và khi Z_1 is CR^7 , Z_2 is N; và

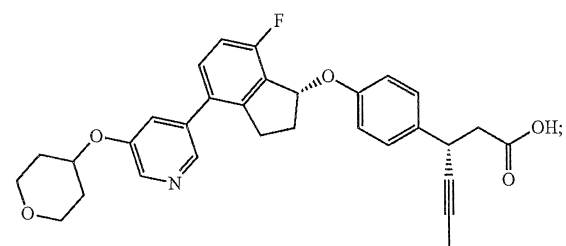
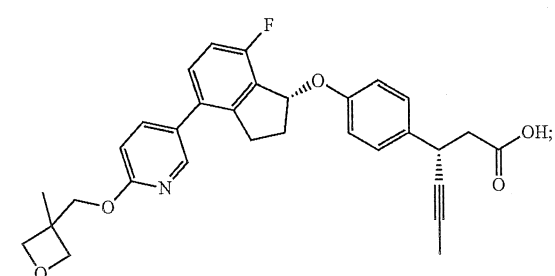
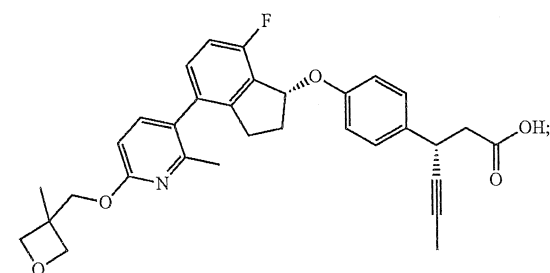
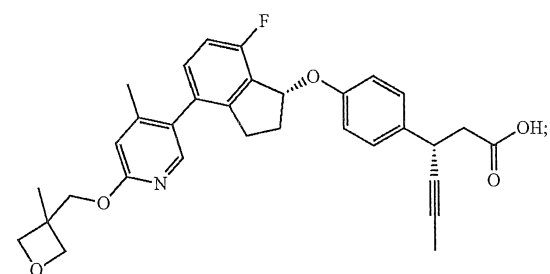
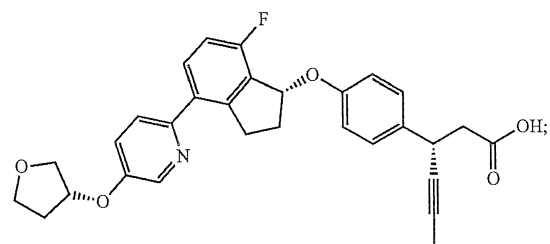
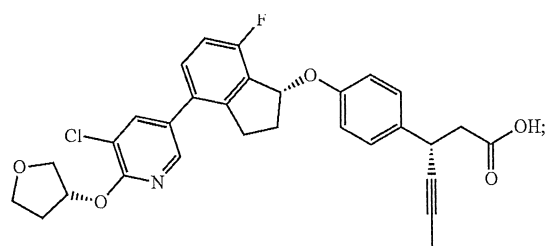
W là CR^7 hoặc N,

trong đó R^7 là hydro hoặc C_{1-2} alkyl mạch thẳng.

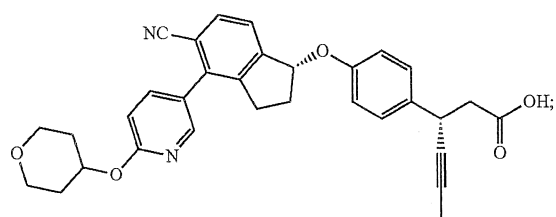
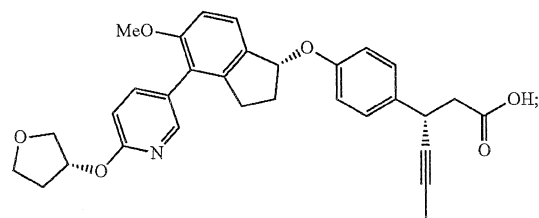
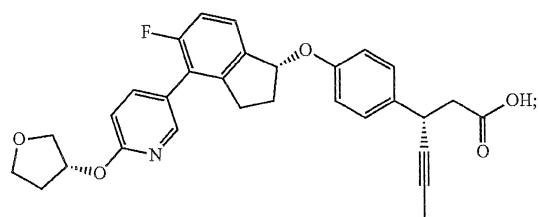
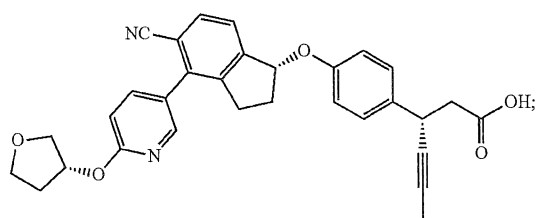
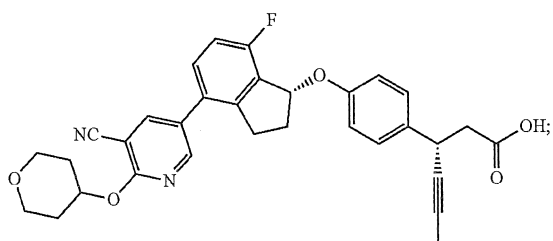
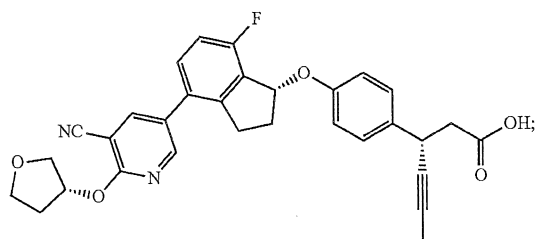
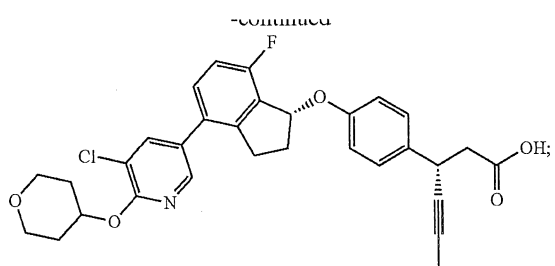
4. Hợp chất là dẫn xuất của axit phenyl propionic, là ít nhất một hợp chất được chọn trong nhóm bao gồm:

