



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

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

(11)



1-0038553

(51)⁷ C07D 473/06; A61K 31/522; A61P (13) B
25/18; C07D 487/04; A61P 25/28; A61P
25/30; A61K 31/519; A61P 25/22

(21) 1-2019-07430

(22) 06/07/2018

(86) PCT/EP2018/068366 06/07/2018

(87) WO 2019/011802 17/01/2019

(30) 17180721.7 11/07/2017 EP

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/03/2021 396

(73) 1. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

2. HYDRA BIOSCIENCES, LLC (US)

405 Concord Avenue, P.O. Box 147, Belmont, MA 02478, USA

(72) GERLACH, Kai (DE); EICKMEIER, Christian (DE); SAUER, Achim (DE); JUST, Stefan (DE); CHENARD, Bertrand L. (US).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT XANTHIN ĐƯỢC THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất xanthin được thể và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất xanthin thể, được phẩm chứa chúng và sử dụng chúng trong trị liệu, cụ thể là trong điều trị hoặc phòng ngừa các điều kiện có liên quan đến TRPC5 chứa kênh ion.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiều protein kênh ion tồn tại để điều hòa dòng ion trên màng tế bào. Sự biểu hiện và chức năng thích hợp của protein kênh ion là điều cần thiết để duy trì chức năng tế bào và giao tiếp nội bào. Vô số bệnh là kết quả của việc điều chỉnh sai điện thế màng hoặc xử lý canxi bất thường. Do tầm quan trọng trung tâm của kênh ion trong việc điều chỉnh điện thế màng và dòng ion trong tế bào, việc xác định các tác nhân có thể thúc đẩy hoặc ức chế kênh ion cụ thể được quan tâm như là công cụ nghiên cứu và là tác nhân trị liệu có thể.

Kênh cation như kênh cation thụ thể điện thế tạm thời (TRP-transient receptot potentital) phân họ C, thành viên 5 (TRPC5) điều chỉnh thông lượng của các ion canxi và natri qua màng tế bào. Dòng natri và canxi dẫn đến khử cực của tế bào. Điều này làm tăng khả năng kênh ion điện áp sẽ đạt đến ngưỡng cần thiết để kích hoạt. Kết quả là, việc kích hoạt kênh cation không chọn lọc có thể làm tăng điện kích thích và tăng tần số các sự kiện điện áp phụ thuộc. Các sự kiện phụ thuộc vào điện áp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các điện thế hoạt tính của nơ-ron thần kinh, điện thế tác động của tim, co cơ trơn, co cơ tim và co cơ xương.

Dòng canxi gây ra bởi hoạt hóa của cation không chọn lọc như TRPC5 cũng làm thay đổi nồng độ canxi tự do nội bào. Canxi là phân tử truyền tin thứ hai có mặt khắp nơi trong tế bào và sự thay đổi nồng độ canxi trong tế bào có ảnh hưởng sâu sắc đến sự tải nạp tín hiệu và biểu hiện gen. Do đó, việc kích hoạt kênh cation không chọn lọc như TRPC5 có thể dẫn đến thay đổi biểu hiện gen

và kiểu hình tế bào. Các sự kiện biểu hiện gen bao gồm, nhưng không giới hạn ở việc sản xuất thụ thể bề mặt tế bào mã hóa mRNA, kênh ion và kinaza. Những thay đổi trong biểu hiện gen có thể dẫn đến tình trạng hạ huyết áp trong tế bào đó.

Kênh ion TRPC5 học môn là công tín hiệu truyền tính trạng, Ca^{2+} - kênh thấm qua chủ yếu thể hiện trong tế bào thần kinh. TRPC5 tạo thành các cấu trúc đa chuỗi peptit giống nhau như tetramer (nghĩa là protein có nhiều thành phần giống nhau TRPC5) và cấu trúc dị thể như tetramer (ví dụ, protein có nhiều thành phần không giống nhau TRPC5-TRPC1). Trừ khi có quy định rõ ràng khác, khi thuật ngữ TRPC5 được sử dụng ở đây, ví dụ, khi xác định bộ điều biến TRPC5 như chất đối kháng TRPC5, thuật ngữ TRPC5 được sử dụng rộng rãi để bao gồm một hoặc cả hai loại TRPC5 đồng nhất hoặc đồng nhất. Protein có nhiều thành phần không giống nhau TRPC5-TPRC1 hoặc TRPC5-TRPC4). Ví dụ về TRPC5 được mô tả trong các tài liệu: *Natur* 2008 Jan. 3; 451 (7174) :69-72; *Mol Pharmacol.* 2008 Jan.; 73 (1) :42-9; *J Biol Chem.* 2007 Nov. 16; 282 (46) :33868-78; *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Jan. 11; 365 (2) :239-45; *J Biol Chem.* 2006 Nov. 3; 281 (44) :33487-96; *Eur J Pharmacol.* 2005 Mar. 14; 510 (3) :217- 22; *J Biol Chem.* 2006 Feb. 24; 281 (8) :4977-82; *Biochem Soc Trans.* 2007 February; 35 (Pt.1) :101-4; *Handb Exp Pharmacol.* 2007; (179) :109-23; *J Biol Chem.* 2005 Mar. 25; 280 (12) :10997-1006; *J Physiol.* 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2) :219-35; and *Nat Neurosci.* (2003) 6: 837- 45.

Việc điều chỉnh chức năng của protein TRPC5 cung cấp phương tiện điều chỉnh cân bằng nội môi canxi, cân bằng nội môi natri, phân cực màng và/hoặc nồng độ canxi nội bào và hợp chất có thể điều chỉnh chức năng TRPC5 rất hữu ích trong nhiều khía cạnh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, duy trì cân bằng nội môi canxi, điều chỉnh nồng độ canxi nội bào, điều chỉnh phân cực màng và điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, rối loạn hoặc các điều kiện liên quan đến canxi và/hoặc natri cân bằng nội môi hoặc sự mất cân bằng nội.

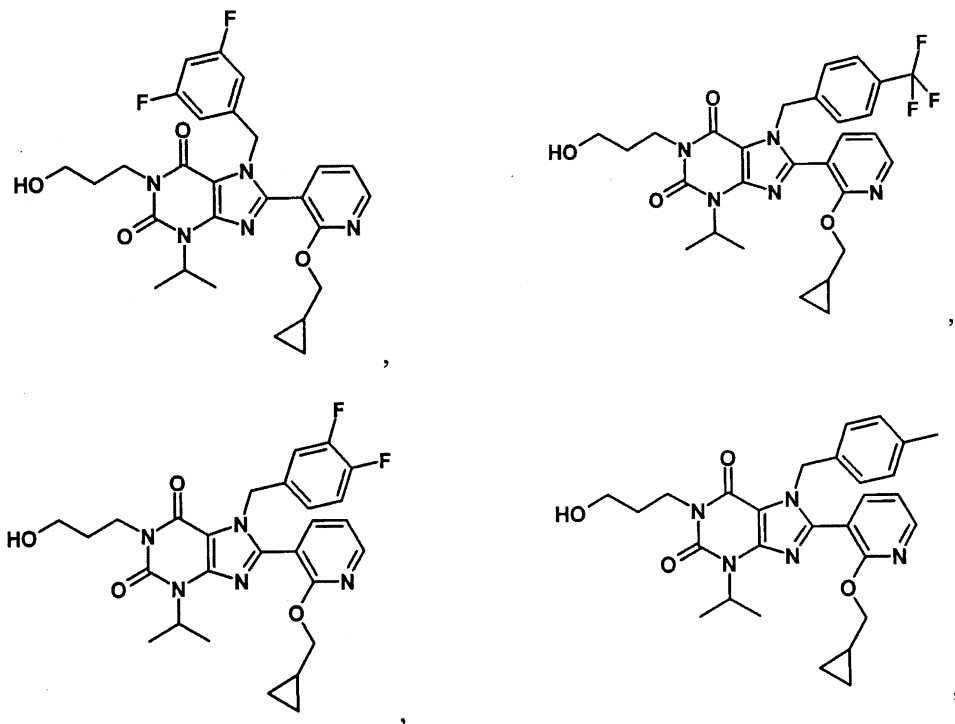
Hợp chất ức chế TRPC5 chứa kênh ion là ví dụ hữu ích cho việc điều trị bệnh như rối loạn tâm thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, thận và rối loạn co

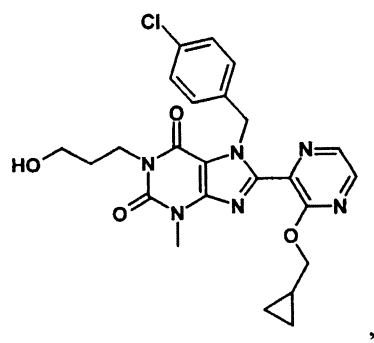
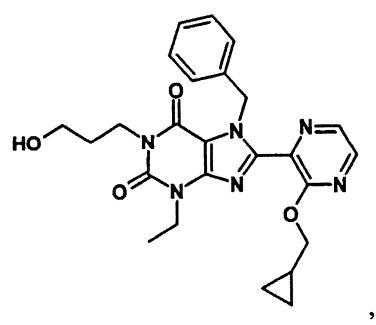
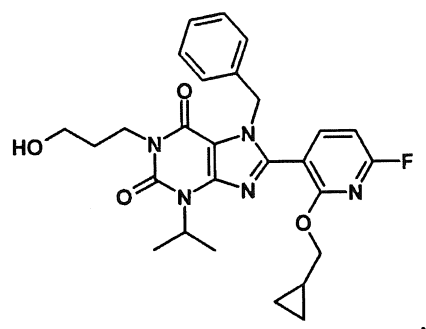
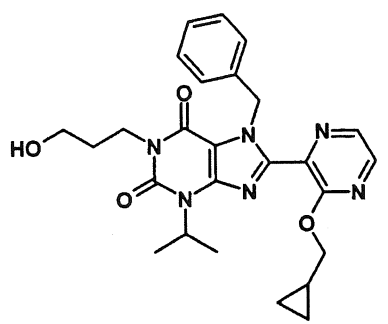
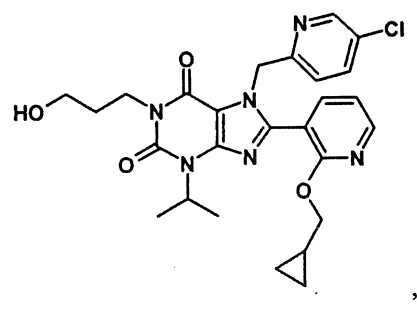
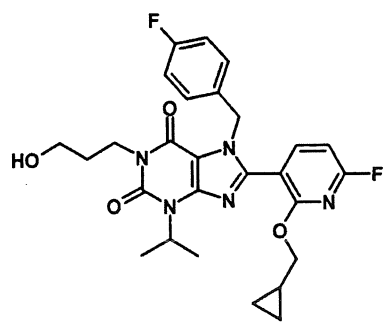
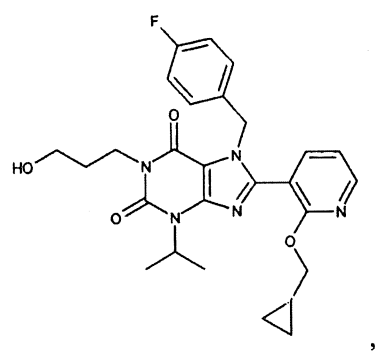
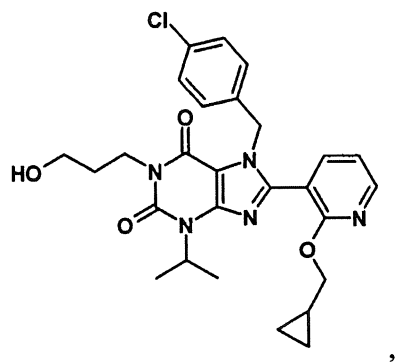
giật bằng cách điều chỉnh hoạt tính của kênh cation thụ thể điện thế tạm thời (TRP-transient receptor potential) phân họ C, thành viên 5 (TRPC5), mà có thể tồn tại ở dạng đồng phân cũng như dạng dị thể với kênh ion khác như TRPC 1 hoặc TRPC3 (ví dụ TRPC5-TRPC1 và TRPC 1-TRPC3-TRPC5). WO2014/143799 tiết lộ dẫn xuất xanthin ức chế TRPC5. Chúng điều chỉnh các chức năng của TRPC5 bằng cách ức chế thông lượng ion trung gian TRPC5 hoặc bằng cách ức chế dòng vào bên trong, dòng ra ngoài, hoặc cả hai dòng trung gian bởi TRPC5.

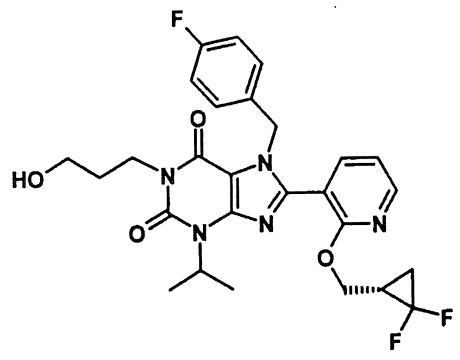
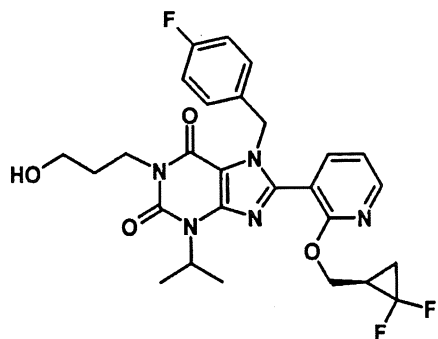
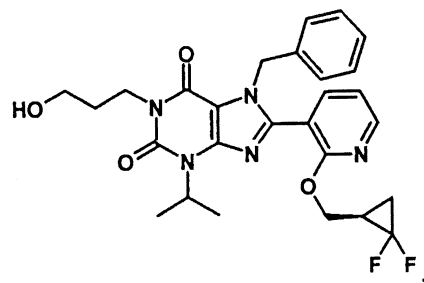
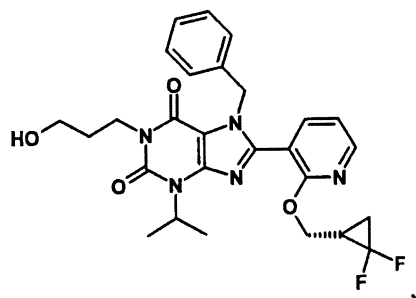
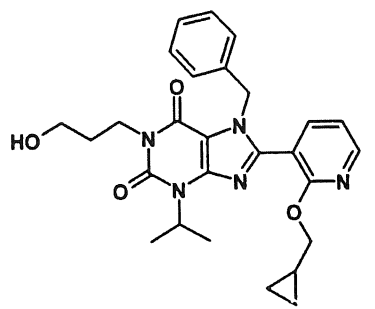
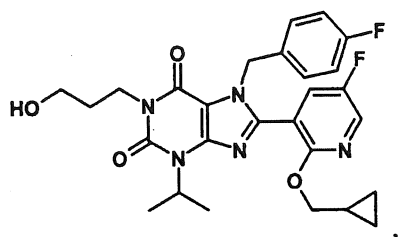
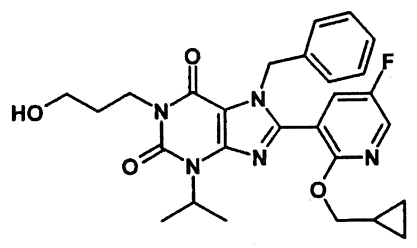
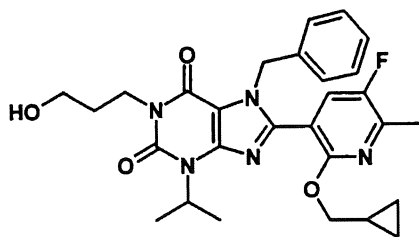
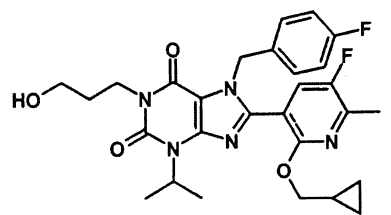
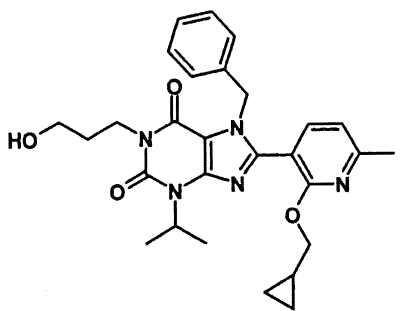
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

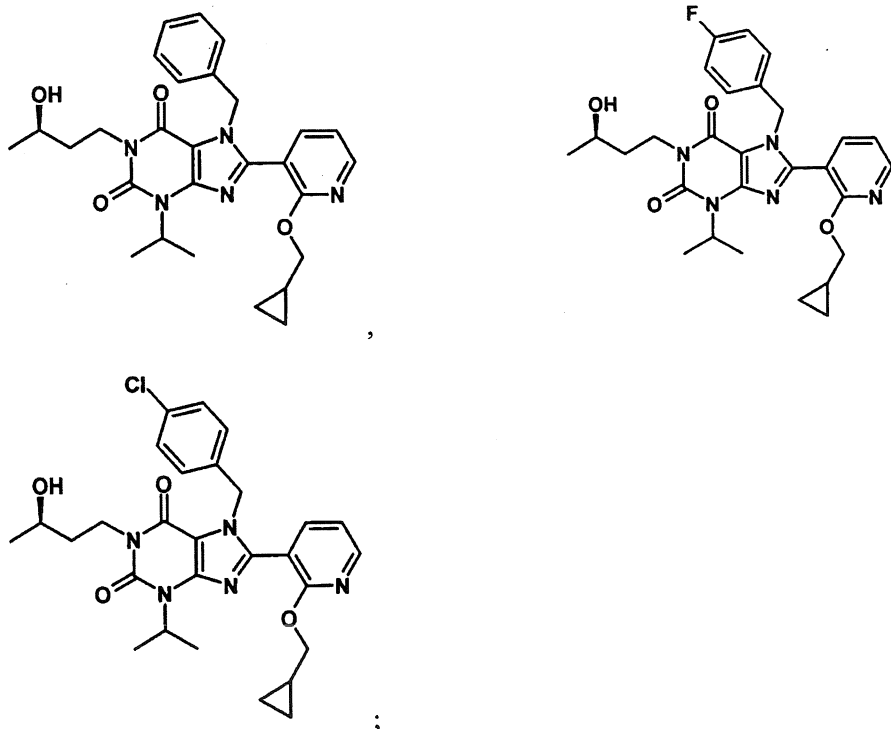
Sáng chế này cung cấp dẫn xuất xanthin được thể mới mà không ngờ là chất ức chế TRPC5- mạnh. Hợp chất theo sáng chế khác với hợp chất gần nhất về cấu trúc được tiết lộ trong WO 2014/143799 ở chỗ vị trí C8 của xanthin trong hợp chất của sáng chế được thay thế bằng nhóm heteroaryl thay vì nhóm phenyl.

Cụ thể, sáng chế cung cấp hợp chất sau:









hoặc muối được dụng.

Hợp chất theo sáng chế điều chỉnh chức năng của TRPC5 bằng cách ức chế dòng ion qua trung gian TRPC5 hoặc bằng cách ức chế dòng vào, dòng ra ngoài hoặc cả hai dòng được trung gian bởi TRPC5. Chúng được đặc trưng bởi tính chọn lựa cao cho TRPC5 trên thụ thể/kênh không liên quan, cụ thể là liên quan đến kênh hERG, với khi so sánh với các hợp chất trong WO 2014/143799, cụ thể liên quan đến kênh hERG.

Việc ức chế kênh hERG và tái phân cực tim trễ sau đó có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc chứng nhịp nhanh tâm thất đa hình cụ thể, xoắn đỉnh, như được mô tả bởi Sanguinetti et al. (1995, Tế bào, 81 (2) : 299-307) và bằng chứng tiếp theo. Để giảm thiểu rủi ro này, sàng lọc chống lại sự ức chế kênh hERG trong hệ thống in vitro sử dụng biểu hiện không đồng nhất của kênh hERG là cách làm phổ biến và là một phần quan trọng của hồ sơ tiền lâm sàng sau này theo khuyến nghị của hướng dẫn ICH S 7 B (Hội nghị quốc tế về hài hòa hóa (2005) : Đối tượng ICH S 7 B; Đánh giá không theo nguyên tắc về điện thế tái phân cực tâm thất chậm (kéo dài khoảng thời gian QT) của Human Pharmaceutical). Do đó, sự ức chế hoặc tương tác kênh hERG thấp, như được

thể hiện bởi hợp chất của sáng chế, rất đáng mong đợi. Do đó, hợp chất của sáng chế có tính khả thi hơn cho việc trị liệu người.

Do đó, sáng chế cung cấp hợp chất để sử dụng trong điều trị rối loạn qua trung gian TRPC5.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị rối loạn trung gian TRPC5 trong đối tượng người bao gồm việc dùng cho đối tượng này hợp chất hoặc thành phần của hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị điều kiện mà hoạt tính TRPC5 giảm có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của tình trạng này, bằng cách dùng chất đối kháng TRPC5, chẳng hạn như hợp chất như đã mô tả ở đây mà ức chế dòng qua trung gian TRPC5 và/hoặc dòng ion trung gian TRPC5. Mô tả ở đây là hợp chất, là chất đối kháng TRPC5 có IC50 đo được để ức chế TRPC5 từ 10 nano trở xuống. Trong một số phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây, là chất đối kháng TRPC5 ức chế một hoặc cả hai dòng trung gian TRPC5 bên trong và bên ngoài với IC50 từ 10 nano trở xuống. Trong phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây ức chế ít nhất 95% của dòng qua trung gian TRPC5 hoặc dòng ion qua trung gian TRPC5 khi dùng 1 micromolar (1 phần tử mol) hoặc ít hơn. Đồng thời, hợp chất được mô tả ở đây thực tế không tương tác với kênh hERG. Được mô tả ở đây là hợp chất, đó là chất đối kháng TRPC5 và có IC50 đo được cho sự ức chế hERG là 1 micromolar hay hơn, tốt hơn là 5 micromolar trở lên và được ưu tiên là 10 micromolar trở lên.

Theo khía cạnh khác, hợp chất được mô tả ở đây, là chất đối kháng TRPC5 có thể được sử dụng để ức chế chức năng của TRPC5, ví dụ như dòng trung gian TRPC5 và/hoặc dòng ion qua trung gian TRPC5. Trong một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để ức chế dòng trung gian TRPC5 in vivo, ví dụ như trong tế bào trong nuôi cấy. Trong phương án khác, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để ức chế dòng trung gian TRPC5 in vivo. Trong một số phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây ức chế cả dòng trung gian TRPC5 bên trong lẫn bên ngoài.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa thuật ngữ

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên được hiểu theo ý nghĩa được hiểu trong lĩnh vực trong bối cảnh của sáng chế.

