



(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)



1-0042322

C07D 401/14; A61K 31/4365; A61K (13) B

31/4427; A61K 31/4709; A61K 31/497;

(51)<sup>2020.01</sup> C07D 495/04; C07D 417/14; C07D  
471/04; C07D 491/048; A61K 31/4355;  
A61P 35/00

(21) 1-2020-07115

(22) 14/01/2014

(62) 1-2015-02935

(86) PCT/US2014/011486 14/01/2014

(87) WO2014/113388 24/07/2014

(30) 61/752,897 15/01/2013 US; 61/790,952 15/03/2013 US; 61/859,118 26/07/2013 US

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/06/2021 399

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America

(72) XUE, Chu-Biao (US); LI, Yun-Long (US); FENG, Hao (CN); PAN, Jun (US);

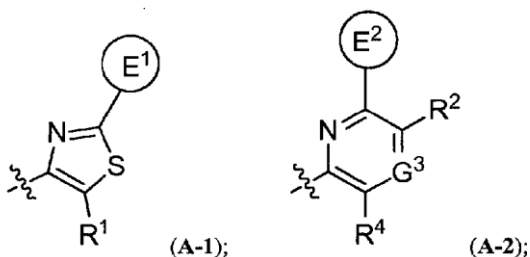
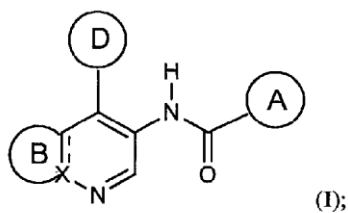
WANG, Anlai (CN); ZHANG, Ke (US); YAO, Wenqing (US); ZHANG, Fenglei  
(CN); ZHUO, Jincong (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) THUỐC CHỨA CHẤT ỨC CHẾ PIM VÀ TỔ HỢP GỒM CHẤT ỨC CHẾ PIM VÀ  
TÁC NHÂN CHỐNG UNG THƯ

(21) 1-2020-07115

(57) Sáng chế đề xuất các chất dẫn xuất của thiazol và pyridin carboxamit có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó: X là C hoặc N; A, B, và D là các nhân, và liên kết – thể hiện liên kết đã được chuẩn hóa trong nhân thơm chứa cả N và X, mà chúng chính thức được thể hiện bằng liên kết C=C trong đó X là C và liên kết đơn khi X là N; nhân A có công thức (A-1) hoặc (A-2); trong đó E1 và E2 là các nhân. Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa chất ức chế Pim và tổ hợp gồm chất ức chế Pim và tác nhân chống ung thư.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này liên quan đến các dược chất hữu dụng. Bản mô tả này đề cập đến các hợp chất mới cũng như các dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất ức chế hoạt tính của các Pim kinaza và do đó hữu dụng trong việc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của các Pim kinaza bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư và các bệnh khác.

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

Các protein kinaza điều tiết nhiều quá trình sinh học khác nhau bao gồm quá trình sinh trưởng của tế bào, sống sót, biệt hóa, tạo cơ quan, phát triển hình dạng, tạo mạch mới, sửa chữa mô, và phục hồi, trong số các quá trình khác. Các protein kinaza còn đóng vai trò chuyên biệt ở vật chủ mắc các bệnh ở người kể cả bệnh ung thư. Ba thành viên của nhóm Pim kinaza, là một ví dụ về nhóm protein kinaza, ban đầu được xác định là vị trí đích gắn ưu tiên của virus Moloney gây bệnh bạch cầu ở mẫu chuột mắc bệnh ung thư. Mặc dù chỉ có hoạt tính gây bệnh ung thư vừa phải nhưng có thể đo được, chúng có thể làm cho các gen gây bệnh ung thư có tiềm năng tiền tăng sinh và tiền sống sót, ví dụ, làm giảm đáng kể mức sinh u bạch huyết ở con chuột nhất chuyển gen Myc hoặc con chuột nhất chuyển gen Bcl2. Mikkers et al., Nature Genet., 2002, 32, 153-159; Shinto et al., Oncogene, 1995, 11, 1729-35.