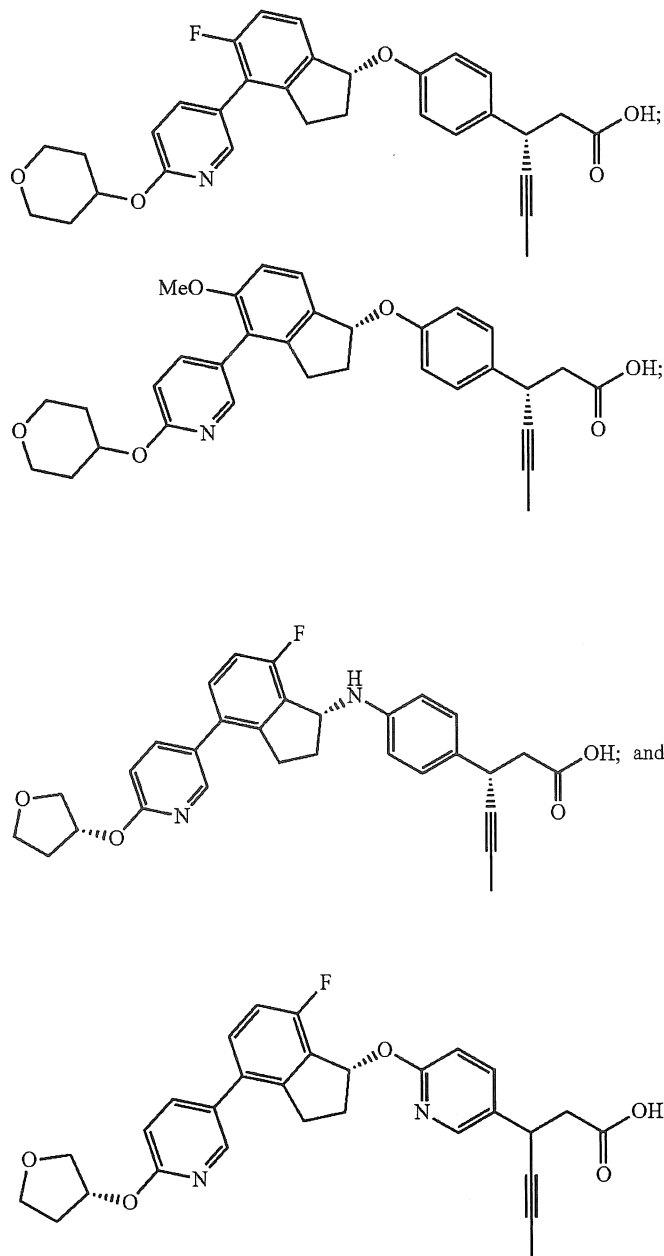






-continued-





hoặc raxemat của hợp chất này, chất đồng phân đối quang của hợp chất này, chất đồng phân không đối quang của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, raxemat này, chất đồng phân đối quang này, hoặc chất đồng phân không đối quang này.

5. Dược phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa, chứa hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó rối loạn chuyển hóa được lựa chọn từ nhóm béo phì, tiểu đường tuýp 2, dung nạp glucoza không tương thích, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lipit máu, tăng triglyxerit máu và tăng cholesterol máu.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.
7. Dược phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa, chứa hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó rối loạn chuyển hóa được lựa chọn từ nhóm béo phì, tiểu đường tuýp 2, dung nạp glucoza không tương thích, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lipit máu, tăng triglyxerit máu và tăng cholesterol máu.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.
9. Dược phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa, chứa hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng theo điểm 3, trong đó rối loạn chuyển hóa được lựa chọn từ nhóm béo phì, tiểu đường tuýp 2, dung nạp glucoza không tương thích, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lipit máu, tăng triglyxerit máu và tăng cholesterol máu.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.
11. Dược phẩm để điều trị rối loạn chuyển hóa, chứa hợp chất, raxemat, chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng theo điểm 4, trong đó rối loạn chuyển hóa được lựa chọn từ nhóm béo phì, tiểu đường tuýp 2, dung nạp glucoza không tương thích, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lipit máu, tăng triglyxerit máu và tăng cholesterol máu.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm còn chứa tá dược được dụng.