Thuật ngữ “chất đối kháng” và “chất ức chế” được sử dụng thay thế cho nhau để đề cập đến chất làm giảm hoặc ngăn chặn hoạt tính sinh học, chẳng hạn như để kiểm soát hoạt tính của một kênh ion, chẳng hạn như TRPC5. Kênh ion TRPC5 như được mô tả ở đây bao gồm các cấu trúc đa chuỗi peptit giống nhau và dị thể (ví dụ: đa chuỗi peptit giống nhau TRPC5 và TRPC5-TRPC1 hoặc TRPC5-TRPC4). Thuốc đối kháng TRPC5 bao gồm chất ức chế có bất kỳ sự kết hợp nào giữa các đặc tính cấu trúc và/hoặc chức năng được tiết lộ ở đây.

Lượng hiệu quả của, ví dụ như chất đối kháng TRPC5, liên quan đến phương pháp ức chế hoặc điều trị đối tượng, đề cập đến lượng chất đối kháng trong chế phẩm, khi được sử dụng như một phần của chế độ liều mong muốn mang lại kết quả lâm sàng mong muốn hoặc kết quả chức năng. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, lượng chất đối kháng TRPC5 có hiệu quả để sử dụng trong phương pháp của sáng chế bao gồm lượng chất đối kháng TRPC5 có hiệu quả để làm giảm một hoặc nhiều chức năng in vitro hoặc chức năng in vivo của kênh TRPC5. Các chức năng mẫu bao gồm, nhưng không giới hạn ở phân cực màng (ví dụ chất đối kháng có thể thúc đẩy quá trình siêu phân cực của tế bào), thông lượng ion, nồng độ ion trong tế bào, dòng ngoài và dòng vào. Hợp chất đối kháng chức năng TRPC5 bao gồm hợp chất đối kháng hoạt tính chức năng in vitro hoặc in vivo của TRPC5. Khi một hoạt tính chức năng cụ thể chỉ có thể quan sát được trong xét nghiệm in vitro, khả năng của hợp chất ức chế chức năng TRPC5 trong xét nghiệm in vitro đó đóng vai trò như proxy (bộ phận thực hiện) hợp lý cho hoạt tính của hợp chất đó. Trong một số phương án nhất định, lượng hiệu quả là lượng đủ để ức chế dòng trung gian TRPC5 và/hoặc lượng đủ để ức chế dòng ion trung gian TRPC5.

Chất đối kháng TRPC5 để sử dụng trong phương pháp của sáng chế có thể được đặc trưng theo hoạt tính của chúng, hoặc thiếu hoạt tính, chống lại một hoặc nhiều kênh ion khác. Khi kênh ion khác được đề cập, sự ức chế chức năng của kênh ion khác đó được xác định tương tự. Ví dụ, việc ức chế kênh ion hoặc hoạt tính của kênh ion có nghĩa là chất đối kháng ức chế một hoặc nhiều hoạt tính chức năng của kênh ion khác. Các chức năng này bao gồm dòng trung gian bởi kênh ion cụ thể, dòng ion hoặc phân cực màng.

Thuật ngữ hợp chất và tác nhân được sử dụng thay thế cho nhau để chỉ chất ức chế/chất đối kháng của sáng chế.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể không đối xứng (ví dụ: có một hoặc nhiều chất lập thể). Tất cả các đồng phân lập thể, chẳng hạn như đồng phân đối hình (enantiomer và đồng phân không đối quang (diastereomer), được dự định trừ khi có chỉ định khác. Hợp chất của sáng chế có chứa các nguyên tử cacbon thay thế không đối xứng có thể được phân lập ở dạng hoạt tính quang học hoặc chủng tộc. Phương pháp về cách chuẩn bị các dạng hoạt tính quang học từ vật liệu bất đầu hoạt tính quang học được biết đến trong lĩnh vực, chẳng hạn như bằng cách phân giải các hỗn hợp chủng tộc hoặc bằng phương pháp tổng hợp lập thể.

Việc phân giải hỗn hợp chủng tộc của hợp chất có thể được thực hiện bằng bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực. Phương pháp ví dụ bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải chito axit. Axit là một axit hữu cơ tạo muối hoạt tính quang học. Chất phân giải thích hợp cho phương pháp tái kết tinh phân đoạn, ví dụ, các axit hoạt tính quang học, chẳng hạn như các dạng D và L của axit tartaric, axit diacetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic β -camphorsulfonic axit. Chất hòa tan khác phù hợp với phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của α -methylbenzylamin (ví dụ, S- và R-dạng, hoặc các dạng đồng phân không đối quangically tinh khiết), 2-phenylglycinol, norephedrin, ephedrin, N-methylephedrin, cyCl ohexylethylamin, và 1,2-diaminocyCl ohexan.

Việc phân giải hỗn hợp chủng tộc cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được đóng gói với chất phân giải có hoạt tính quang học (ví dụ: dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực. Hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các dạng chất hỗ biếnric, chẳng hạn như chất hỗ biếnrs keto-enol.

Trừ khi được chỉ định cụ thể, trong suốt bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ, công thức hóa học hoặc tên được đưa ra sẽ bao gồm các chất hỗ biến và tất cả các đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ như các đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, đồng phân E/Z) và các chủng loại của chúng tỷ lệ của chất đồng hóa riêng biệt, hỗn hợp của đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của bất kỳ dạng nào nêu trên, khi chất đồng phân và chất đồng hóa đó tồn tại, cũng như các muối của dược phẩm.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xảy ra trong chất trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Ví dụ, hợp chất của sáng chế có thể được dán nhãn bằng các đồng vị phóng xạ, ví dụ như triti (^3H) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Tất cả các biến thể đồng vị, cho dù phóng xạ hay không, đều được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, "muối có thể chấp nhận được về mặt dược phẩm- muối được dụng" đề cập đến dẫn xuất của hợp chất được tiết lộ trong đó hợp chất gốc tạo thành muối với axit hoặc bazơ.

Ví dụ về axit tạo thành muối được dụng với hợp chất gốc có chứa bazơ cơ bản bao gồm axit khoáng hoặc axit hữu cơ như axit benzenesulfonic, axit benzoic, axit citric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gentisic, axit hydrobriic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-methyl-benzenesulfonic, axit photphoric, axit salicylic, axit succinic, axit sulfuric hoặc axit tartaric. Cũng được bao gồm là các muối của các axit amin như arginat và muối của các axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc axit galactunoric (xem, ví dụ, Berg et al., Muối dược phẩm, Tạp chí Khoa học Dược phẩm, 1977, 66, 1-19).

Các ví dụ về cation và bazơ tạo thành muối dược phẩm có thể chấp nhận được với hợp chất gốc có chứa axit bao gồm Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-

arginin, 2,2'-iminobisethanol, L -lysine, N -methyl-D-glucamin hoặc tris (hydroxymethyl) -aminometan.

Dạng trung tính của hợp chất theo sáng chế, tốt hơn là được tái sinh bằng cách cho tiếp xúc muối với một bazơ hoặc axit và cô lập hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng cha của hợp chất khác với các dạng muối khác nhau về tính chất vật lý nhất định, chẳng hạn như độ hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng nếu không thì muối tương đương với dạng cha của hợp chất cho các mục đích của sáng chế.

Các thuật ngữ TRPC5, TRPC5 protein, và kênh TRPC5, được sử dụng thay thế cho nhau trong sáng chế. Trừ khi được quy định rõ ràng, thuật ngữ TRPC5 bao gồm các cấu trúc đa chuỗi peptit giống nhau (ví dụ: cấu trúc đa chuỗi peptit giống nhau TRPC5) và cấu trúc không đồng nhất (ví dụ: TRPC5-TRPC1).

Đánh giá sinh thái

Hoạt tính sinh học của hợp chất được tách ra bằng phương pháp sau:

Xét nghiệm A: Xác định ức chế TRPC5

Các thí nghiệm kẹp vá cho phép phát hiện dòng điện qua kênh TRPC5 trong dòng tế bào. Trong các bản ghi kẹp toàn bộ tế bào bình thường, điện cực thủy tinh được tiếp xúc với một tế bào duy nhất và đoạn bít có điện trở cao (gigaohm) được thiết lập với màng tế bào. Sau đó, màng bị vỡ để đạt được cấu hình toàn bộ tế bào, cho phép kiểm soát điện áp của màng tế bào và đo dòng điện chạy qua màng bằng bộ khuếch đại gắn vào điện cực và dẫn đến thay thế tế bào chất bằng dung dịch pipet. Hệ thống tưới máu cho phép kiểm soát dung dịch ngoại bào, bao gồm cả việc bổ sung chất chặn và kích hoạt dòng điện. Dòng điện có thể được kích hoạt bằng cách bao gồm 1,4μ không có Ca²⁺ trong dung dịch pipet (nội bào) và 80μM LaCl₃ trong dung dịch ngoại bào.

Các tế bào TRPC5 được tạo ra trong 20-48 giờ, được lấy ra khỏi các tấm tăng trưởng và được thay thế ở mật độ thấp (để đạt được sự phân tách vật lý đơn bào tốt) trên nắp đáy thủy tinh để đo. Trong một số trường hợp, các tế bào được phát triển với mật độ thấp qua đêm trên nắp đáy bằng thủy tinh. Bản ghi kẹp vá

được thực hiện ở chế độ toàn bộ tế bào với điện thế giữ -40 mV. Cứ sau 5 giây, đoạn tăng điện áp được áp dụng từ -120 đến +100 mV, thời lượng 400 ms. Dòng điện được lấy ra được định lượng ở mức -80 mV và +80 mV. Dung dịch bên trong bao gồm 140 mM Caesarat aspartat, 10 mM HEDTA, 2 mM CaCl_2 , 2,27 mM MgCl_2 và 10 mM HEPES, pH 7,2, với 1.400 nM được tính toán jhoong có Ca^{2+} . Dung dịch bên ngoài bao gồm 150 mM NaCl, 4,5 mM 15 KCl, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , 10 mM HEPES, 10 mM glucosơ, 1 mM EGTA, pH 7,4. Ngoài việc bổ sung LaCl_3 , dòng TRPC5 chỉ được tạo ra trong các tế bào biểu hiện TRPC5 chứ không phải trong các tế bào TREK HEK293 của cha mẹ. Loại bỏ các kích thích LaCl_3 làm cho phần lớn dòng điện biến mất. Chất chặn điện thế được kiểm tra về khả năng chặn cả dòng vào và dòng ra ngoài với sự hiện diện liên tục của LaCl_3 .

IC_{50} của hợp chất theo sáng chế được ước tính bằng cách thử nghiệm hợp chất 500 nM. Khi 500 nM hợp chất cho thấy không có khối, IC_{50} được ước tính là $> 1 \mu\text{M}$. Hợp chất chặn 50% trở lên ở 500 nM được kiểm tra lại ở nhiều nồng độ và % chặn được xác định bởi phương trình tiêu chuẩn để xác định chính xác IC_{50} , sử dụng thí nghiệm đáp ứng nồng độ 5/6 điểm.

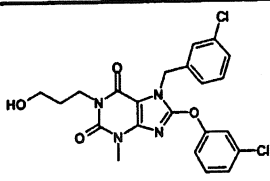
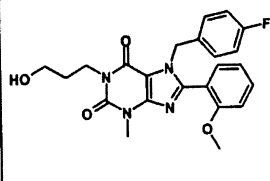
Xét nghiệm B: Xác định ức chế hERG

Ức chế kênh hERG được xác định như được mô tả trong Rast G, Guth BD, đánh giá độ hòa tan và xác nhận phơi nhiễm trực tuyến trong xét nghiệm kẹp và để ức chế kênh kali (gen liên quan đến ether-a-go-go) của con người, J Pharmacol Toxicol Methods, tháng 9-10, năm 2014: 70 (2) : 182-7.

Dữ liệu sinh học

Bảng 1: Hiệu lực in vitro của hợp chất của WO2014/143799 được xác định trong các xét nghiệm A và B (được mô tả ở trên)

Hợp chất	Cấu trúc	Xét nghiệm ức chế AT RPC5	Xét nghiệm ức chế B hERG
----------	----------	---------------------------------	--------------------------------

Hợp chất	Cấu trúc	Xét nghiệm ức chế AT RPC5	Xét nghiệm ức chế hERG
ID hợp chất 260 trong WO2014/143799		<10 nM	1,9 μ M
ID hợp chất 415 trong WO2014/143799		Chất chủ vận	> 10 μ M

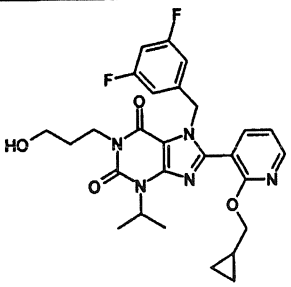
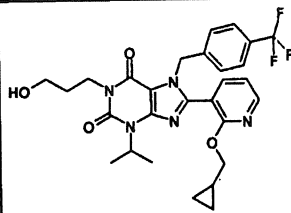
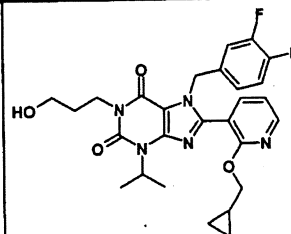
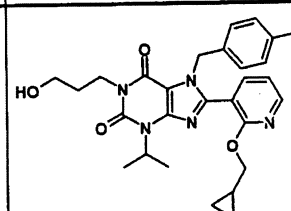
Mặc dù hợp chất ID 260 trong WO2014/143799 cho thấy sự ức chế TRPC5 mạnh mẽ, nhưng nó cũng cho thấy sự ức chế hERG trong phạm vi μ M thấp. Hợp chất ID 415 trong WO2014/143799, có cấu trúc gần nhất hợp chất đã biết, ức chế hERG ở nồng độ cao hơn (> 10 μ M), tuy nhiên, nó cho thấy chất vận (kích hoạt) tại kênh TRPC5, là hoạt tính TRPC5 hoàn toàn trái ngược so với hợp chất của sáng chế, đó là chất đối kháng TRCP5 (chất ức chế).

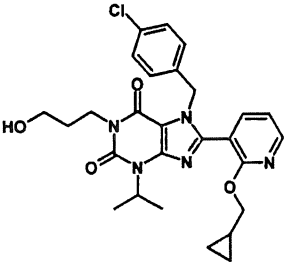
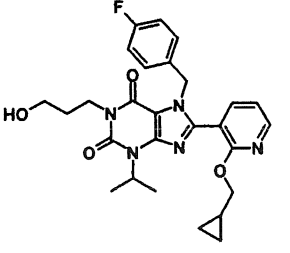
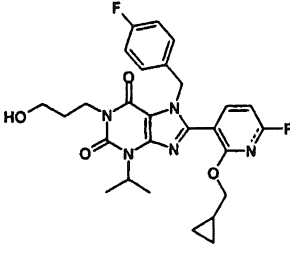
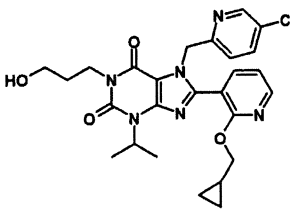
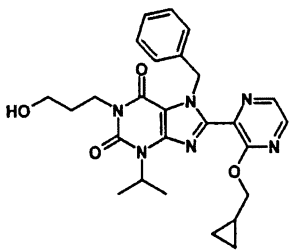
Hợp chất của sáng chế khác nhau về mặt cấu trúc so với của ví dụ hợp chất ID 415 trong WO 2014/143799, tức là hợp chất đã biết gần nhất, trong đó vị trí C8 của xanthin trong hợp chất của sáng chế khẳng định được thể bằng một nhóm dị vòng bao gồm 3 pyridyl và 2-pyrazinyl chứ không phải với một nhóm phenyl như trong ví dụ hợp chất ID 415 của WO 2014/143799. Hơn nữa, nhóm heteroaryl trong hợp chất của sáng chế là nhóm thế với nhóm cyCl opropylmethyl-O- hoặc Difluorocyl opropylmethyl-O- chứ không phải với nhóm methoxy, như trong hợp chất ID 415 của WO 2014/143799. Những khác biệt về cấu trúc bất ngờ dẫn đến TRPC5 ức chế mạnh kết hợp với cải tiến chọn lọc hồ sơ liên quan đến kênh ức chế hERG (bảng 2).

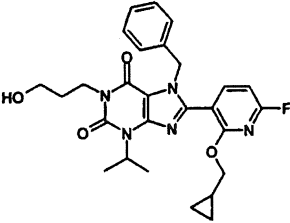
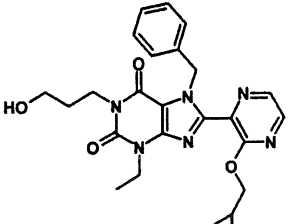
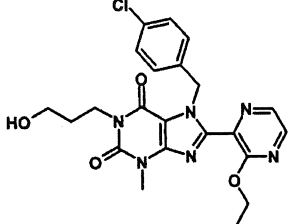
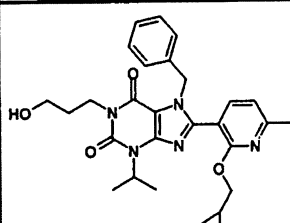
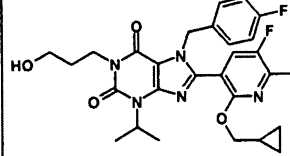
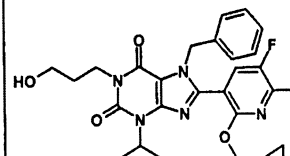
Các kết quả này chứng minh rằng, thật bất ngờ, hợp chất của sáng chế vượt trội hơn so với hợp chất ví dụ tương tự về cấu trúc được tiết lộ trong WO2014/143799 (hợp chất gần nhất trước đó) với sự kết hợp ức chế TRPC5

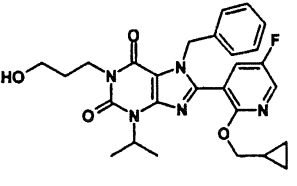
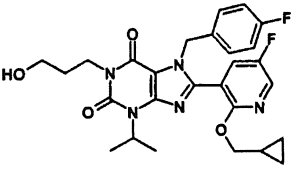
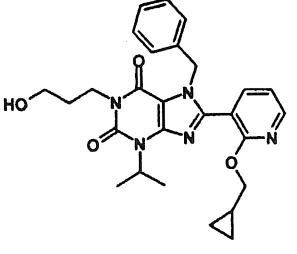
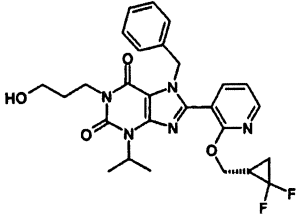
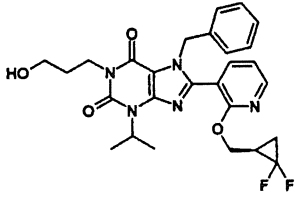
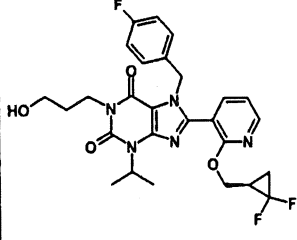
hiệu lực cao và giảm ức chế kênh hERG. Do đó, hợp chất của sáng chế có tính khả thi hơn đối với việc sử dụng cho con người.

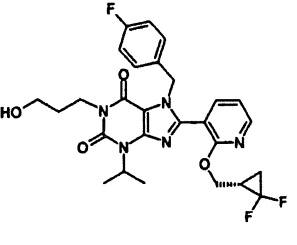
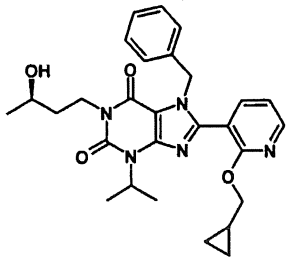
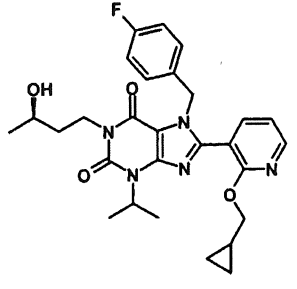
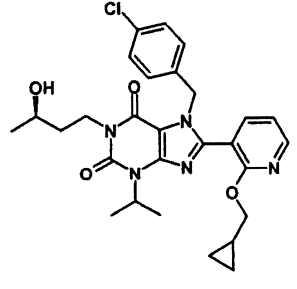
Bảng 2: Hiệu lực in vitro của hợp chất theo sáng chế được xác định trong các xét nghiệm A và B (được mô tả ở trên) μM

Ví dụ	Cấu trúc	Xét nghiệm A ức chế TRPC5	Xét nghiệm B ức chế hERG
1		<10 nM	> 10 μM
2		<10 nM	8,3 μM
3		<10 nM	> 10 μM
4		<10 nM	> 10 μM

Ví dụ	Cấu trúc	Xét nghiệm A ức chế TRPC5	Xét nghiệm ức chế B hERG
5		<10 nM	> 10 μ m
6		<10 nM	> 10 μ m
7		<10 nM	> 10 μ m
8		<10 nM	> 10 μ m
9		<10 nM	> 10 μ m

Ví dụ	Cấu trúc	Xét nghiệm A ức chế TRPC5	Xét nghiệm ức chế B hERG
10		<10 nM	> 10 μ m
11		<10 nM	> 10 μ m
12		<10 nM	> 10 μ m
13		<10 nM	> 10 μ m
14		<10 nM	5,8 μ m
15		<10 nM	5,8 μ m

Ví dụ	Cấu trúc	Xét nghiệm A ức chế TRPC5	Xét nghiệm ức chế B hERG
16		<10 nM	> 10 μ m
17		<10 nM	> 10 μ m
18		<10 nM	> 10 μ m
19		<10 nM	> 10 μ m
20		<10 nM	> 10 μ m
21		<10 nM	> 10 μ m

Ví dụ	Cấu trúc	Xét nghiệm A ức chế TRPC5	Xét nghiệm ức chế B hERG
22		<10 nM	> 10 μ m
23		<10 nM	> 10 μ m
24		<10 nM	> 10 μ m
25		<10 nM	7,6 μ m

Sử dụng trong điều trị/phương pháp điều trị

Sáng chế hướng đến hợp chất hữu ích trong việc điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng trong đó việc ức chế hoạt tính của các thụ thể điện thế TRPC5 kênh cation tạm thời là lợi ích điều trị. Điều này bao gồm nhưng không giới hạn trong

điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh lý tâm thần, thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh, đau, co giật, các tình trạng không liên quan đến thần kinh và ung thư.