Ba serin/threonin kinaza không thụ thể Pim1, Pim2 và Pim3 điều tiết sự tăng sinh và sự sống sót của tế bào bằng cách tác động đến sự phiên mã gen và dịch mã protein. Zippo, et al., Nature Cell Biol., 2007, 9, 932-44; Schatz, et al., J. Exp. Med., 2011, 208, 1799-1807. Trái với nhiều protein kinaza khác mà cần hoạt hóa bằng cách phosphoryl hóa, các Pim kinaza được hoạt hóa theo cách cơ định và các thành viên của nhóm có cơ chất đích và chức năng sinh học chồng lấn, với các khác biệt giữa thành viên của nhóm một phần do mức độ phân bố mô của chúng ở mô. Sự biểu hiện của các Pim kinaza được là do các xytokin và các yếu tố sinh trưởng gây ra. Trong số các xytokin hoạt hóa sự biểu hiện của Pim kinaza có các xytokin mà phát tín hiệu thông qua chu trình JAK/STAT. Các Pim kinaza hoạt động song song với chu trình

PI3K/Akt, và chúng có chung vài đích phosphoryl hóa (ví dụ, pBAD, p4EBP1). Do đó, các chất ức chế của các Pim kinaza có thể khiến một số cách thức có tiềm năng xảy ra bao gồm các chất ức chế của chu trình JAK hoặc chu trình PI3K/Akt.

Sự biểu hiện quá mức của các Pim kinaza được phát hiện ở nhiều bệnh ung thư huyết học và bệnh ung thư rắn. Hiện tượng biểu hiện quá mức của các thành viên khác nhau của nhóm đã được lưu ý ở chứng đa u tủy, AML, bệnh ung thư tế bào tủy và bệnh ung thư tế bào gan. Claudio et al., *Blood* 2002, 100, 2175-86; Amson et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., *Blood*, 2003, 101, 3164-73; Li et al., *Canc. Res.*, 2006, 66, 6741-7; Fujii et al., *Int. J. Canc.*, 2005, 114, 209-18. Hiện tượng biểu hiện quá mức Pim1 liên quan đến tiên lượng bệnh kém ở u bạch huyết tế bào lớp bao, bệnh ung thư thực quản và bệnh ung thư đầu và cổ. Hsi et al., *Leuk. Lymph.*, 2008, 49, 2081-90; Liu et al., *J. Surg. Oncol.*, 2010, 102, 683-88; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36. Hiện tượng biểu hiện quá mức Pim2 liên quan đến tiến trình lâm sàng xâm chiếm ở phân nhóm bệnh nhân DLBCL. Gomez-Abad et al., *Blood*, 2011, 118, 5517-27. Hiện tượng biểu hiện quá mức thường được thấy khi Myc được biểu hiện quá mức và các Pim kinaza có thể truyền tính kháng tác nhân hóa trị liệu thông thường và chiếu xạ. Chen et al., *Blood*, 2009, 114, 4150-57; Isaac et al., *Drug Resis. Updates*, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., *Cancer Lett.*, 2012, 319, 214; Peltola et al., *Neoplasia*, 2009, 11, 629-36.

Như vậy, các dữ liệu này cho thấy rằng việc ức chế các Pim kinaza sẽ là hữu dụng để tạo ra lợi ích trong việc điều trị bệnh ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Dữ liệu từ con chuột nhất thiểu hụt một hoặc nhiều thành viên của nhóm Pim kinaza cho rằng liên chất ức chế Pim sẽ có biên dạng độc tính ưa chuộng. Con chuột nhất thiểu đã xử lý di truyền ba lần để không biểu hiện có thể sống được, nhưng hơi nhỏ hơn các con thông thường cùng lứa với chúng. Mikkers et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 6104-15. Vì các Pim kinaza còn liên quan đến nhiều loại đáp ứng miễn dịch và đáp ứng viêm và các dấu hiệu chỉ báo này đòi các dược chất có ít tác dụng phụ hơn, các chất ức chế Pim kinaza được mong đợi là có thể dùng được để điều trị các bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột kết (Shen et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57, 1822-31), chứng dị ứng lạc (Wang et al., *J. All. Clin. Immunol.*, 2012, 130, 932-44), bệnh xơ cứng rải rác và bệnh luput (Davis et al., "Small Molecule Dual Antagonist Pim 1 and 3