Điều kiện tâm thần bao gồm các bệnh liên quan đến xử lý cảm xúc bị rối loạn (ví dụ rối loạn nhân cách giữa hai ranh giới hoặc rối loạn trầm cảm như trầm cảm nặng, trầm cảm, suy nhược thần kinh, trầm cảm thương xuyên, và trầm cảm sau sinh, và rối loạn lưỡng cực), rối loạn do lo lắng và liên quan đến sợ hãi (ví dụ rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và rối loạn phân ly), rối loạn trí nhớ (ví dụ như bệnh Alzheimer mất ngôn ngữ, chấn thương não, u não, hội chứng mất mỗi mẫn tính, Creutzfeldt -Jakob, mất trí nhớ phân ly, mất trí nhớ, bệnh Huntington, rối loạn học tập, rối loạn giấc ngủ, rối loạn đa nhân cách, đau, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, tâm thần phân liệt chấn thương, đột quỵ và hội chứng Wernicke-Korsakoff), rối loạn liên quan đến kiểm soát xung lực và nghiện.

Điều kiện thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh bao gồm ví dụ như bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson, bệnh Huntington, teo cơ xơ cứng cột bên (ALS), và các rối loạn não khác do chấn thương hoặc xúc phạm khác bao gồm lão hóa.

Rối loạn đau bao gồm đau do kích thích đau gây ra, đau viêm, đau do ung thư, và đau thần kinh (ví dụ đau do ung thư, đau thoái hoá khớp, đau viêm khớp dạng thấp, sau Herpetic đau dây thần kinh, đau do bong, và các loại khác). Con đau có thể là mãn tính hoặc cấp tính.

Động kinh có thể được gây ra bởi độc tính kích thích của một loạt các nguồn gốc. Việc bắn nơ-ron thần kinh dư thừa thường có thể thúc đẩy hoạt tính co giật. Hợp chất làm giảm khả năng hạ huyết áp của quần thể tế bào thần kinh có liên quan có điện thế đáng kể trong việc giảm hoạt tính co giật. Hợp chất của sáng chế ức chế TRPC5 có thể làm giảm khả năng hạ huyết áp và do đó làm giảm hoạt tính co giật.

Các tình trạng không liên quan đến tế bào thần kinh bao gồm bệnh về thận, bệnh liên quan protein thận, bệnh gan (ví dụ rối loạn lipid máu liên quan

đến ứ mật), rối loạn liên quan đến sự cố của hệ thống mạch máu hoặc mạch máu (ví dụ như bệnh mạch máu phổi). (ARDS), tái tạo tim không điều trị) và các rối loạn liên quan đến kiểm soát huyết áp không điều trị như tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.

Một khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến chế phẩm để sử dụng trong người bệnh, bao gồm một số hiệu quả của hợp chất được mô tả ở đây (hoặc một muối được dụng của chúng), và một hoặc nhiều tá dược. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây trong sản xuất dược phẩm hay chế phẩm để điều trị hoặc làm giảm các triệu chứng của một trong các bệnh hoặc điều kiện đã nêu. Hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị một bệnh hoặc tình trạng cụ thể và có thể được điều chế để sử dụng thông qua một lộ trình phù hợp với bệnh hoặc tình trạng cụ thể.

Liều dùng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi từ 0,1 đến 2000 mg.

Lượng thuốc hoặc liều điều trị có hiệu quả thực tế sẽ phụ thuộc vào các yếu tố được biết đến bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực như tuổi và cân nặng của bệnh nhân, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong mọi trường hợp, chế phẩm phải được sử dụng với liều lượng và theo cách cho phép lượng thuốc có hiệu quả được cung cấp phù hợp với tình trạng của bệnh nhân.

Chế phẩm

Chế phẩm phù hợp để dùng hợp chất của sáng chế sẽ rõ ràng và bao gồm viên thuốc, thuốc viên, viên nang, thuốc đạn, viên thuốc tròn dẹt, dung dịch, xi-rô, gói, thuốc tiêm, thuốc hít, và bột. Hàm lượng của (các) hợp chất có hoạt tính được phẩm có thể thay đổi trong khoảng từ 0,1 đến 95 % theo trọng lượng, tốt hơn là 5,0 đến 90 % theo trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Viên phù hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn hợp chất của sáng chế với tá dược đã biết, ví dụ dung dịch trợ pha loãng, chất mang, chất phân hủy, tá dược, hoạt tính bề mặt, chất kết dính và/hoặc chất bôi trơn và ép hỗn hợp thu được thành viên.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thành phần dược phẩm hoạt tính khác. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với phương pháp điều trị khác được biết đến sẽ được sử dụng trong lĩnh vực liên quan đến điều trị điều kiện bất kỳ của các dấu hiệu cho thấy việc điều trị mà là trọng tâm của sáng chế.

Trong số các thành phần dược phẩm hoặc hoạt tính lựa chọn điều trị được coi là thích hợp cho việc kết hợp với hợp chất và xử lý theo sáng chế là chất chống trầm cảm, ổn định tình trạng, điển hình và không điển hình trong số các kháng tác động tâm thần, bồn chồn, thuốc chống động kinh, thuốc ngủ, chất tăng cường nhận thức, chất điều hòa thời gian, thuốc tâm thần có điều kiện, thuốc trị viêm da, thuốc trị nalgesic và thuốc trị liệu máu.

Phân thực nghiệm

Danh sách viết tắt

ACN	Acetonitril
aq	Dung dịch nước
conc	Nồng độ
d	Ngày
DCM	Dichlorometan
DẦU	N-Ethyl-diisopropylamin
DMF	N, N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxide
tương đương	Tương đương
h	Giờ
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
HOAc	A-xít a-xê-tíc
MeOH	Metanol
min	Phút
mL	Mi li lít
N	Bình thường
PE	Ete dầu khí

rt	Nhiệt độ phòng (20 đến 25°C)
tBME	Tert-butylmethylether
TRÀ	Triethylamin
TFA	Axit trifluoroacetic
THF	Tetrahydrofuran
RT	Thời gian lưu (phút)
l	Micro lít

Phương pháp HPLC: 2,5 μ m

Tên phương pháp: A

Cột: Sunfir C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 μ m

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% TFA]	% dung dịch[ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Tên phương pháp: B

Cột: XBridge BEH Phenyl, 2,1 x 30 mm, 1,7 μ m

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% dung dịch[Acetonitril]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [° C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Tên phương pháp: C

Cột: XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 μ m.

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% dung dịch[ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [° C]
0,00	97	3	5	60
0,02	97	3	5	60
1,60	0	100	5	60
1,70	0	100	5	60

Tên phương pháp: D

Cột: XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 μ m.

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% dung dịch[ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [° C]
0,00	95	5	1.3	60
0,02	95	5	1.3	60
1,00	0	100	1.3	60
1,10	0	100	1.3	60

Tên phương pháp: E

Cột: Chiralpak® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m

Nhà cung cấp cột: Agilent

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [scCO ₂]	% dung dịch[IPA 20mM NH ₃]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp lực ngược (PSI)
0,0	90,0	10,0	4.0	40,0	2175.0
10,0	90,0	10,0	4.0	40,0	2175,0

Tên phương pháp: F

Cột: Sunfir C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µ m

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% TFA (v/v)]	% dung dịch[ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [° C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1.3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0

Tên phương pháp: G

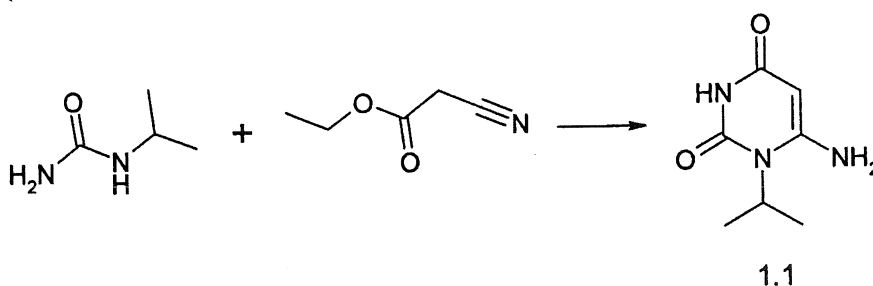
Cột: XBridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µ m

Nhà cung cấp cột: Waters

Gradient/dung môi Thời gian [phút]	% dung dịch [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% dung dịch[ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [° C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Phương pháp NMR:

Phổ NMR được ghi lại trên thiết bị Bruker AVANC IIIHD 400 MHz bằng phần mềm TopSpin 3.2 pl6. Các dịch chuyển hóa học được đưa ra theo phần triệu (ppm) giữa từ trimethylsilan tham chiếu nội bộ trong đơn vị δ . Dữ liệu được chọn được báo cáo theo cách sau: dịch chuyển hóa học (bội số, hằng số ghép (J), lượng hydro). Các chữ viết tắt như sau: s (singulet- đơn), d (doublet- kép), t (triplet- ba), q (quartet- bốn), spt (septet- bảy), m (Multiplet- nhiều), br (wide- rộng).



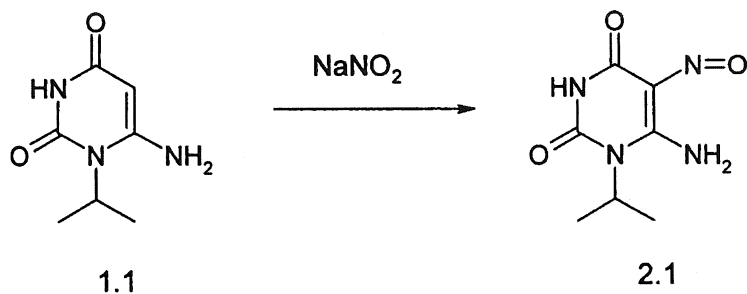
Trung gian 1.1.

Phản ứng được thực hiện trong môi trường khí argon và trong dụng cụ thủy tinh khô. Na (4,50 g, 196 mmol) được thêm vào từng mảnh để làm khô propan-2-ol (150 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và được làm nóng đến 95°C. Sau khi Na được hòa tan hoàn toàn, isopropyl-urê (10,0 g, 97,9 mmol) và ethyl est axit acano (10,4 mL, 97,9 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 95°C. Hỗn hợp được làm lạnh và H₂O (40,0 mL) được thêm vào và độ pH được điều chỉnh thành 6 với HCl conc. Việc khuấy được tiếp tục dưới điều kiện làm mát bằng và N₂ áp suất khí quyển trong vòng 12h. Kết tủa thu được được lọc và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 170

HPLC: RT = 0,23 phút, Phương pháp F

Trung gian 2.1

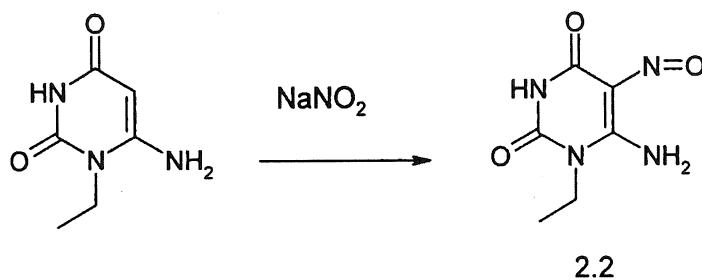


Đề hỗn hợp trung gian 1,1 (1,00 g, 5,91 mmol) trong HCl (1 mol/l, 16,5 mL, 16,5 mmol) NaNO₂ (571 mg, 8,28 mmol) trong H₂O (6,00 mL) được thêm vào từng giọt. NaOH (4 N, khoảng 4 mL) được thêm vào cho đến khi pH của dung dịch đạt pH = 9. Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng MeOH và tBM và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 199

HPLC: RT = 0,24 phút, Phương pháp F

Trung gian 2.2

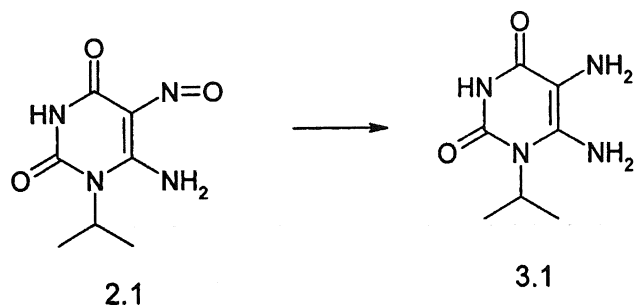


Cho hỗn hợp 6-amino-1-ethyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (41,4 g, 0,267 mol) trong HOAc (510 mL, 8,74 mol) NaNO₂ (25,7 g, 0,373 mol) trong H₂O (185 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở rt và 400 ml dung dịch NH₃ (25%) được thêm vào khi làm lạnh bằng nước đá. Kết tủa thu được được lọc và rửa bằng MeOH và tBM để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 185

HPLC: RT = 0,10 phút, Phương pháp B

Trung gian 3.1

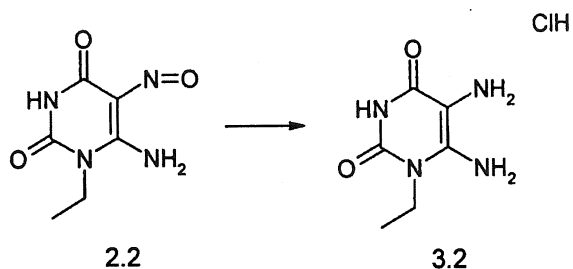


Hỗn hợp gồm chất trung gian 2.1 (142 g, 666 mmol), Pd/C (10%, 14,0 g) và NaOH (1 mol/L, 1,00 L, 1,00 mol) được hydro hóa ở rt và 50 psi H₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc ra và pH được điều chỉnh thành 7 bằng dung dịch HCl conc (82,0 mL, 864 mmol). Sau 30 phút khuấy, hỗn hợp được lọc, rửa bằng H₂O và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 185

HPLC: RT = 0,14 phút, Phương pháp G

Trung gian 3.2

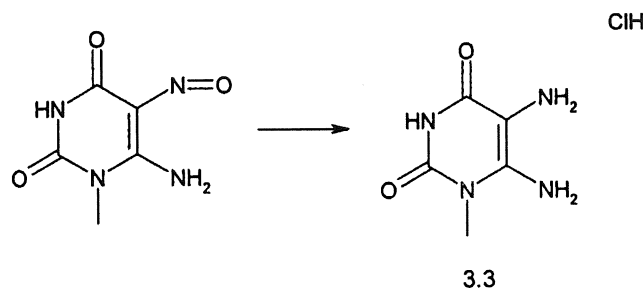


Hỗn hợp gồm trung gian 2.2 (12,0 g, 42,4 mmol), Pd/C (10%, 1,50 g) và dung dịch HCl (1 mol/L, 72,0 mL, 72,0 mmol) được hydro hóa ở rt và 50 psi H₂ cho 1 d. Hỗn hợp được lọc, rửa bằng dung dịch HCl (1 mol/L), cô đặc và đông lạnh để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 171

HPLC: RT = 0,13 phút, Phương pháp D

Trung gian 3,3

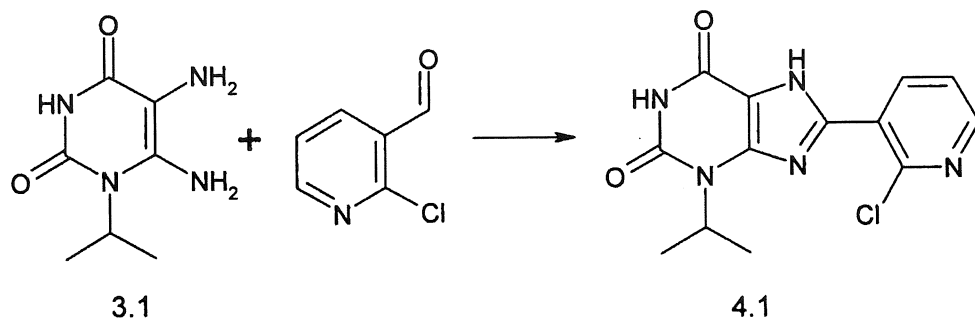


Hỗn hợp gồm 6-Amino-1-methyl-5-nitrosouracil (2.00 g, 11.8 mmol), Pd/C (10%, 600 mg), MeOH (24.0 mL), H₂O (16.0 mL) và HCl (1 mol/L, 12.9 mL, 12.9 mmol) được hydro hóa ở rt và 50 psi H₂ trong 3,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 157

HPLC: RT = 0,07 phút, Phương pháp C

Trung gian 4.1

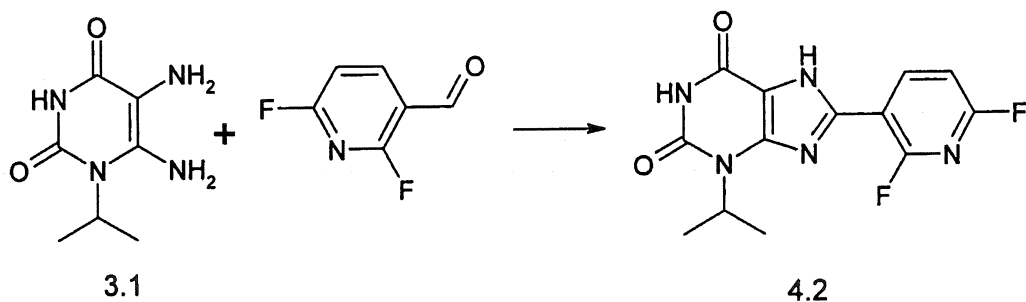


Đề hỗn hợp trung gian 3,1 (1,00 g, 5,43 mmol) trong DMF (3,00 mL) và DMSO (3,00 mL) được thêm vào dung dịch HCl trong dioxan (4 mol/L, 1,36 mL, 5,43 mmol). Sau đó, 2-chloro-pyridin-3-cacbandehyd (0,769 g, 5,43 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy 2,5 giờ ở 70°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, MeOH được thêm vào và kết tủa thu được được lọc và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 306

HPLC: RT = 0,58 phút, Phương pháp F

Trung gian 4.2

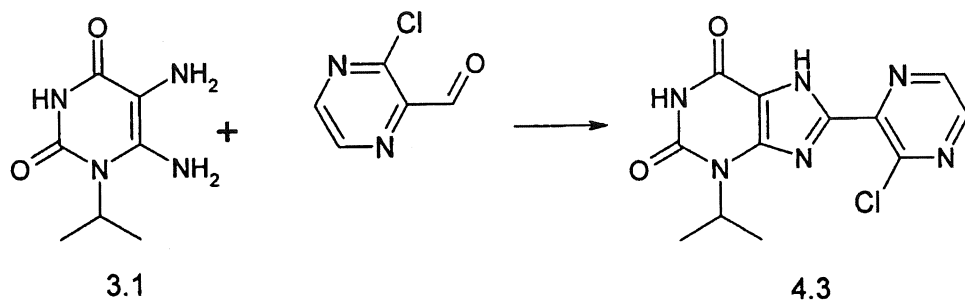


Để hỗn hợp gồm 3,1 (500 mg, 2,71 mmol) và 2,6-difluoropyridin-3-cacbandehyd (388 mg, 2,71 mmol) trong DMF (1,00 mL) và DMSO (1,00 mL) được thêm vào dung dịch HCl từng giọt trong dioxan (136 μ l, 0,543 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút ở 100°C, sau đó thêm H₂O, khuấy trong 30 phút ở rt, kết tủa được lọc, rửa bằng H₂O và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 308

HPLC: RT = 0,68 phút, Phương pháp F

Trung gian 4.3

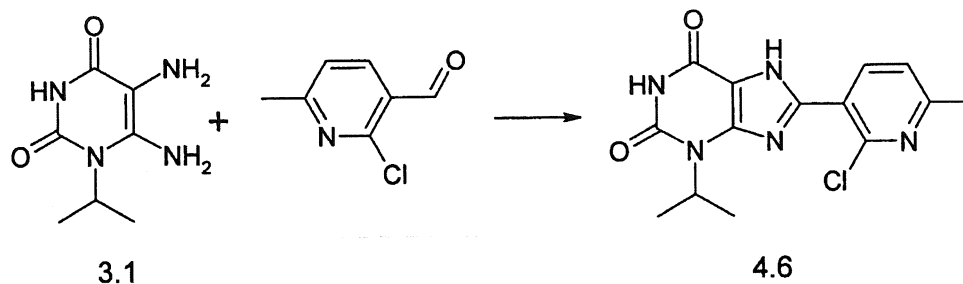


Chất trung gian 4.3 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 4.1 sử dụng chất trung gian 3.1 và 3-chloro-pyrazine-2-cacbandehyd.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 307

HPLC: RT = 0,73 phút, Phương pháp F

Trung gian 4.4

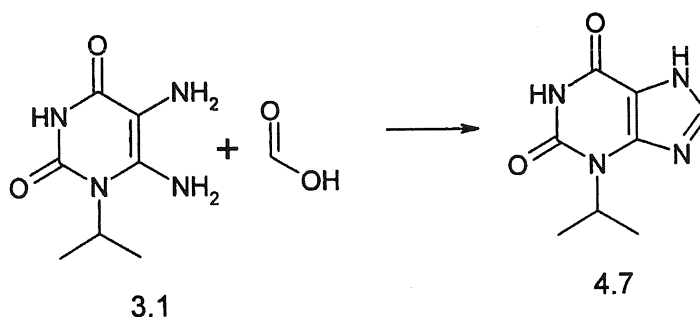


Chất trung gian 4.6 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 4.1 sử dụng chất trung gian 3.1 và 2-chloro-6-methyl-pyridin-3-cacbandehyd.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 320

HPLC: RT = 0,64 phút, Phương pháp F

Trung gian 4.7

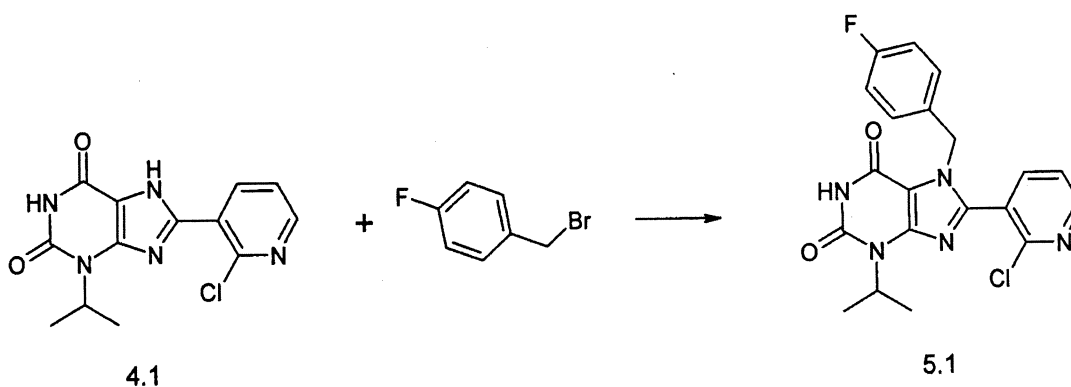


Cho hỗn hợp trung gian 3.1 (3,00 g, 16,3 mmol) trong diethoxymethoxyethan (25,4 mL, 153 mmol) axit formic (823 Muffl, 18,8 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 150°C qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, được lọc và kết tủa được rửa bằng tBM và sấy khô (2,82 g, 89%) để tạo ra sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 195

HPLC: RT = 0,36 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.1

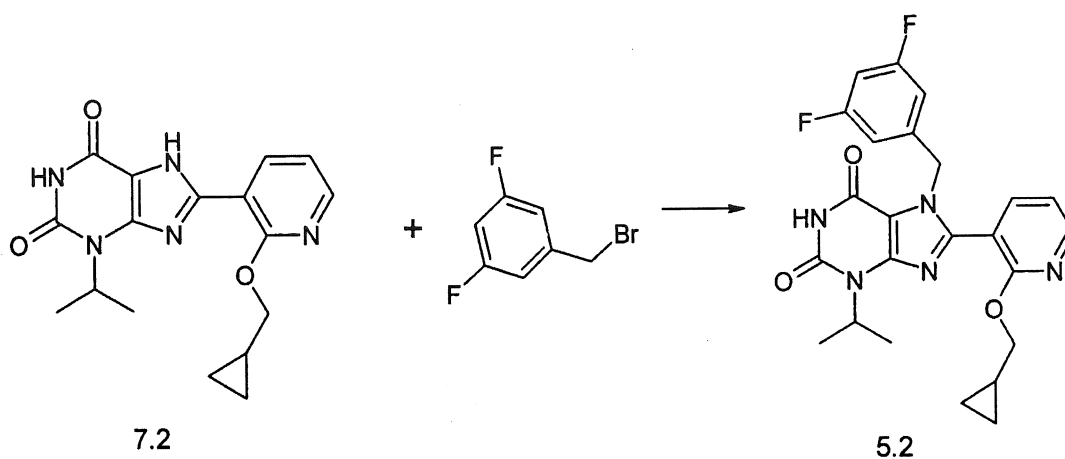


Đề hỗn hợp trung gian 4.1 (250 mg, 0,818 mmol) trong DMF (7,00 mL) DIPEA (0,169 mL, 0,981 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy 15 phút ở 55°C. 1-bromomethyl-4-fluoro-benzen (0,02 mL, 0,818 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 55°C qua đêm. H₂O được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết xuất hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, sấy khô, cô đặc và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 415

HPLC: RT = 0,79 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.2

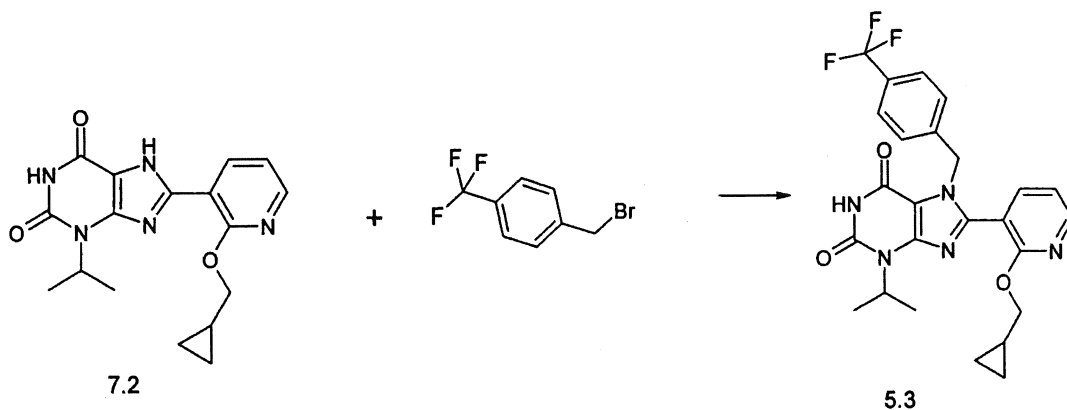


Chất trung gian 5.2 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và 1-bromomethyl-3,5-Difluoro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 468

HPLC: RT = 0,72 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.3

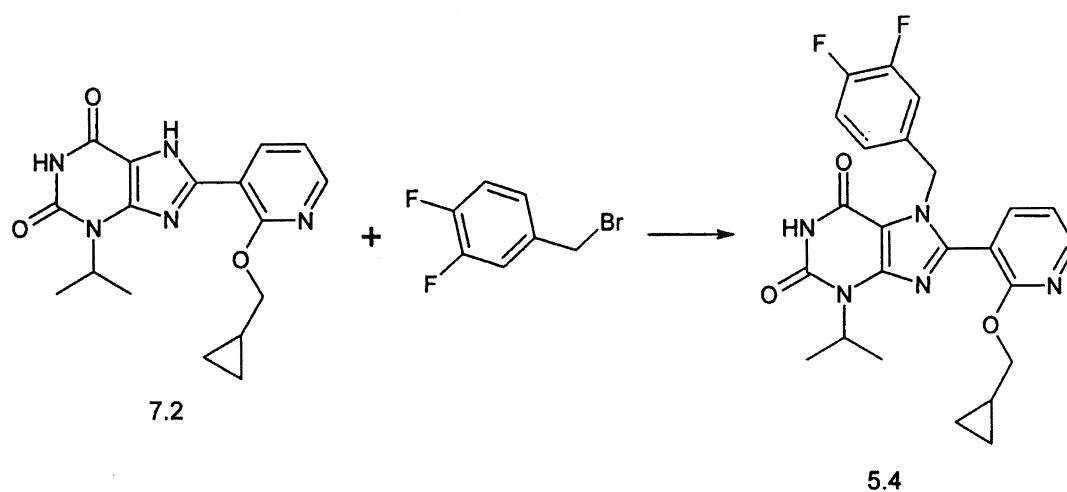


Chất trung gian 5.3 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và 1-bromomethyl-4-trifluoromethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 500

HPLC: RT = 0,76 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.4

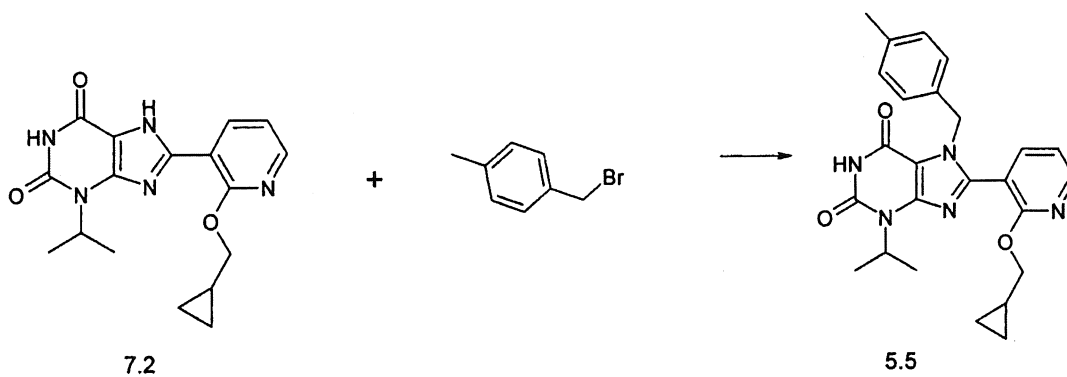


Chất trung gian 5.4 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và 4-bromomethyl-1,2-Difluoro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 468

HPLC: RT = 0,72 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.5

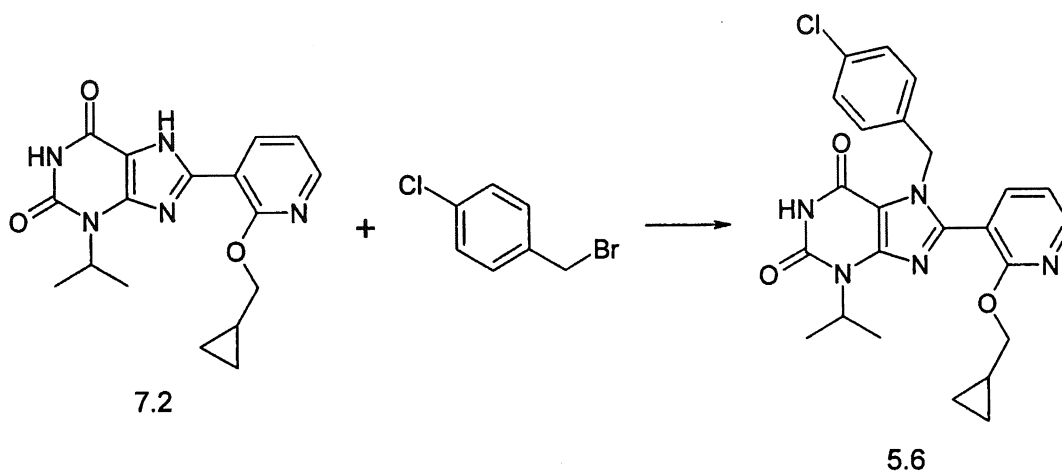


Chất trung gian 5.5 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5. sử dụng chất trung gian 7.2 và 1-bromomethyl-4-methyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 466

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.6

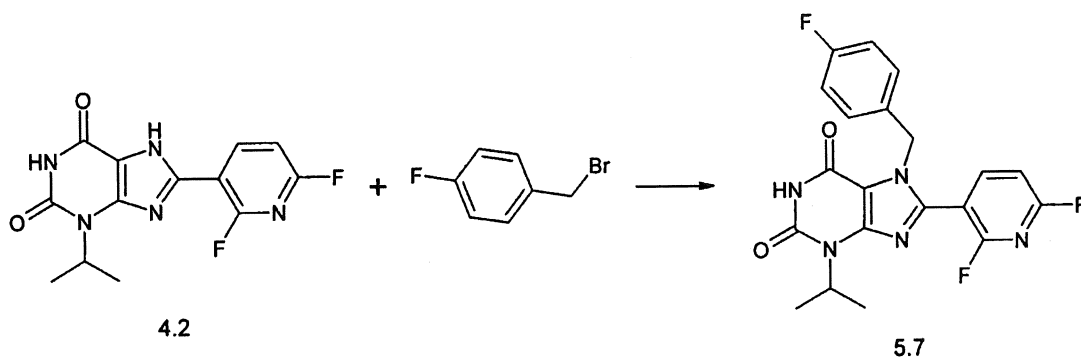


Chất trung gian 5.6 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và 1-bromomethyl-4-chloro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 467

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.7

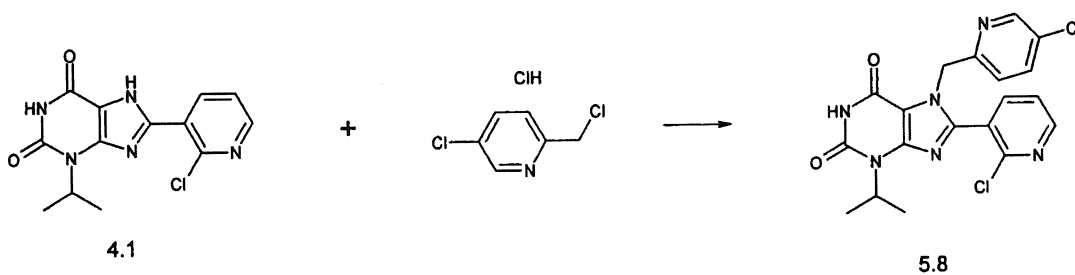


Chất trung gian 5.7 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.2 và 1-bromomethyl-4-fluoro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 416

HPLC: RT = 0,87 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.8

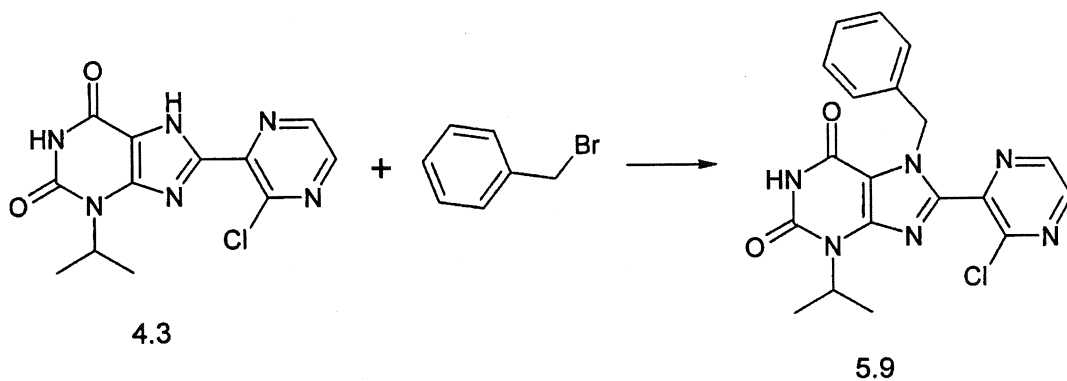


Chất trung gian 5.8 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.1 và 5-chloro-2-chloromethyl-pyridin hydroCl orua.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 431

HPLC: RT = 0,75 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.9

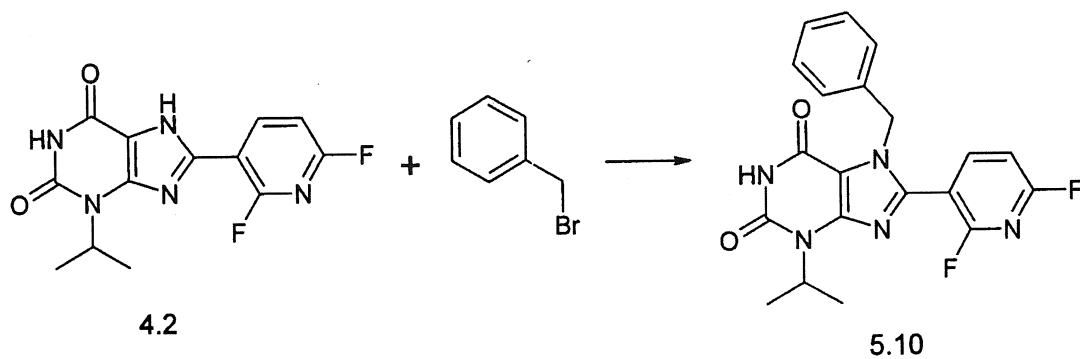


Chất trung gian 5.9 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.3 và bromomethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 397

HPLC: RT = 0,81 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.10

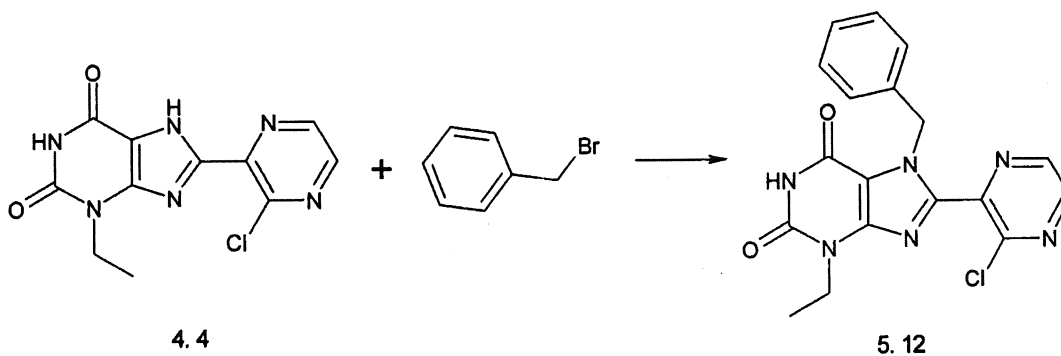


Chất trung gian 5.10 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.2 và bromomethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 398

HPLC: RT = 0,86 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.12



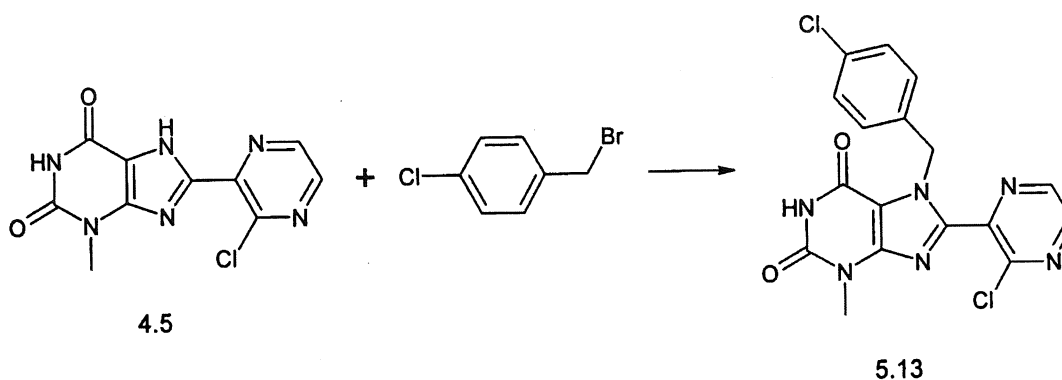
Chất trung gian 5.12 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian

5.1 sử dụng chất trung gian 4.4 và bromomethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 383

HPLC: RT = 0,7 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.13



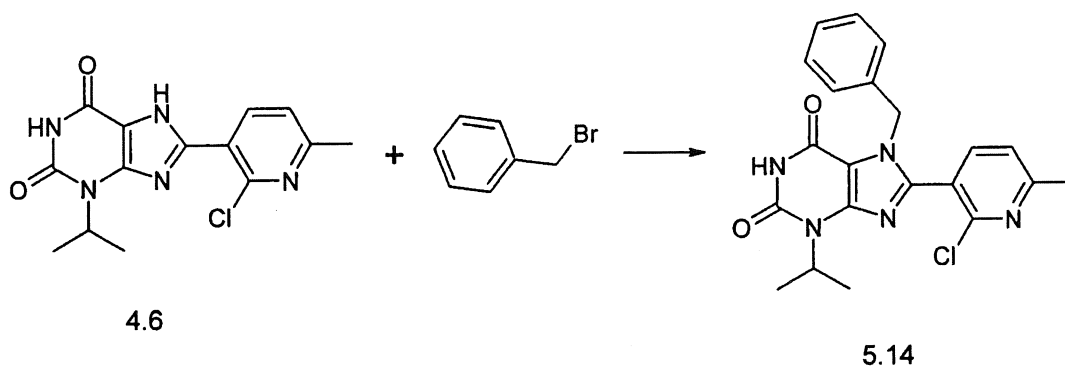
Chất trung gian 5.13 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian

5.1 sử dụng chất trung gian 4.5 và 1-bromomethyl-4-chloro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 403

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.14

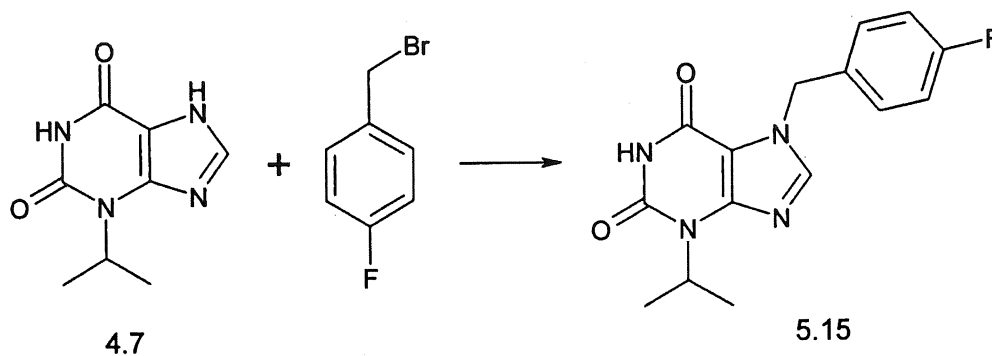


Chất trung gian 5.14 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.6 và bromomethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 410

HPLC: RT = 0,84 phút, Phương pháp F

Trung gian 5.15

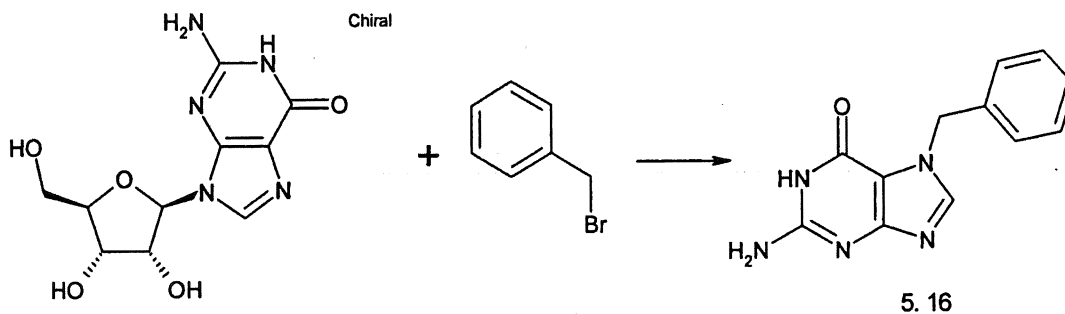


Chất trung gian 5.15 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 4.7 và 1-bromomethyl-4-fluoro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 303

HPLC: RT = 0,48 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.16

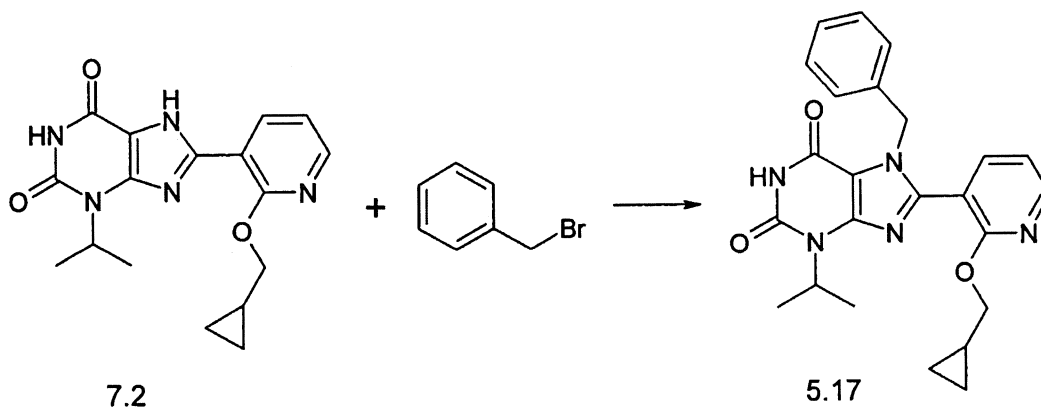


Cho hỗn hợp 2-amino-9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl) -1,9-dihydro-purin-6- một (50,0 g, 177 mmol) trong DMSO (133 mL) bromomethyl-benzen (25,2 mL, 212 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt và dung dịch HCl (4 mol/l, 102 mL, 406 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở 70°C, sau đó ở rt qua đêm. Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng MeOH lạnh và sấy khô để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 242