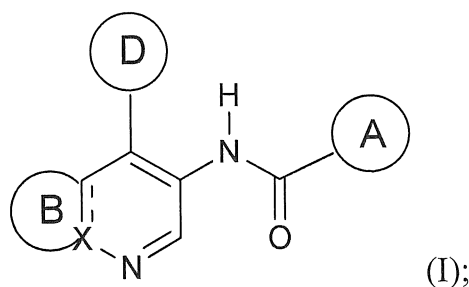
Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Research in Multiple Sclerosis", 26<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13-16 October 2010, Gothenburg, Sweden, Poster P436; Robinson et al., J. Immunol., 2012, 188, 119.9) và bệnh viêm đa khớp dạng thấp (Yang et al., Immunol. 2010, 131, 174-182), và các rối loạn miễn dịch học và các rối loạn do bệnh viêm khác.

Do đó, các Pim kinaza đã được xác định là đích hữu dụng cho việc phát triển thuốc. Swords et al., Curr. Drug Targets, 2011, 12(14), 2059-66; Merkel et al., Exp. Opin. Investig. Drugs, 2012, 21, 425-38; Morwick et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2010, 20(2), 193-212.

Do đó, cần đến các hợp chất mới mà ức chế Pim kinaza. Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này bộc lộ các chất ức chế mới của các Pim kinaza mà là hữu dụng để điều trị các bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều Pim kinaza, ví dụ, bệnh ung thư và các bệnh khác.

#### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, trong số nhiều đối tượng, hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng của nó; trong đó các biến được xác định dưới đây.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án được thể hiện trong phần mô tả chi tiết dưới đây. Các dấu hiệu, đối tượng, và các ưu điểm khác sẽ trở nên rõ ràng khi tham khảo bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

## Mô tả chi tiết sáng chế

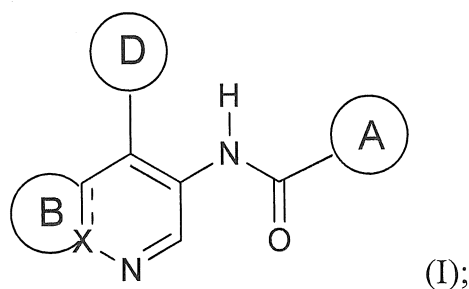
Đối với các thuật ngữ "ví dụ" và "như", và các biến thể ngữ pháp tương đương của chúng, thuật ngữ "và không giới hạn" được hiểu là được tuân theo trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Các dạng số ít "một" "một cái", và "một chiếc" được dùng trong bản mô tả này bao gồm cả số nhiều trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Thuật ngữ "khoảng" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là "khoảng chừng" (ví dụ, cộng hoặc trừ khoảng chừng 10% trị số đã nêu).

### I. Các hợp chất

Sáng chế đề xuất, trong số nhiều đối tượng, hợp chất có công thức (I):



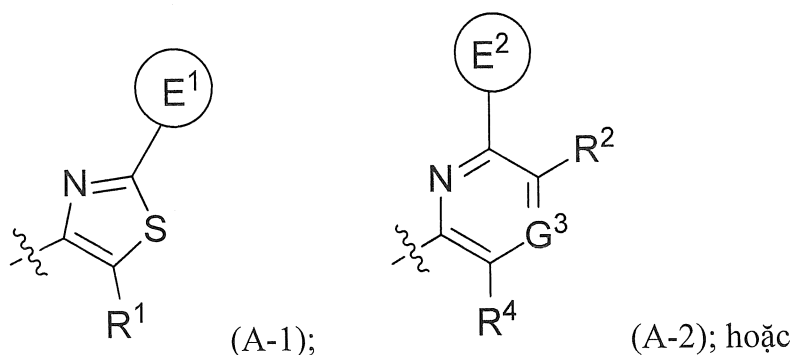
hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là C hoặc N;