HPLC: RT = 0,28 phút, Phương pháp D

Trung gian 5.17

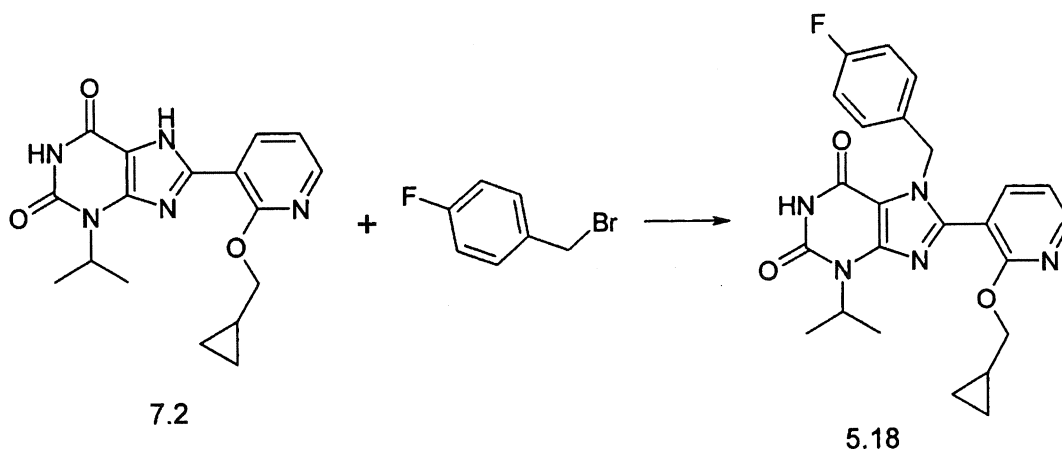


Chất trung gian 5.17 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và bromomethyl-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 432

HPLC: RT = 0,69 phút, Phương pháp G

Trung gian 5.18

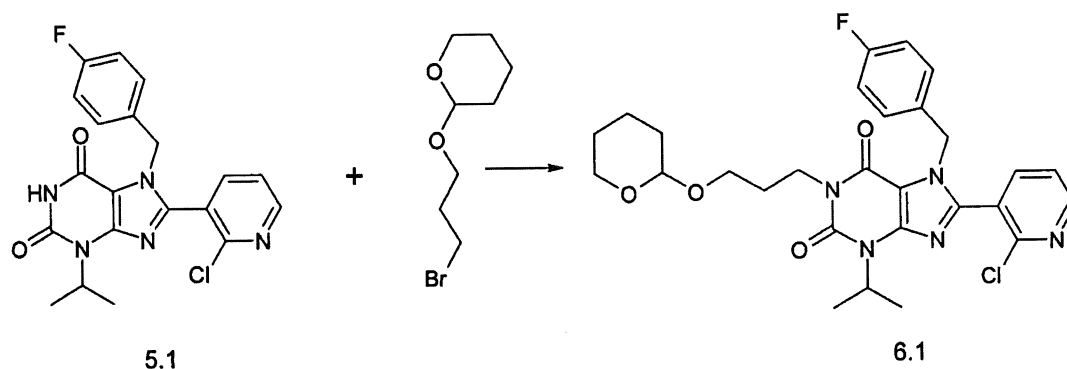


Chất trung gian 5.18 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.1 sử dụng chất trung gian 7.2 và 1-bromomethyl-4-fluoro-benzen.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 450

HPLC: RT = 0,70 phút, Phương pháp G

Trung gian 6.1

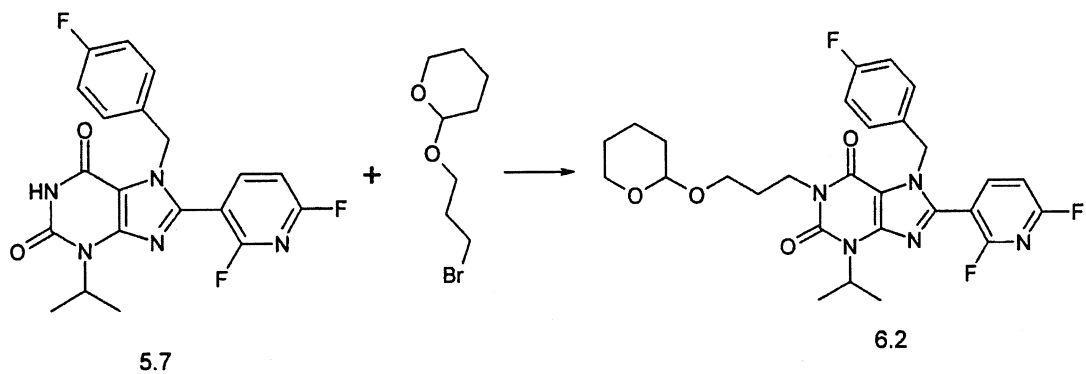


Cho hỗn hợp 5.1 (1,32 g, 3,19 mmol) trong DMF (40,0 mL) K₂CO₃ (0,882 g, 6,38 mmol) và 2- (3-bromo-propoxy) -tetrahydro-pyran (0,809 mL, 4,79 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, H₂O được thêm vào và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, sấy khô, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 557

HPLC: RT = 0,78 phút, Phương pháp D

Trung gian 6.2

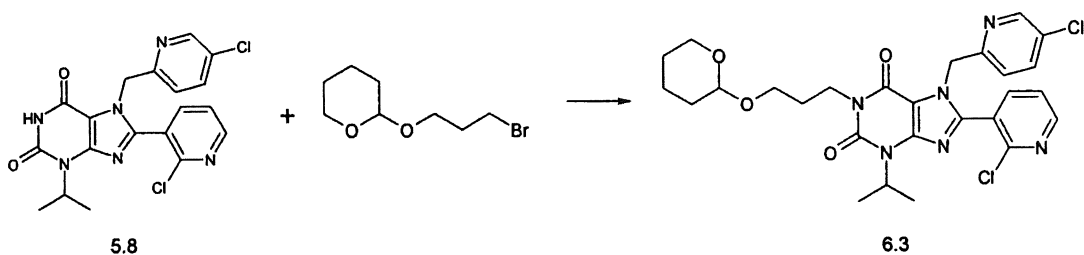


Chất trung gian 6.2 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.7.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 558

HPLC: RT = 0,81 phút, Phương pháp G

Trung gian 6.3

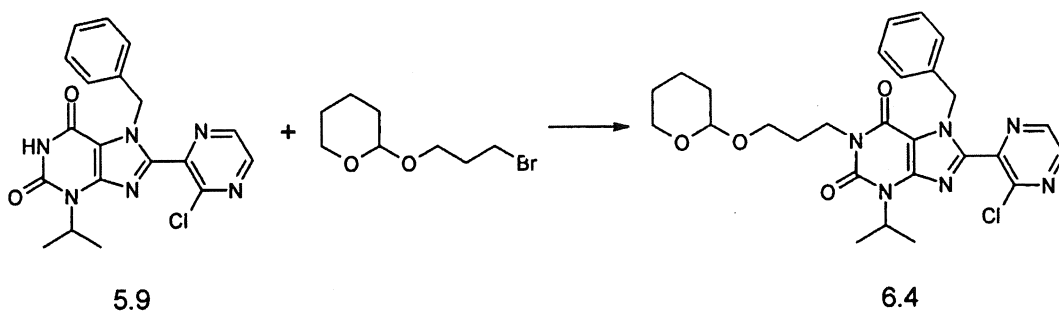


Chất trung gian 6.3 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 5.8 sử dụng chất trung gian 5.7.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 573

HPLC: RT = 1,04 phút, Phương pháp F

Trung gian 6.4

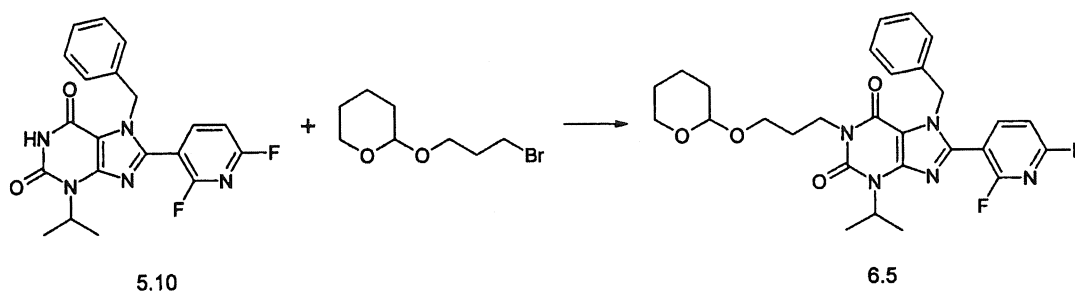


Chất trung gian 6.4 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.9.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 539

HPLC: RT = 0,78 phút, Phương pháp D

Trung gian 6.5

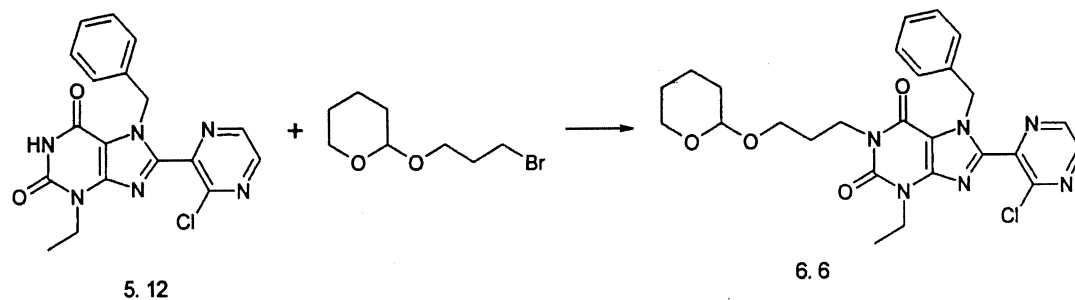


Chất trung gian 6.5 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.10.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 540

HPLC: RT = 0,81 phút, Phương pháp G

Trung gian 6.6

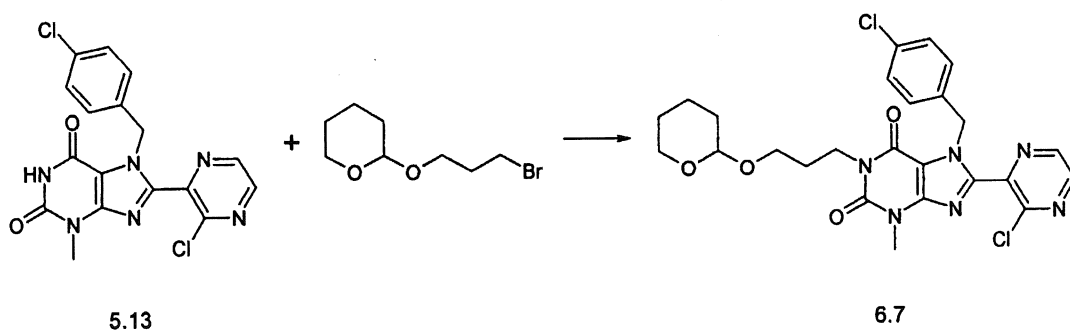


Chất trung gian 6.6 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.12.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 525

HPLC: RT = 1,26 phút, Phương pháp C

Trung gian 6.7

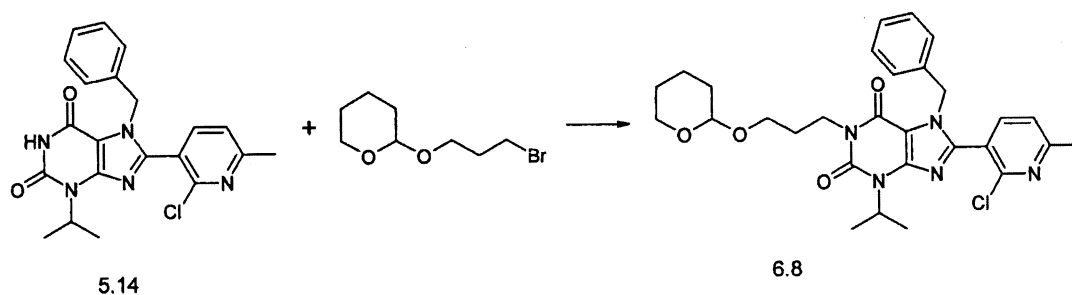


Chất trung gian 6.7 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 6.7.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 545

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp D

Trung gian 6.8

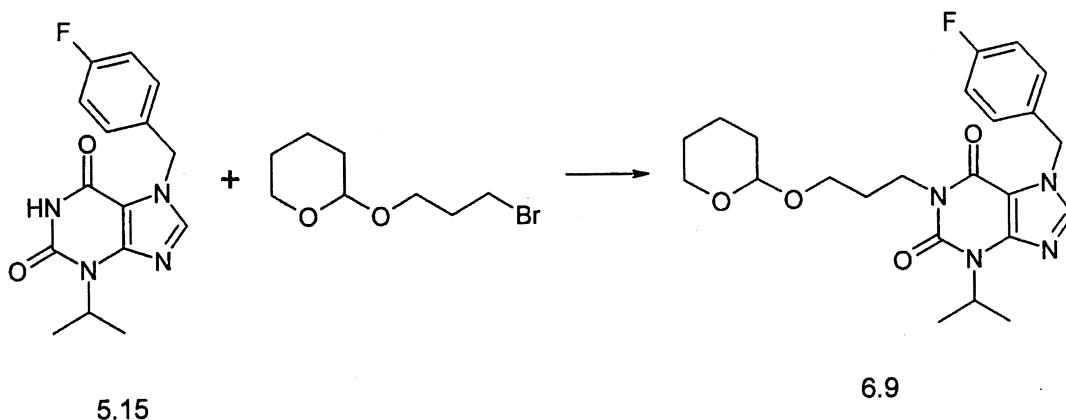


Chất trung gian 6.8 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.14.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 552

HPLC: RT = 0,80 phút, Phương pháp G

Trung gian 6.9

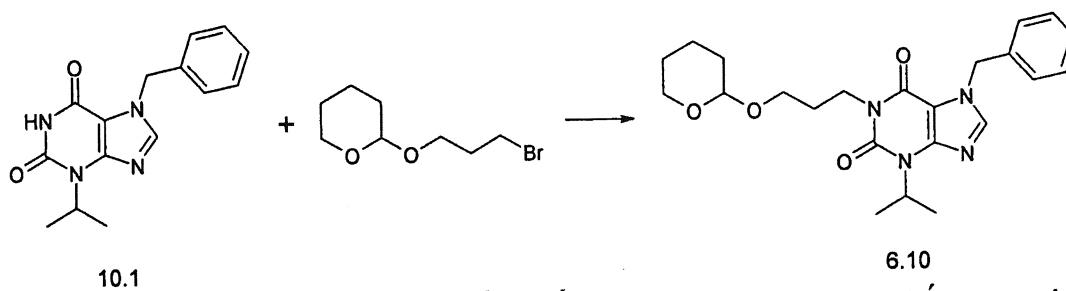


Chất trung gian 6.9 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.15.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 446

HPLC: RT = 0,70 phút, Phương pháp G

Trung gian 6.10

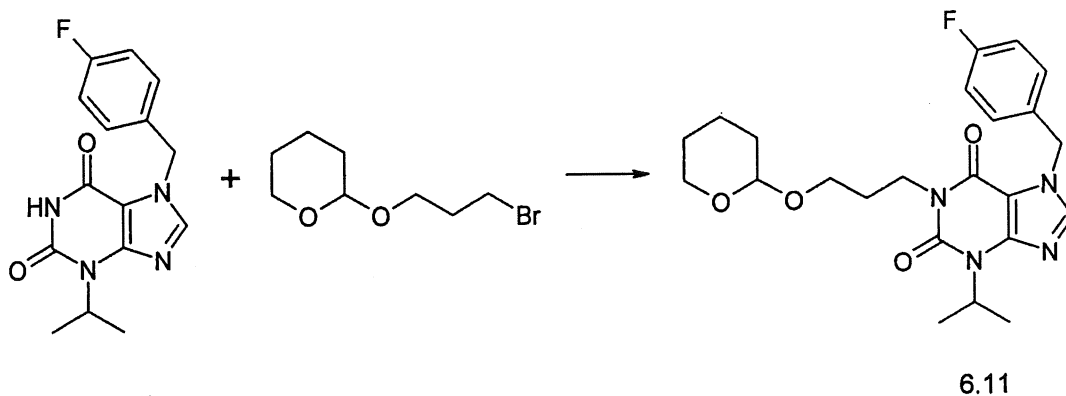


Chất trung gian 6.10 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 10.1.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 428

HPLC: RT = 0,97 phút, Phương pháp F

Trung gian 6.11

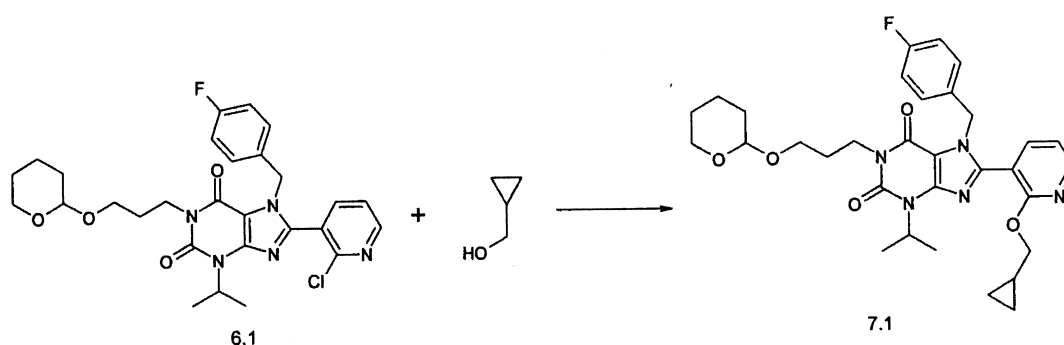


Chất trung gian 6.11 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 6.1 sử dụng chất trung gian 5.15.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 446

HPLC: RT = 0,70 phút, Phương pháp G

Trung gian 7.1

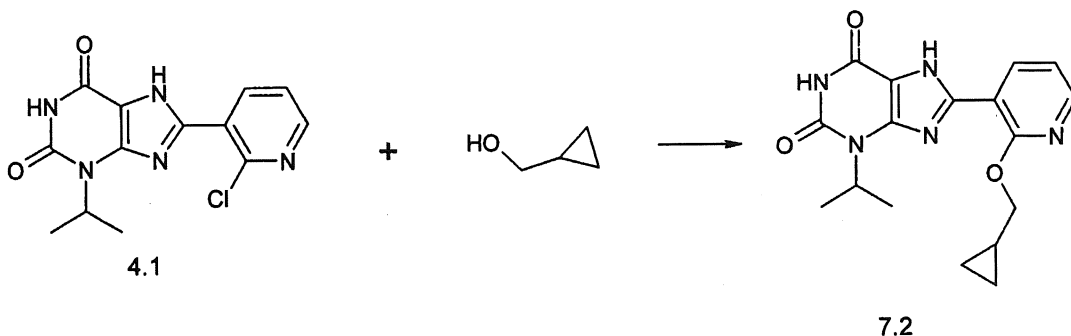


Cho hỗn hợp gồm 6.1 (1,48 g, 2,66 mmol) và cyCl opropyl-metanol (5,00 mL, 63,1 mmol) NaH (55%, 0,232 g, 5,32 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy 4 giờ ở 100°C. H₂O (100 mL) và dung dịch NH₄Cl (27%, 50 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết xuất bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (50 mL), sấy khô, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 593

HPLC: RT = 0,87 phút, Phương pháp D

Trung gian 7.2

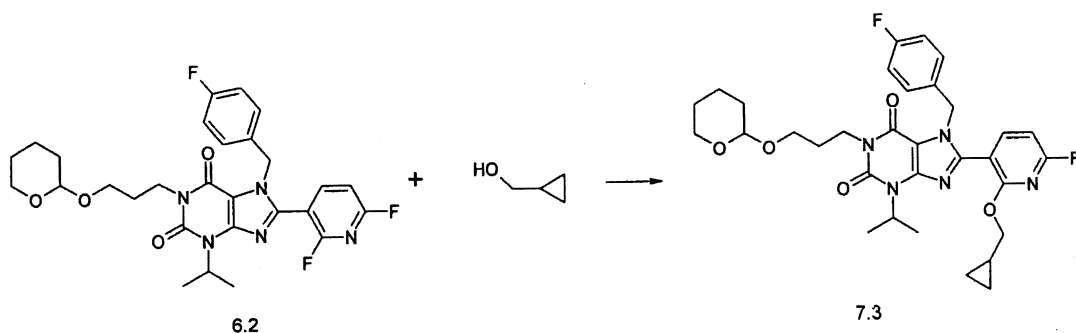


Đề hỗn hợp trung gian 4.1 (1,36 g, 4,43 mmol) trong cyCl opropyl-metanol (4,00 mL, 49,4 mmol) được thêm NaH (60%, 0,621 g, 15,5 mmol) theo chiều lạnh khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 8 giờ và qua đêm ở rt. H₂O và P được thêm vào và các lớp được tách ra. Độ pH của lớp aq được điều chỉnh thành pH = 4-5 bằng cách thêm HOAc. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, lọc và kết tủa thu được sấy khô để tạo ra sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 342

HPLC: RT = 0,88 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.3

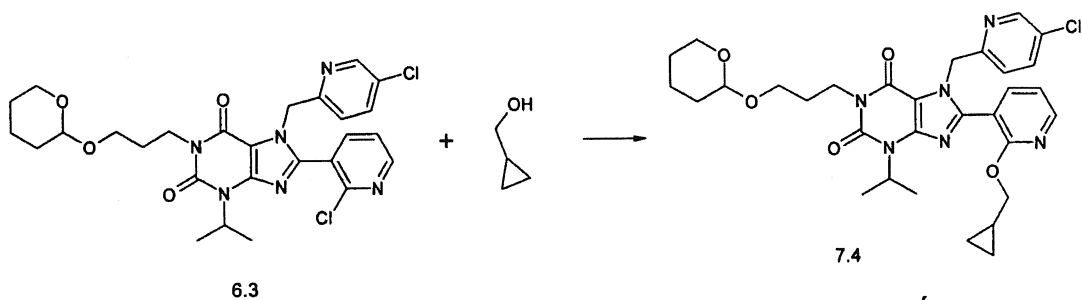


Cho hỗn hợp trung gian 6,2 (362 mg, 0,487 mmol) trong dioxan (3,00 mL) cyCl opropyl-metanol (39,5 µl, 0,487 mmol) và kali 2-methyl-propan-2-olat (54,7 mg, 0,487 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 40°C. Hỗn hợp được lọc và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 610