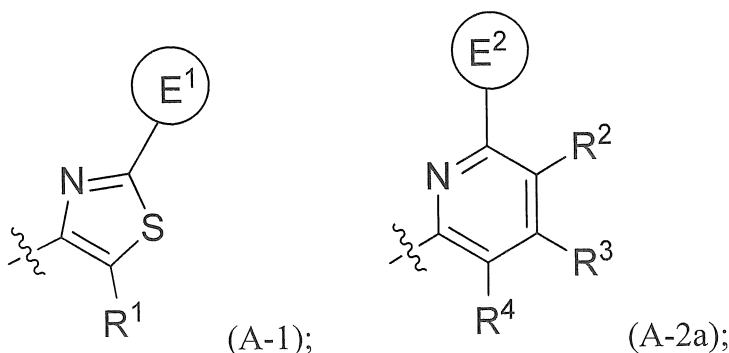
A, B và D là các nhân;

liên kết  $\equiv$  thể hiện liên kết đã được chuẩn tắc hóa trong nhân thơm chứa cả N và X, mà trước đây được thể hiện bởi liên kết C=C, trong đó X là C và liên kết đơn nếu X là N;

nhân A có công thức (A-1) hoặc (A-2):



nhân A có công thức (A-1) hoặc (A-2a):



trong đó  $E^1$  và  $E^2$  là các nhân;

nhân B là vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ hoặc dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ, mỗi vòng được thế bằng  $n$  phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^B$ , trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

nhân D là nhóm  $C_{3-7}$  xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm được thế bằng  $k$  phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^D$ , trong đó  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

nhân  $E^1$  được chọn từ  $C_{3-7}$  xycloalkyl,  $C_{6-10}$  aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ ;

nhân  $E^2$  được chọn từ  $C_{3-7}$  xycloalkyl,  $C_{6-10}$  aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ ;

$R^1$  được chọn từ H, F và  $NH_2$ ;

$R^2$  được chọn từ H, halo và CN;

$R^3$  được chọn từ H, halo và CN;

$R^4$  được chọn từ H, F và  $NH_2$ ;

mỗi nhóm  $R^B$  độc lập được chọn từ  $Cy^B$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$  và oxo; trong đó

từng phần tử thế  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên của  $R^B$  tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $Cy^B$ , halo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  và  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$

mỗi nhóm  $R^D$  độc lập được chọn từ  $Cy^D$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$  và oxo; trong đó từng phần tử thế  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên của  $R^D$  tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $Cy^D$ , halo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  và  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

mỗi nhóm  $R^E$  độc lập được chọn từ  $Cy^E$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ ,  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$  và oxo; trong đó từng nhóm  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl, và  $C_{2-6}$  alkynyl nêu trên của  $R^E$  tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $Cy^E$ , halo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$Cy^B$ ,  $Cy^D$  và  $Cy^E$  độc lập được chọn từ  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{3-10}$  xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ

halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, trong đó từng phần tử thể C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu trên của nhóm Cy<sup>B</sup>, Cy<sup>D</sup> hoặc Cy<sup>E</sup> tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

mỗi nhóm R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>d3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> và R<sup>d4</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl hoặc (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl, trong đó C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-10</sub> xycloalkyl-C<sub>1-4</sub> alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C<sub>1-4</sub> alkyl nêu trên tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> và S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

hoặc R<sup>c1</sup> và R<sup>d1</sup> bất kỳ đã được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C<sub>6-10</sub> aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>,

$\text{OC(O)R}^{b5}$ ,  $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)R}^{b5}$ ,  $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$  và  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ , trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  
 $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl và heteroaryl có 5  
 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn  
 từ halo,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $\text{OR}^{a5}$ ,  $\text{SR}^{a5}$ ,  $\text{C(O)R}^{b5}$ ,  
 $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{OC(O)R}^{b5}$ ,  $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$ ,  
 $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{S(O)R}^{b5}$ ,  $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$  và  
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ;

hoặc  $\text{R}^{c2}$  và  $\text{R}^{d2}$  bất kỳ đã được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với  
 nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh  
 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-7}$   
 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl, và heteroaryl có 5 hoặc 6  
 cạnh,  $\text{C}_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $\text{OR}^{a5}$ ,  $\text{SR}^{a5}$ ,  $\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  
 $\text{OC(O)R}^{b5}$ ,  $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)R}^{b5}$ ,  $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$  và  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ , trong đó  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  
 $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl và heteroaryl có 5  
 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn  
 từ halo,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  haloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $\text{OR}^{a5}$ ,  $\text{SR}^{a5}$ ,  $\text{C(O)R}^{b5}$ ,  
 $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{OC(O)R}^{b5}$ ,  $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}$ -  
 $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)R}^{b5}$ ,  
 $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$  và  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ;