HPLC: RT = 0,91 phút, Phương pháp G

Trung gian 7.4

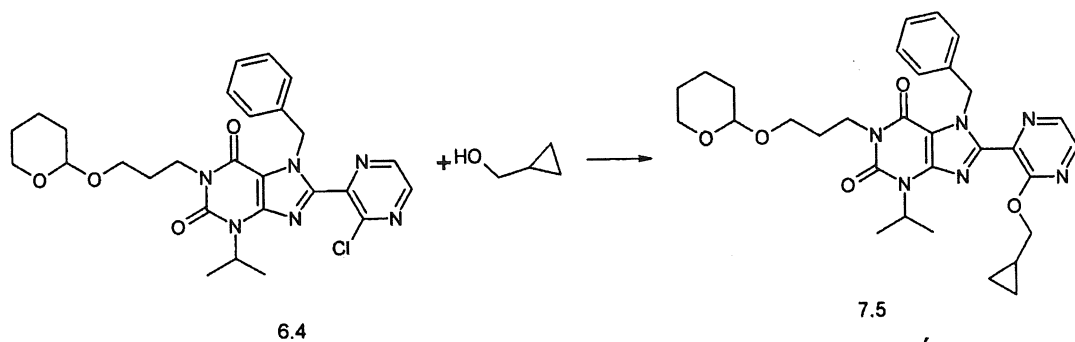


Chất trung gian 7.4 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.1 sử dụng chất trung gian 6.3.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 609

HPLC: RT = 1,17 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.5

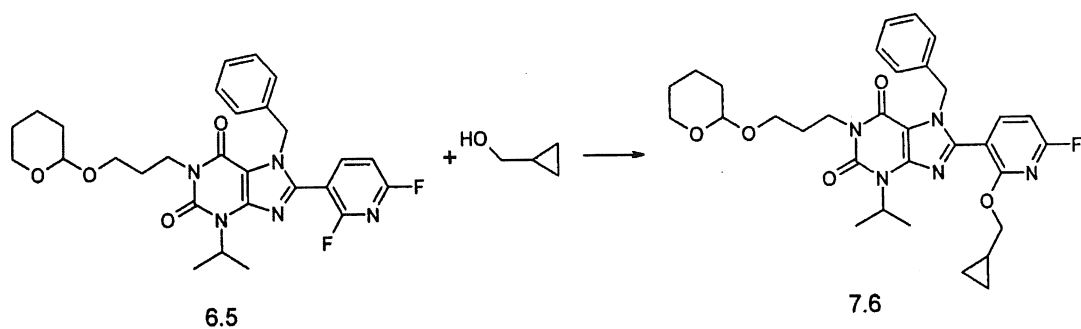


Chất trung gian 7.5 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.1 sử dụng chất trung gian 6.4.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 575

HPLC: RT = 0,84 phút, Phương pháp D

Trung gian 7.6

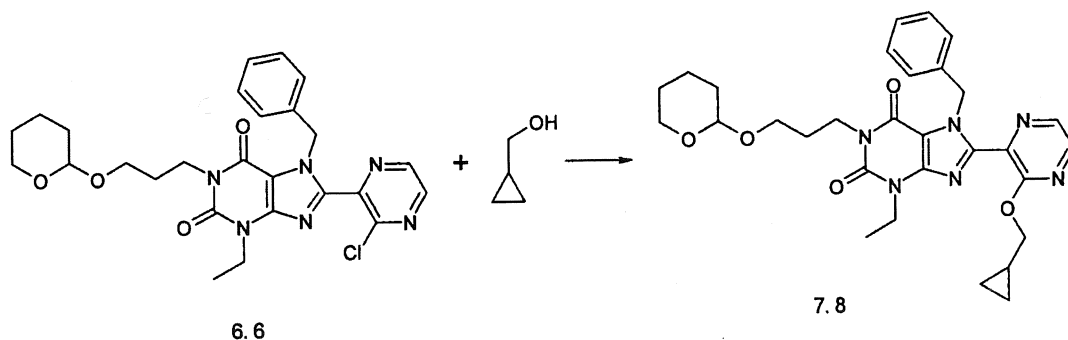


Chất trung gian 7.6 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.3 sử dụng chất trung gian 6.5.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 592

HPLC: RT = 0,91 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.8

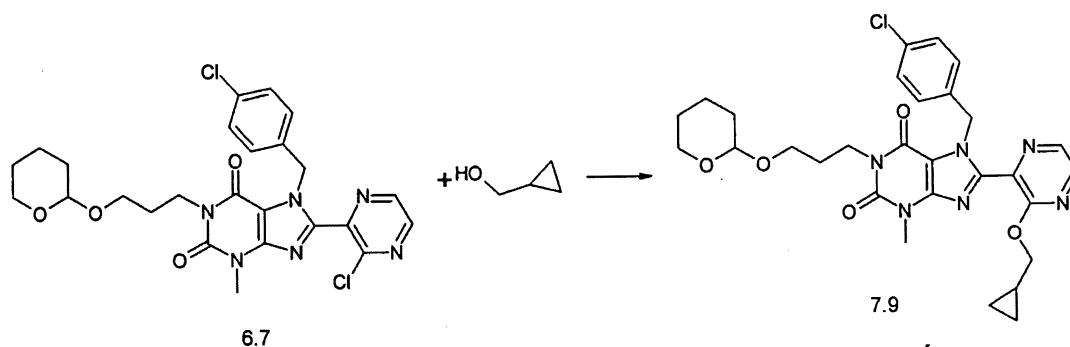


Trung gian 7.8 được điều chế theo cách tương tự với trung gian 7.3 sử dụng trung gian 6.6.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 562

HPLC: RT = 0,79 phút, Phương pháp G

Trung gian 7.9

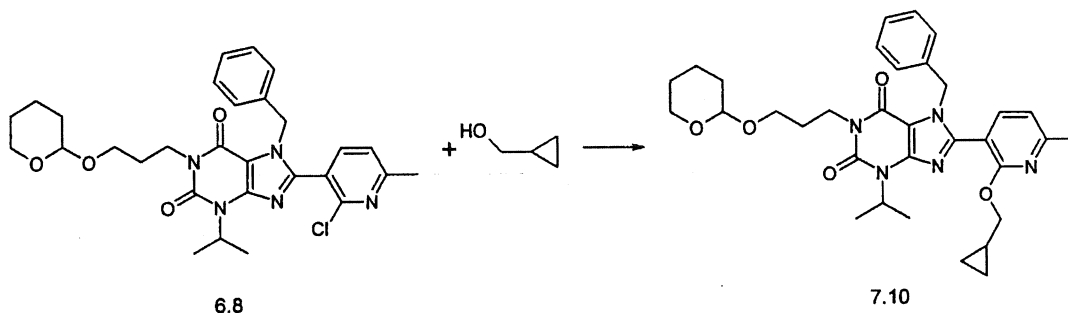


Chất trung gian 7.9 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.1 sử dụng chất trung gian 6.7.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 582

HPLC: RT = 0,81 phút, Phương pháp D

Trung gian 7.10

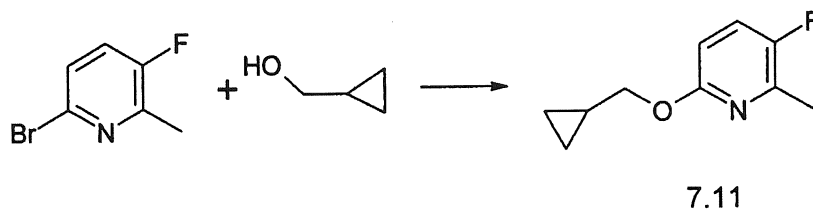


Chất trung gian 7.10 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.1 sử dụng chất trung gian 6.8.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 588

HPLC: RT = 0,93 phút, Phương pháp G

Trung gian 7.11

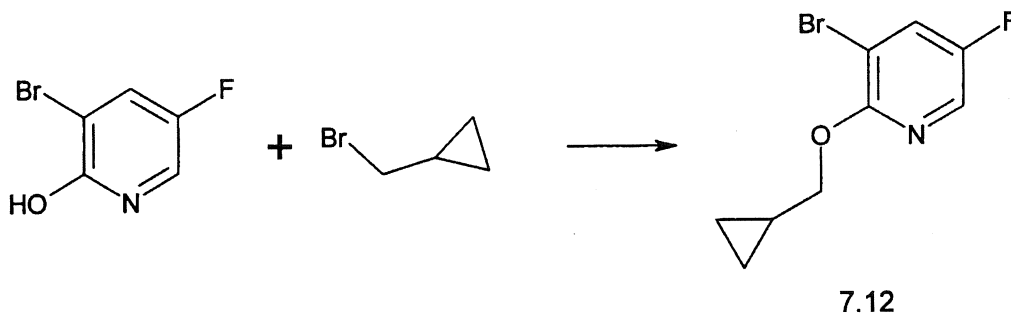


Phản ứng được thực hiện dưới bầu không khí argon. Hỗn hợp rac-2- (di-*t*-butylphosphino) -1,1'-binaphthyl (210 mg, 0,526 mmol) và palladi (II) acetat (118 mg, 0,526 mmol) được khuấy trong 5 phút. 6-bromo-3-fluoro-2-methyl-pyridin (1,00 g, 5,26 mmol), cyCl opropyl-metanol (820μl, 10,5 mmol) và Ca₂CO₃ (1,72 g, 5,26 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút ở 140°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp được lọc và cô đặc. DCM và H₂O được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 182

HPLC: RT = 0,98 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.12

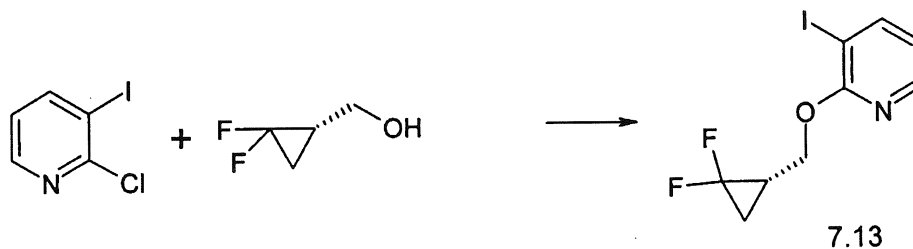


Hỗn hợp gồm 3-bromo-5-fluoropyridin-2-ol (500 mg, 2,60 mmol), cyclopropyl-metanol (505 μ l, 5,21 mmol) và Ag_2CO_3 (862 mg, 3.13 mmol) trong n-hexan (20,0 mL) được khuấy trong 10 phút ở 400W trong lò vi sóng. Hỗn hợp được lọc ra, rửa bằng n-hexan và cô đặc để thu được sản phẩm.

MS (ESI^+): $(\text{M} + \text{H})^+$ 247

HPLC: RT = 1,04 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.13

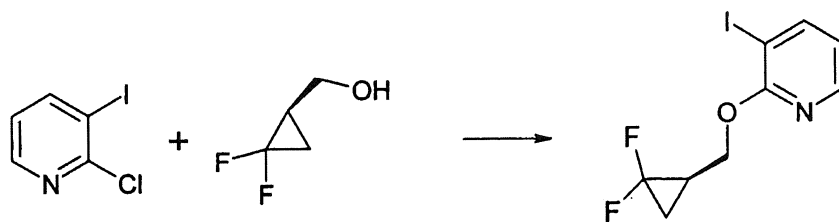


Để hỗn hợp ((1S)-2,2-Difluorocyclopropyl)-metanol (được điều chế theo WO 2016/041845) (298 mg, 0,76 mmol) trong THF (2,50 mL) NaH (150 mg, 3,76 mmol) là thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút tại rt, sau đó thêm 2-chloro-3-iodopyridin (600 mg, 2,51 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C và làm lạnh đến rt. H_2O được thêm vào và hỗn hợp được chiết xuất bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI^+): $(\text{M} + \text{H})^+$ 312

HPLC: RT = 0,97 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.14



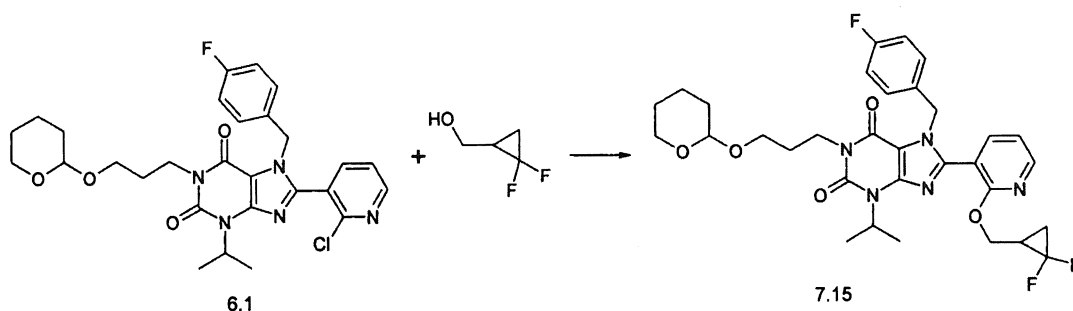
7.14

Chất trung gian 7.14 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 7.13 bằng cách sử dụng ((1R)-2,2-Difluoro-cyclopropyl)-methanol (được điều chế theo WO 2016/041845).

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 312

HPLC: RT = 0,97 phút, Phương pháp F

Trung gian 7.15

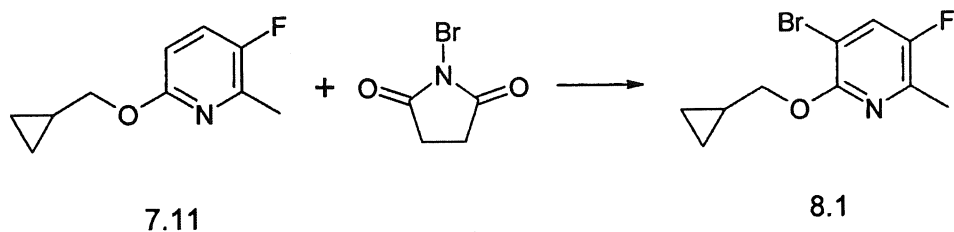


Để hỗn hợp ((1R)-2,2-difluoro-cyclopropyl)-methanol (117 mg, 1,08 mmol) trong DMF (1,00 mL) được thêm vào trung gian 6,1 (300 mg, 0,540 mmol). Hỗn hợp được khuấy 1 h ở 50°C. H₂O và DCM được thêm vào, các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được sấy khô và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 629

HPLC: RT = 0,85 phút, Phương pháp G

Trung gian 8.1

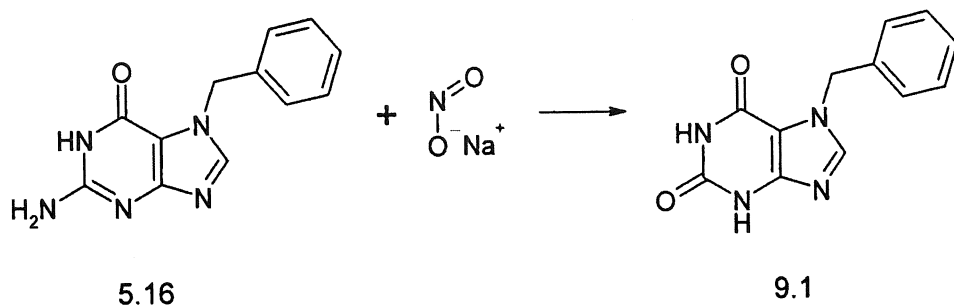


1-bromo-pyrrolidine-2,5-dion (633 mg, 3,56 mmol) được thêm vào trung gian 7,11 (537 mg, 2,96 mmol) trong DMF (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Dung dịch natri thiosulfat (10%) và DCM được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được sấy khô, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 261

HPLC: RT = 1,15 phút, Phương pháp F

Trung gian 9.1

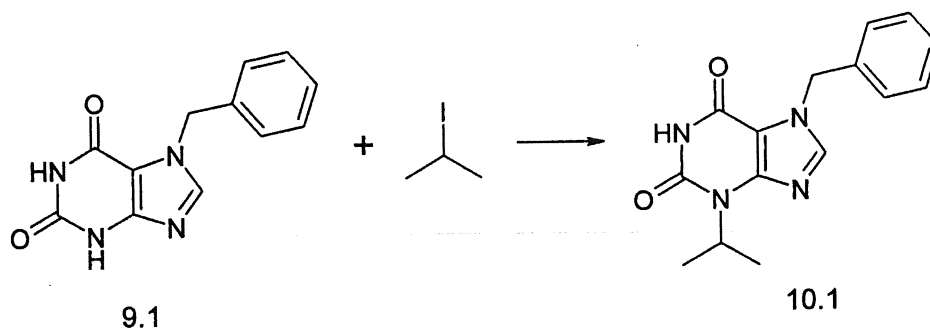


Đề hỗn hợp trung gian 5,16 (5,76 g, 23,9 mmol) trong HOAc (80,0 mL) và H₂O, dung dịch NaNO₂ (3,30 g, 47,8 mmol) trong H₂O được thêm vào từng giọt ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 50°C. Một tương đương khác của NaNO₂ (1 Equiv) trong H₂O được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 50°C và làm lạnh đến rt. Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng H₂O, treo trong H₂O/ACN và đông khô để tạo sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 243.1

HPLC: RT = 0,37 phút, Phương pháp A

Trung gian 10.1

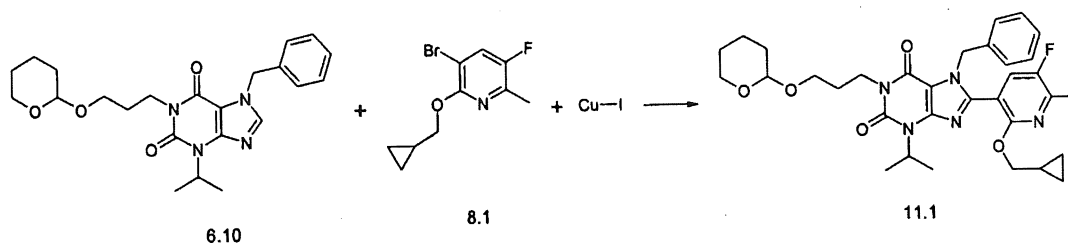


Hỗn hợp trung gian 9.1 (2,64 g, 10,9 mmol) trong DMF (45,0 mL) được đun nóng đến 50°C, sau đó NaH (476 mg, 10,9 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy 2 h. 2-Iodo-propan (5,45 mL, 54,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 285

HPLC: RT = 0,65 phút, Phương pháp F

Trung gian 11.1

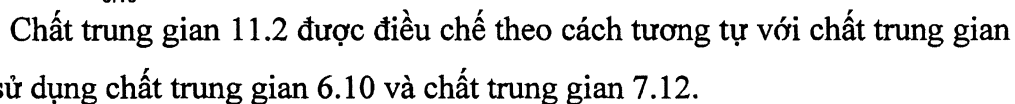


Hỗn hợp gồm trung gian 8.1 (61,0 mg, 0,234 mmol), trung gian 6,10 (100 mg, 0,234 mmol), iot đồng (I) (134 mg, 0,703 mmol), paladi acetat (10,5 mg, 0,047 mmol), tricyclohexylphosphin (26,3 mg, 0,094 mmol) và K₂CO₃ (64,8 mg, 0,696 mmol) trong THF (207 Daol) và DMF (438μl) được khuấy ở 130°C qua đêm. MeOH được thêm vào, hỗn hợp thu được được lọc, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 607

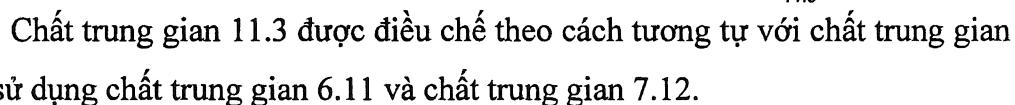
HPLC: RT = 0,96 phút, Phương pháp G

Trung gian 11.2

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 593

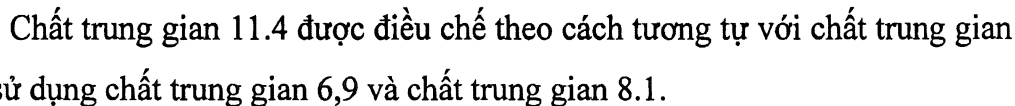
HPLC: RT = 0,91 phút, Phương pháp G

Trung gian 11.3

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 611

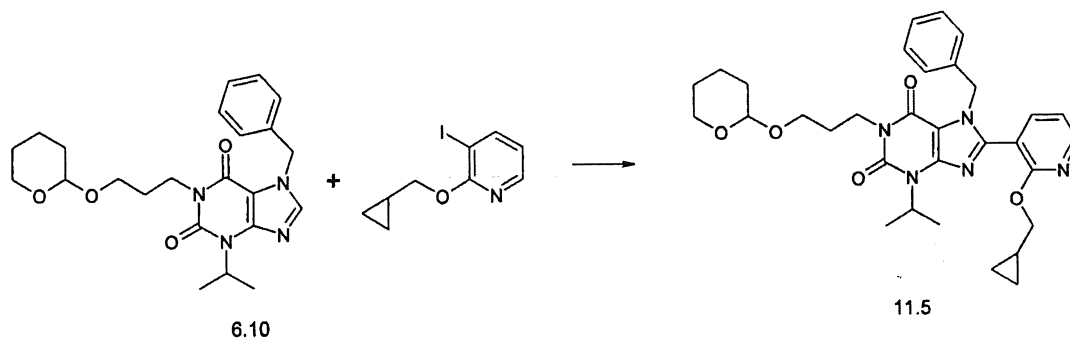
HPLC: RT = 0,91 phút, Phương pháp G

Trung gian 11.4

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 625

HPLC: RT = 0,96 phút, Phương pháp G

Trung gian 11,5

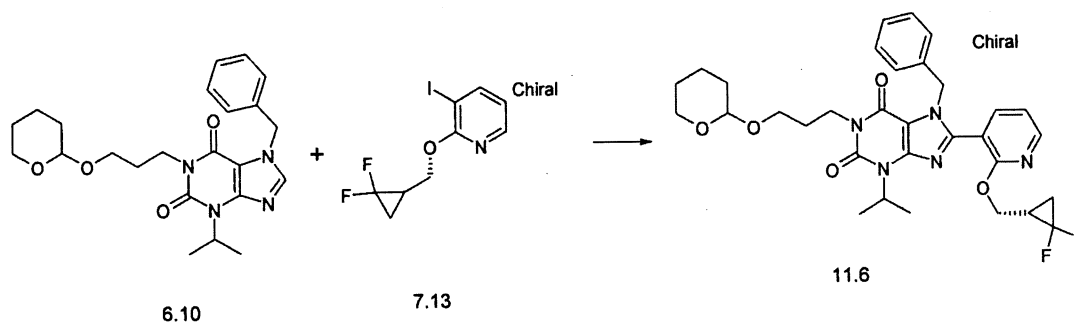


Phản ứng được thực hiện trong argon. Hỗn hợp gồm trung gian 6.10 (200 mg, 0,469 mmol), 2-cyCl opropylmethoxy-3-iodo-pyridin (258 mg, 0,938 mmol), iot đồng (I) (268 mg, 1,41 mmol), palladi acetat (21,1 mg, 0,094 mmol), triphenylphosphin (49,2 mg, 0,188 mmol) và K_2CO_3 (130 mg, 0,938 mmol) trong THF (6,02 mL) và DMF (3,05 mL) được khuấy ở $180^\circ C$ trong 3 giờ và 44 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp được lọc và tinh chế bằng phép sắc ký để tạo ra sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 574.3

HPLC: RT = 1,21 phút, Phương pháp F

Trung gian 11.6



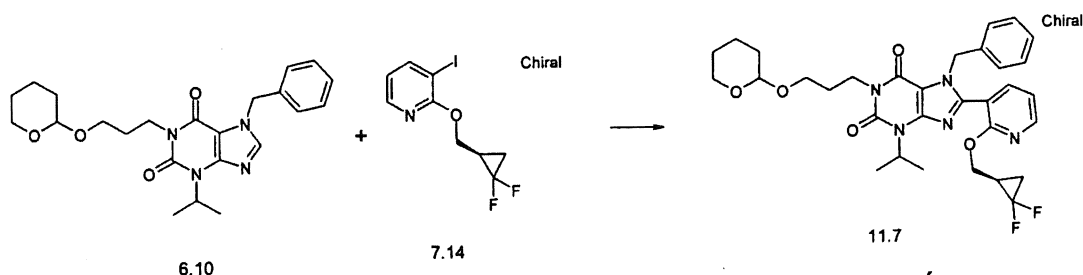
Phản ứng được thực hiện trong argon. Hỗn hợp gồm chất trung gian 6.10 (200 mg, 0,469 mmol), trung gian 7.13 (201 mg, 0,647 mmol), iot đồng (I) (268 mg, 1,41 mmol), palladi acetat (21,1 mg, 0,094 mmol), tricyCl ohexylphosphin (52,6, 0,188 mmol) và K_2CO_3 (260 mg, 1,88 mmol) trong THF (469 Daol) và DMF (938μl) được khuấy ở $130^\circ C$ trong 12 giờ. Dung dịch NH_3 pha loãng được

thêm vào và chiết xuất ba lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ được sấy khô và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 610

HPLC: RT = 1,16 phút, Phương pháp F

Trung gian 11.7

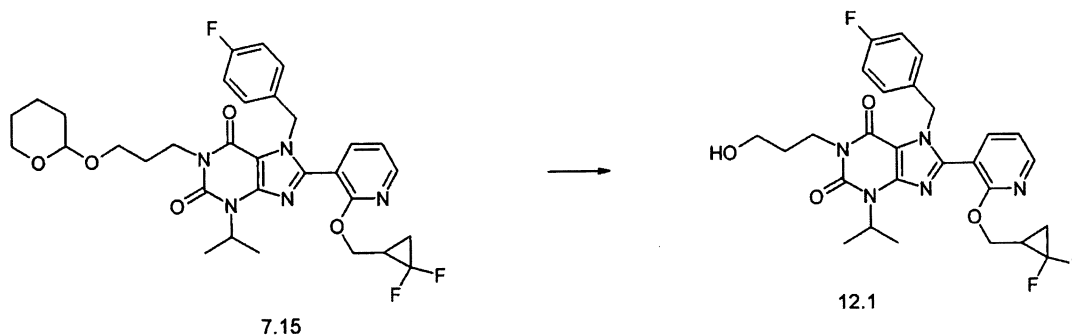


Chất trung gian 11.7 được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian 11.6 sử dụng chất trung gian 6.10 và chất trung gian 7.14.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 610,8

HPLC: RT = 1,15 phút, Phương pháp F

Trung gian 12.1

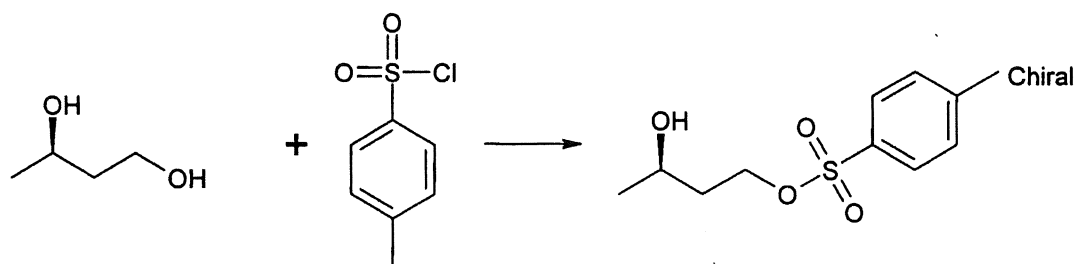


Để hỗn hợp trung gian 7.15 (338 mg, 0,539 mmol) trong MeOH (3,00 mL) được thêm vào axit toluene-4-sulfonic monohydrat (512 mg, 2,69 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1 giờ và được tinh chế bằng sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 545

HPLC: RT = 0,71 phút, Phương pháp G

Trung gian 13.1



13.1

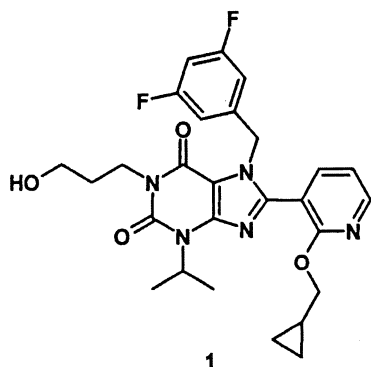
Đề hỗn hợp (3R) -butan-1,3-diol (500 mg, 5,55 mmol) trong DCM (16,3 mL) được thêm TEA (3,19 mL, 22,7 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, 4-methyl-benzenesulfonylchlorua (1,16 g, 6,10 mmol) được thêm vào và khuấy ở rt qua đêm. Dung dịch NH_4Cl bão hòa và DCM được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp aq được trích xuất hai lần với DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O , cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI^+): $(\text{M} + \text{H})^+$ 245

HPLC: RT = 0,68 phút, Phương pháp F

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1



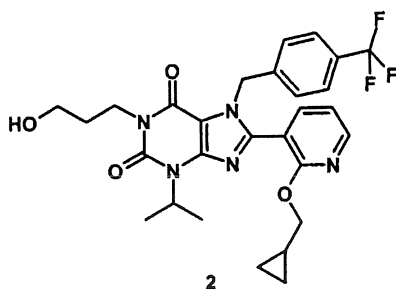
Đề hỗn hợp trung gian 5.2 (80,0 mg, 0,171 mmol) trong ACN (1,00 mL) K_3PO_4 (54,5 mg, 0,257 mmol) được thêm vào. Sau đó, 3-bromo-propan-1-ol (29,7 mg, 0,214 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ và 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt và tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI^+): $(\text{M} + \text{H})^+$ 526

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp G

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (dd, J = 1,89, 4,93 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,89, 7,45 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 6,61-6,66 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,11 (s pt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,18 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,90-3,96 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 2,52-2,54 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,11-1,21 (m, 1H), 0,45-0,52 (m, 2H), 0,25-0,30 (m, 2H).

Ví dụ 2



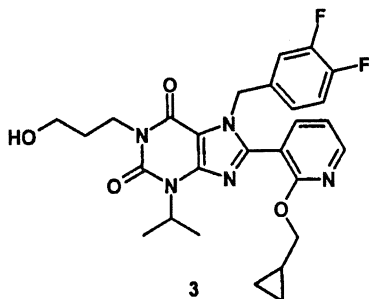
Ví dụ 2 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 1 bằng cách sử dụng trung gian 5.3.

MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 558

RT = 0,79 phút, Phương pháp G

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08-7,16 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,11 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,09 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,18 (br s, 1H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,08- 1,20 (m, 1H), 0,44-0,51 (m, 2H), 0,23-0,28 (m, 2H).

Ví dụ 3



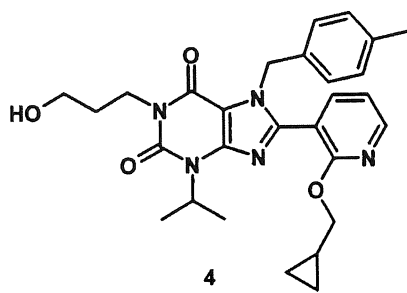
Ví dụ 3 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 1 bằng cách sử dụng trung gian 5.4.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 526

HPLC RT = 0,74 phút, Phương pháp G

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,35 (dd, J = 2,0, 5,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 8,5, 10,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,9, 7,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,73 (ddd, J = 1,9, 4,1, 6,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13-1,23 (m, 1H), 0,44-0,53 (m, 2H), 0,27-0,34 (m, 2H).

Ví dụ 4



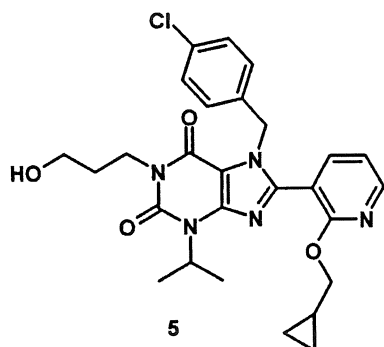
Ví dụ 4 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 1 bằng cách sử dụng trung gian 5.5.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 504

HPLC: RT = 0,76 phút, Phương pháp G

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,35 (dd, J = 1,9, 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,0, 7,4 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 6,75-6,79 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,45 (br d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,17-1,28 (m, 1H), 0,46-0,54 (m, 2H), 0,29-0,37 (m, 2H).

Ví dụ 5



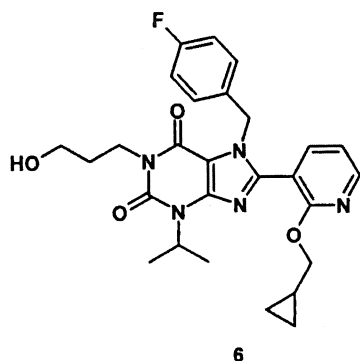
Ví dụ 5 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 1 bằng cách sử dụng trung gian 5.6.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 524

RT = 0,77 phút, Phương pháp G

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,34 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 5,0, 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,14-1,24 (m, 1H), 0,45-0,54 (m, 2H), 0,25-0,35 (m, 2H).

Ví dụ 6



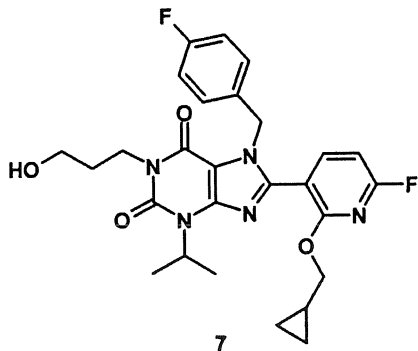
Cho hỗn hợp chất trung gian 7,1 (58,0 mg, 0,10 mmol) trong MeOH (2,0 mL) và THF (4,0 mL) axit p-toluenesulfonic (18,6 mg, 0,11 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 2 h. Để hỗn hợp được bazơ bằng NH₄ OH đến pH 8, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký để thu được sản phẩm.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 509

HPLC: RT = 0,74 phút, Phương pháp D

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,34 (dd, J = 1,89, 4,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 (br t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,16-1,26 (m, 1H), 0,47- 0,53 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H).

Ví dụ 7



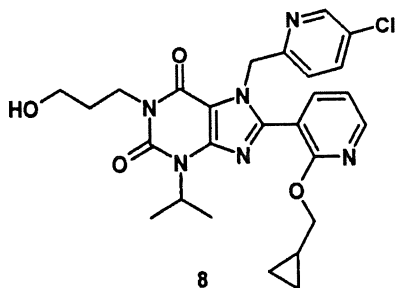
Ví dụ 7 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.3.

MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 526

HPLC: RT = 0,77 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,96 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 4H), 6,85 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,02-1,29 (m, 3H), 0,46-0,57 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H).

Ví dụ 8



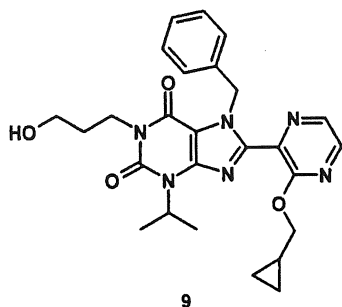
Ví dụ 8 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.4.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 525

HPLC: RT = 0,95 phút, Phương pháp F

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 2,4, 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,1 (dd, J = 5,05, 7,33 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,11 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,38-3,45 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12-1,22 (m, 1H), 0,45-0,53 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H).

Ví dụ 9



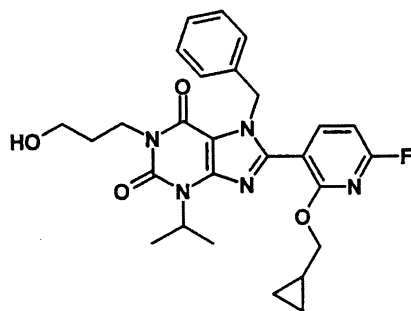
Ví dụ 9 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.5.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 491

HPLC: RT = 0,69 phút, Phương pháp D

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12-1,22 (m, 1H), 0,45-0,53 (m, 2H), 0,28-0,35 (m, 2H).

Ví dụ 10



10

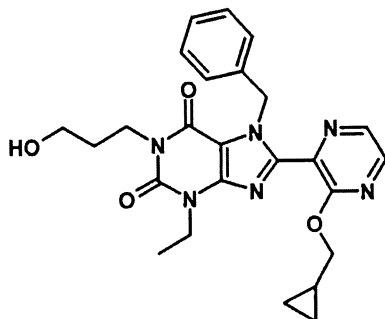
Ví dụ 10 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.6.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 508

HPLC: RT = 0,76 phút, Phương pháp G

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,96 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 2,7, 8,1 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13-1,25 (m, 1H), 0,49-0,57 (m, 2H), 0,29-0,37 (m, 2H).

Ví dụ 11



11

Ví dụ 11 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.8.

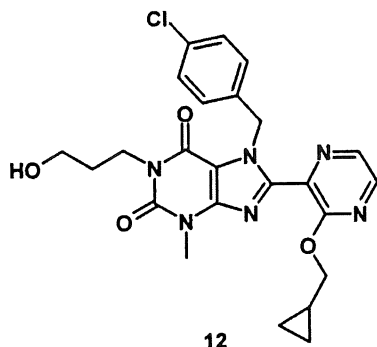
MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 477,4

HPLC: RT = 0,62 phút, Phương pháp G

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,44 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91-4,00 (m, 2H), 3,33

-3,48 (m, 2H), 1,72 (quin, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 0,44 -0,54 (m, 2H), 0,29-0,36 (m, 2H).

Ví dụ 12



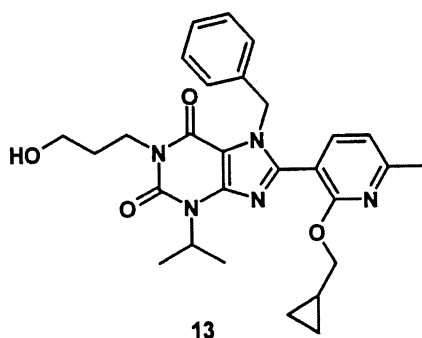
Ví dụ 12 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.9.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 497

HPLC: RT = 0,65 phút, Phương pháp D

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,97$ Hz, 2H), 3,93-3,97 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 5H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,12-1,33 (m, 1H), 0,45-0,55 (m, 2H), 0,26-0,37 (m, 2H).

Ví dụ 13



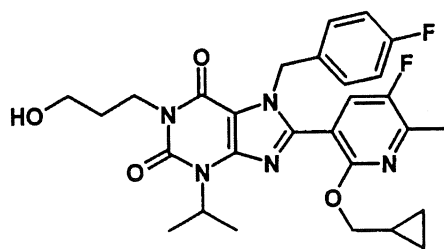
Ví dụ 13 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 7.10.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 504

HPLC: RT = 0,80 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,7, 7,5 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,06 -1,30 (m, 1H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,29-0,37 (m, 2H).

Ví dụ 14



14

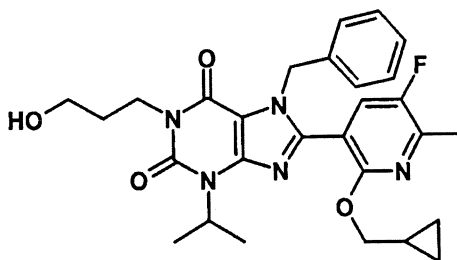
Ví dụ 14 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.4.

MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 541

HPLC: RT = 0,83 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90-3,96 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 2H), 2,43 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13-1,23 (m, 1H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,26-0,31 (m, 2H).

Ví dụ 15



15

Ví dụ 15 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.1.

MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 522/523

HPLC: RT = 0,83 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 6,90-6,98 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,34-4,51 (m, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,36 -3,49 (m, 2H), 2,42 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,14-1,28 (m, 1H), 0,48-0,53 (m, 2H), 0,27-0,33 (m, 2H).

Ví dụ 16

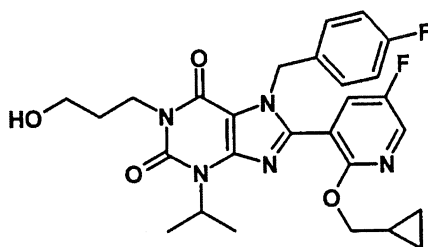
Ví dụ 16 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.2.

MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 509

HPLC: RT = 0,77 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,8 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 2,1, 7,4 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,1 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,13-1,24 (m, 1H), 0,46-0,53 (m, 2H), 0,26-0,34 (m, 2H).

Ví dụ 17



17

Ví dụ 17 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.3.

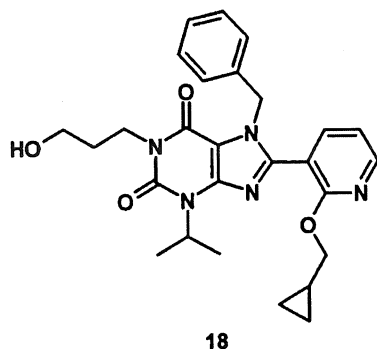
MS (ESI $^{+}$): (M + H) $^{+}$ 527

HPLC: RT = 0,77 phút, Phương pháp G

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H),

1,67-1,76 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,12-1,25 (m, 1H), 0,46-0,53 (m, 2H), 0,25- 0,31 (m, 2H).

Ví dụ 18



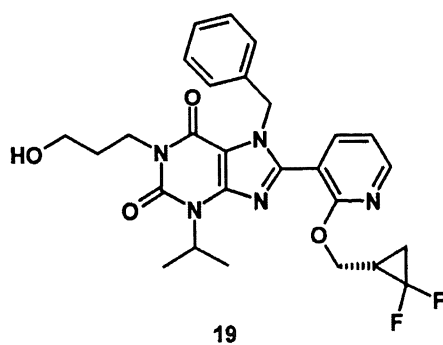
Ví dụ 18 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.5.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 490,5

HPLC: RT = 0,73 phút, Phương pháp D

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,33 (dd, $J = 1,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,8, 7,3$ Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 4,9, 7,3$ Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,10 (spt, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 7,10$ Hz, 2H), 3,94 (br t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,45 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,12-1,27 (m, 1H), 0,46-0,54 (m, 2H), 0,31 (q, $J = 4,7$ Hz, 2H).

Ví dụ 19



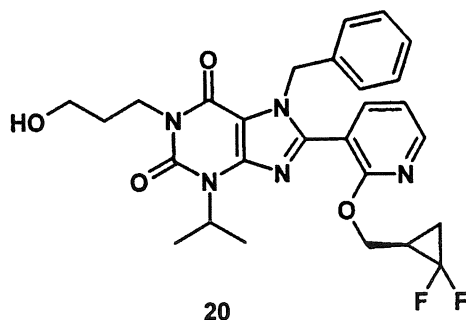
Ví dụ 19 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.6.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 526

HPLC: RT = 0,99 phút, Phương pháp F

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,36 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,13-7,23 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 2,0, 7,4 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,41-1,49 (m, 1H).

Ví dụ 20



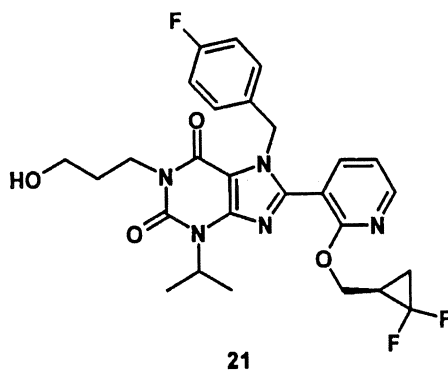
Ví dụ 20 được chuẩn bị theo cách tương tự với ví dụ 6 bằng cách sử dụng trung gian 11.7.

MS (ESI $^+$): (M + H) $^+$ 527

HPLC: RT = 0,95 phút, Phương pháp F

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,36 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,13-7,23 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 2,0, 7,4 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47- 4,54 (m, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,41-1,49 (m, 1H).

Ví dụ 21



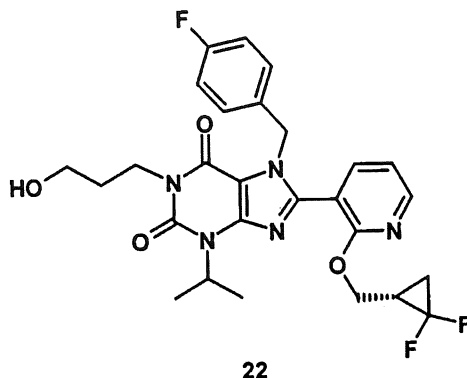
Ví dụ 21 thu được bằng cách tách chirus của chất trung gian 12.1 (170 mg, 0,313 mmol) (Phương pháp E) và là chất đồng hóa rửa giải trước đó. Hóa học lập thể tuyệt đối không được biết và được chỉ định một cách tùy tiện. Các đồng phân đối xứng khác được biểu diễn bằng ví dụ 22.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 544

RT = 3,110 phút, Phương pháp: E

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,37 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 7,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,30-1,60 (m, 1H).