hoặc  $\text{R}^{c3}$  và  $\text{R}^{d3}$  bất kỳ đã được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với  
 nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh  
 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-7}$   
 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh,  $\text{C}_{6-10}$  aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6  
 cạnh,  $\text{C}_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $\text{OR}^{a5}$ ,  $\text{SR}^{a5}$ ,  $\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  
 $\text{OC(O)R}^{b5}$ ,  $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  
 $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$ ,  $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,  $\text{S(O)R}^{b5}$ ,  $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ ,

$S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

hoặc  $R^{c4}$  và  $R^{d4}$  bất kỳ đã được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,  $C_{1-6}$  haloalkyl, halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , trong đó  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-7}$  xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh,  $C_{6-10}$  aryl, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  xyanoalkyl, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  và  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

mỗi nhóm  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  và  $R^{d5}$  độc lập được chọn từ H,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{2-4}$  alkenyl và  $C_{2-4}$  alkynyl, trong đó  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{2-4}$  alkenyl, và  $C_{2-4}$  alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  alkylthio,  $C_{1-4}$  alkylamino, đi( $C_{1-4}$  alkyl)amino,  $C_{1-4}$  haloalkyl, và  $C_{1-4}$  haloalkoxy;

hoặc  $R^{c5}$  và  $R^{d5}$  bất kỳ đã được gắn vào cùng một nguyên tử N, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN,

amino, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> alkylthio, C<sub>1-4</sub> alkylamino, di(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino, C<sub>1-4</sub> haloalkyl và C<sub>1-4</sub> haloalkoxy; và

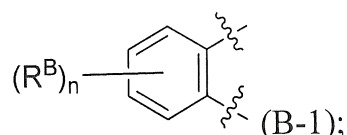
mỗi nhóm R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup>, R<sup>e4</sup> và R<sup>e5</sup> độc lập được chọn từ H, C<sub>1-4</sub> alkyl và CN.

Theo một số phương án, X là C.

Theo một số phương án, X là N.

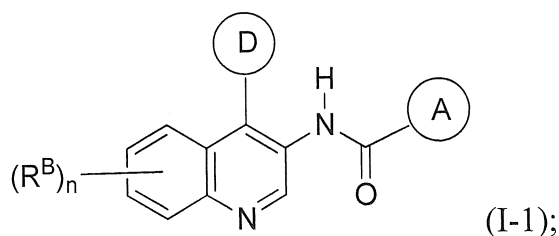
Theo một số phương án, nhân B là vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B là nhân benzo đã được ngưng tụ có công thức (B-1):



trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-1) sau:



trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, n bằng 0.

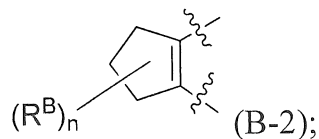
Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, nhân B là nhân xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B là vòng cacbon có 5 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B có công thức (B-2):



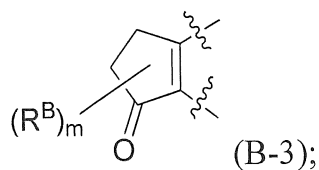


trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, nhân B có công thức (B-3):

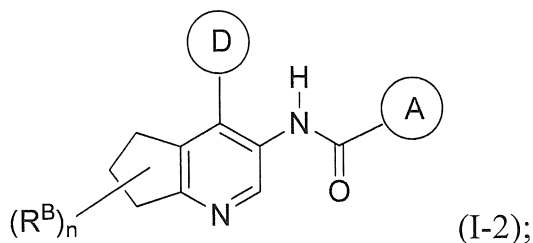


trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, m bằng 0.