Ví dụ 22



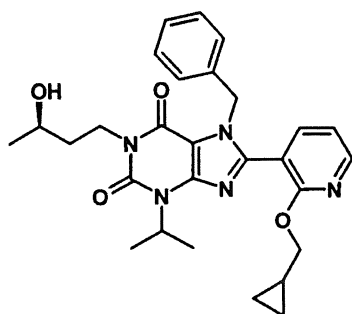
Ví dụ 22 thu được bằng cách tách chirus của chất trung gian 12.1 (170 mg, 0,313 mmol) (Phương pháp E) và là chất đồng hóa rửa giải sau này. Hóa học lập thể tuyệt đối không được biết và được chỉ định một cách tùy tiện. Các đồng phân đối xứng khác được đại diện bởi ví dụ 21.

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 544

RT = 3,467 phút, Phương pháp E

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,37 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 7,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,30-1,60 (m, 1H).

Ví dụ 23



23

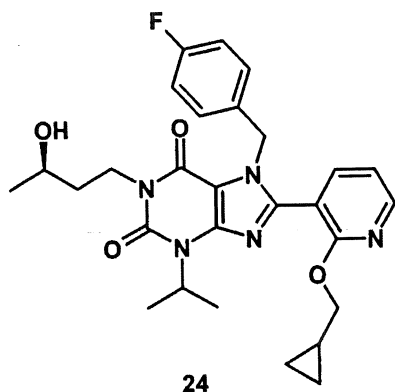
Đề hỗn hợp trung gian 5,17 (60,0 mg, 0,139 mmol) trong DMF (1,50 mL) được thêm K_2CO_3 (38,0 mg, 0,278 mmol). Sau đó, chất trung gian 13,1 (37,0 mg, 0,125 mmol) hòa tan trong DMF (1,50 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở $110^\circ C$ trong 3 giờ và 20 phút. Hỗn hợp được làm lạnh rt, H_2O được thêm vào và chiết xuất hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O , sấy khô, lọc, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký (59,4 mg, 85%).

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 504

HPLC: RT = 0,75 phút, Phương pháp G

1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,33 (dd, J = 2,0, 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 5,0, 7,4 Hz, 1 H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4, 6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3, 82-3,90 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,17-1,28 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,46-0,56 (m, 2H), 0,27-0,37 (m, 2H).

Ví dụ 24



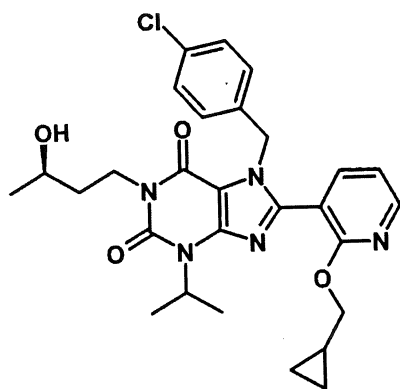
Đề hỗn hợp trung gian 5,18 (60,0 mg, 0,125 mmol) trong DMF (1,50 mL) được thêm K_2CO_3 (37,0 mg, 0,267 mmol). Sau đó, chất trung gian 13,1 (36,0 mg, 0,147 mmol) hòa tan trong DMF (1,50 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 3 giờ và 40 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, H_2O được thêm vào và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O , sấy khô, lọc, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký (58,7 mg, 84%).

MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 522

HPLC: RT = 0,76 phút, Phương pháp G

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8,34 (dd, J = 2,0, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,01-7,12 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,09 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 -4,06 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,16-1,28 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,45-0,55 (m, 2H), 0,25-0,36 (m, 2H).

Ví dụ 25



25

Đề hỗn hợp trung gian 5,6 (75,0 mg, 0,161 mmol) trong DMF (1,50 mL) được thêm K_2CO_3 (44,0 mg, 0,222 mmol). Sau đó, chất trung gian 13,1 (43,0 mg, 0,177 mmol) hòa tan trong DMF (1,50 mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở $110^\circ C$ trong 2 giờ và 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, H_2O được thêm vào và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O , sấy khô, lọc, cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng phép sắc ký (60,3 mg, 70%).

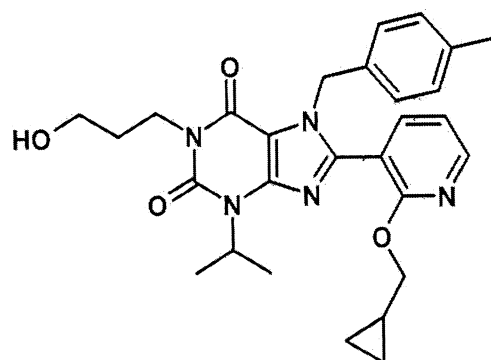
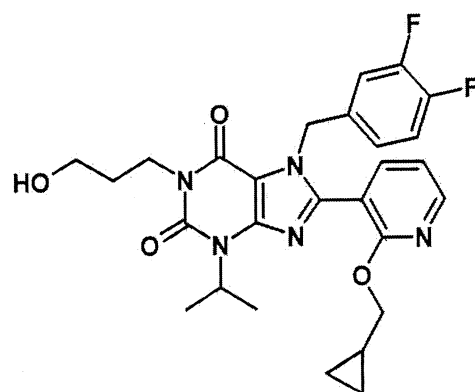
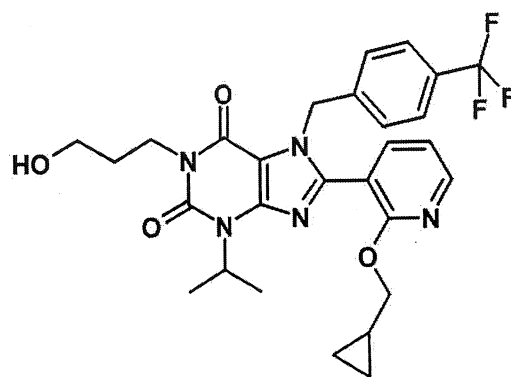
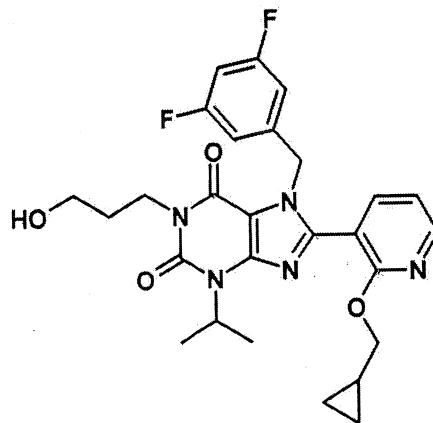
MS (ESI⁺): (M + H)⁺ 538

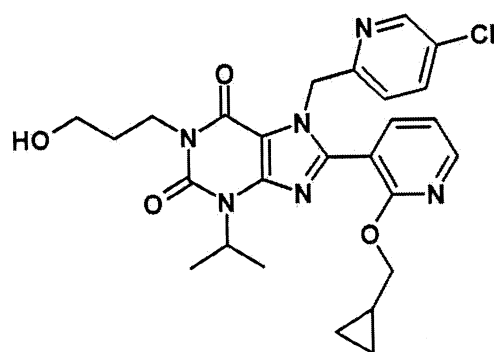
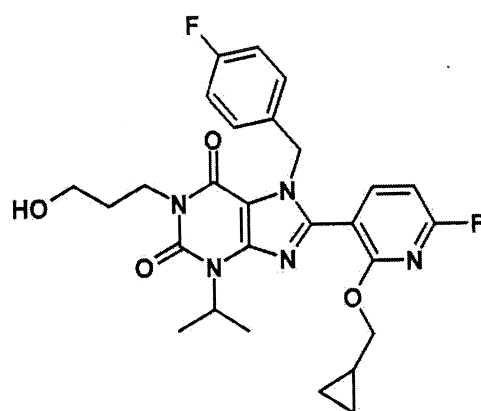
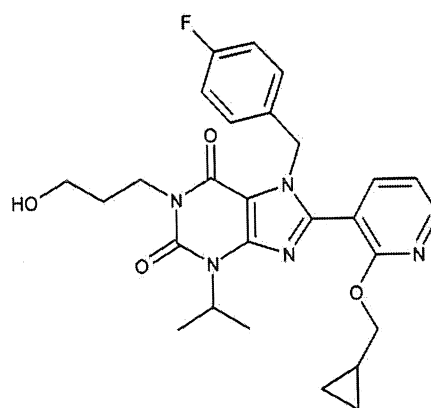
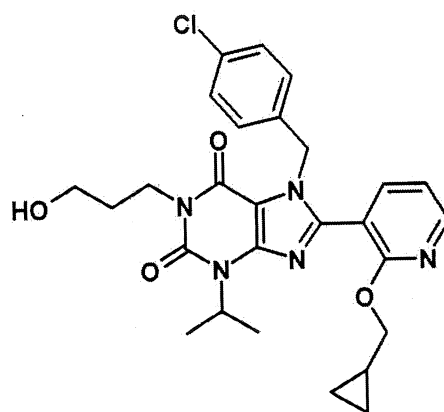
HPLC: RT = 0,80 phút, Phương pháp G

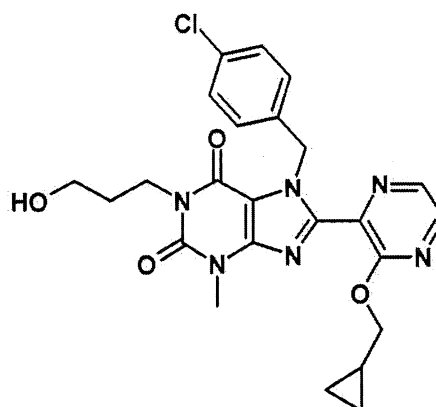
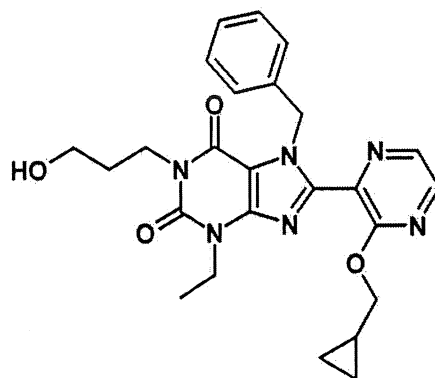
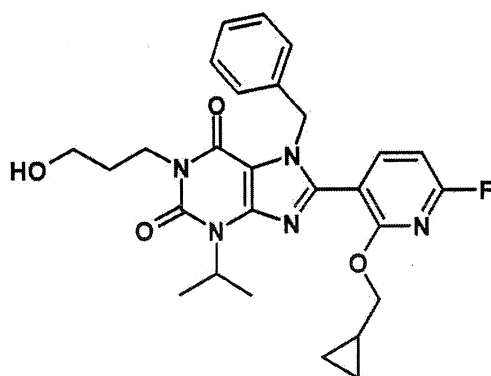
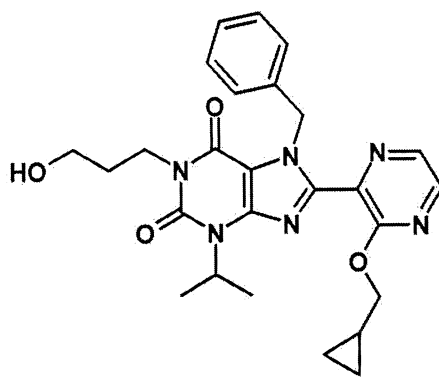
1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,34 (dd, J = 2,0, 4,94 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 5,0, 7,4 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,10 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,48-0,53 (m, 2H), 0,27-0,31 (m, 2H).

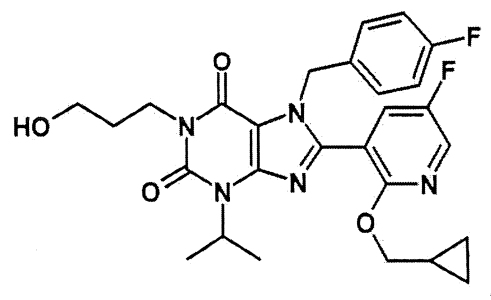
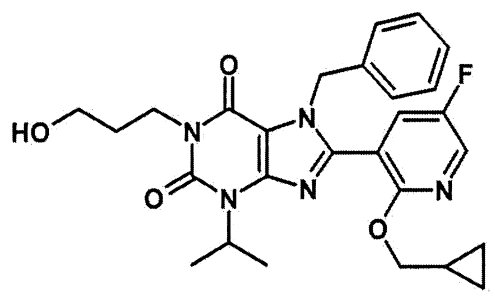
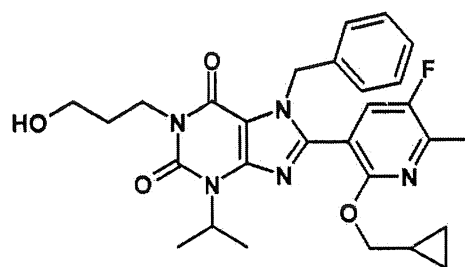
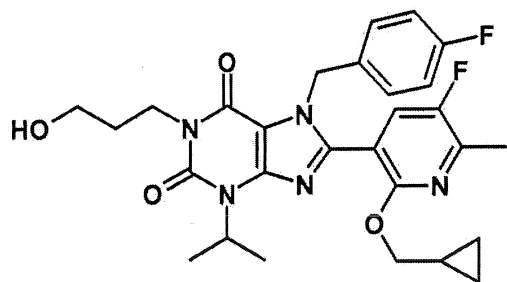
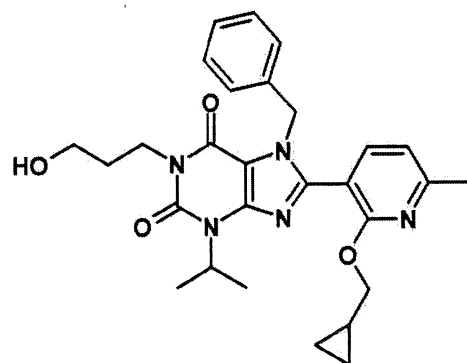
YÊU CẦU BẢO HỘ

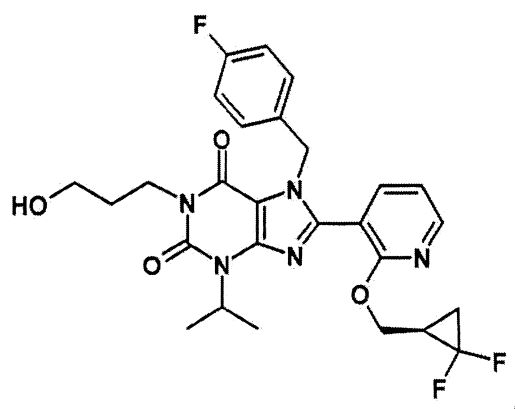
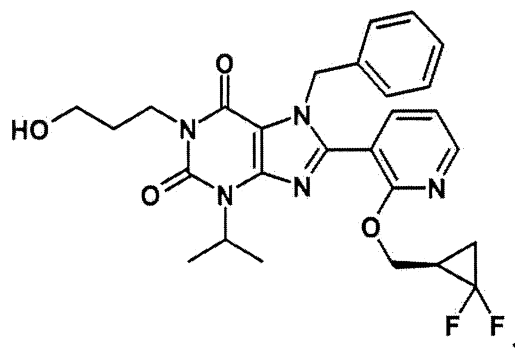
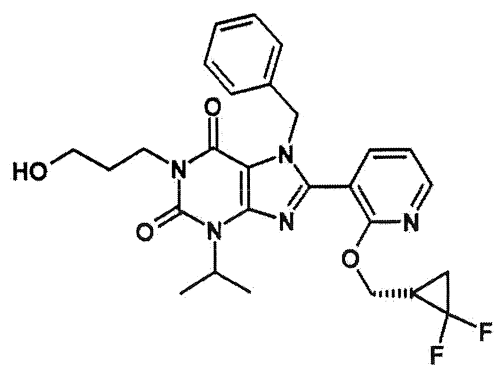
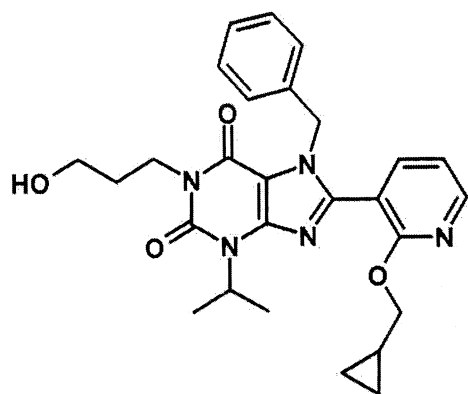
1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

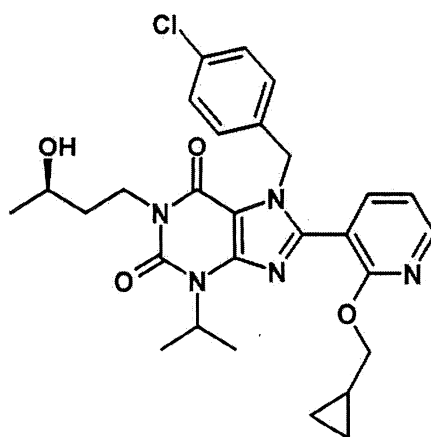
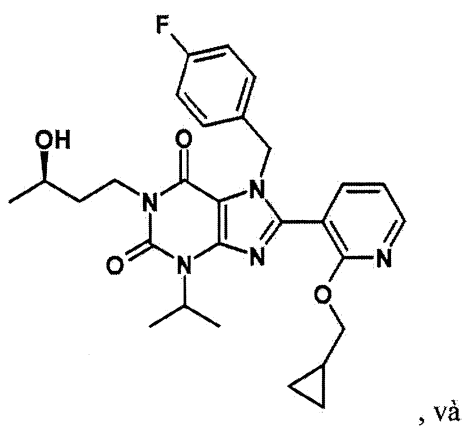
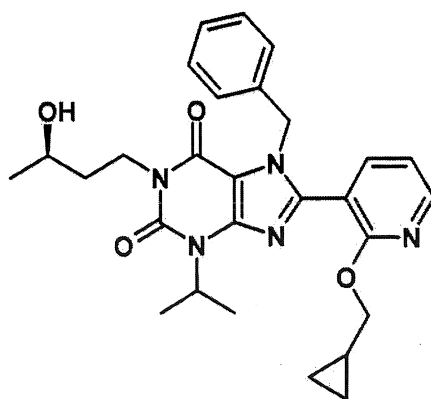




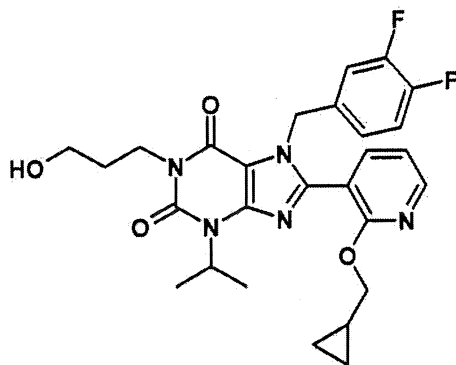




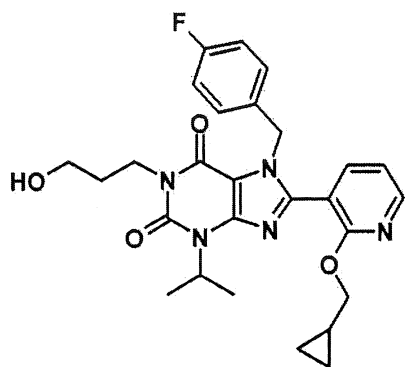




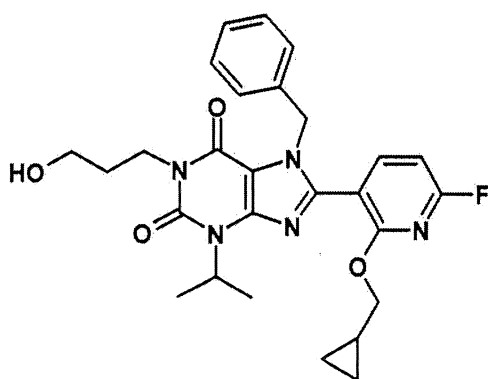
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



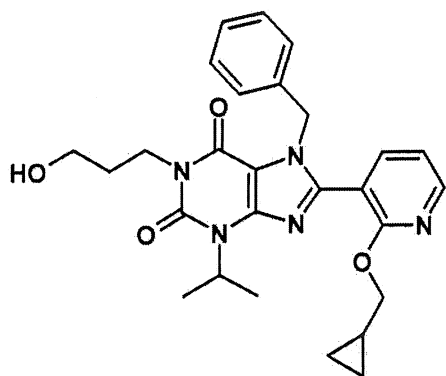
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



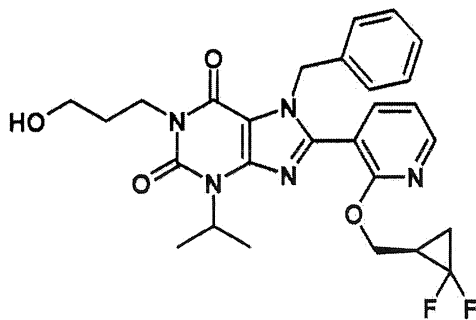
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



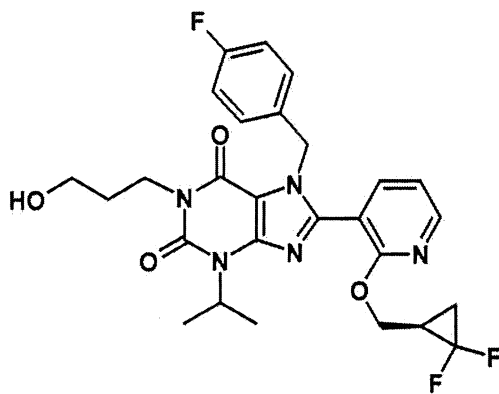
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



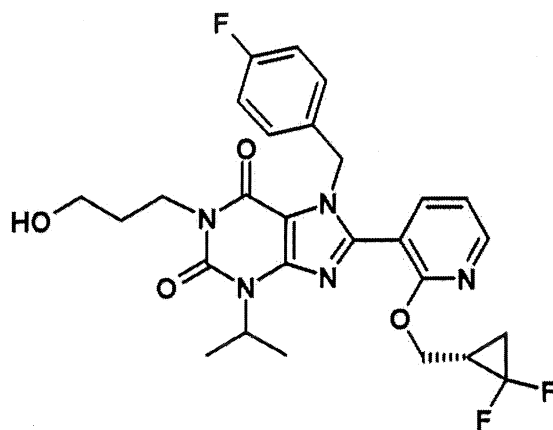
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm:



9. Muối được dùng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên.

10. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối được dùng theo điểm 9.