Theo một số phương án, m bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có công thức (I-2):

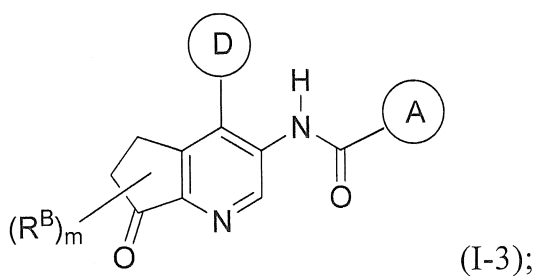


trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có công thức (I-3):



trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, m bằng 0.

Theo một số phương án, m bằng 1.

Theo một số phương án, nhân B là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B là nhân heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh đã được ngưng tụ, tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B là nhân heterocycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

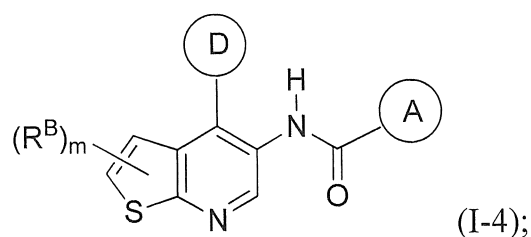
Theo một số phương án, nhân B là dị vòng có 5 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B là heteroaryl đã được ngưng tụ có 5 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B là heterocycloalkyl 5 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B được chọn từ thieno, pyrolo, dihydrofuro và pyrazolo, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-4):

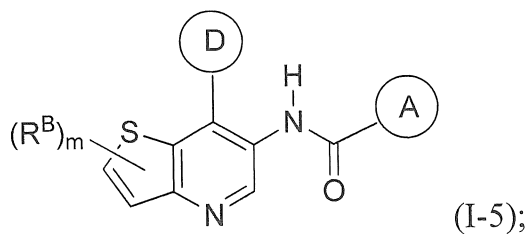


trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, m bằng 0.

Theo một số phương án, m bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-5):

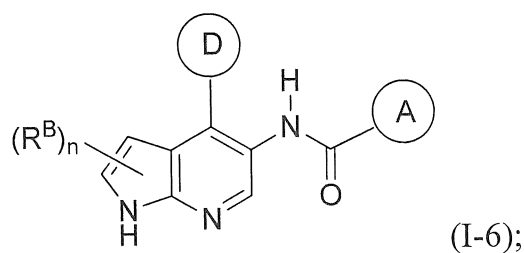


trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, m bằng 0.

Theo một số phương án, m bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-6):

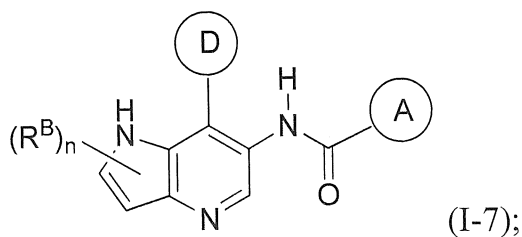


trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và R<sup>B</sup> có thể được thế trên nguyên tử nitơ của nhân B.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-7):

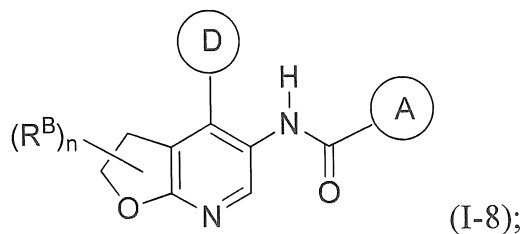


trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và R<sup>B</sup> có thể được thế trên nguyên tử nitơ của nhân B.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-8):

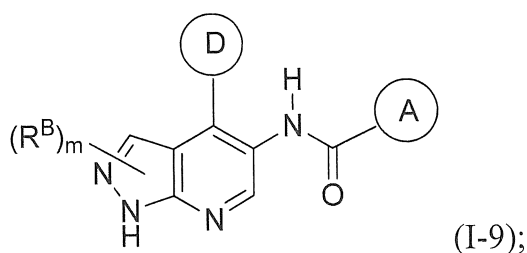


trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể có công thức (I-9):



trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2, và R<sup>B</sup> có thể được thế trên nguyên tử nitơ của nhân B.

Theo một số phương án, m bằng 0.

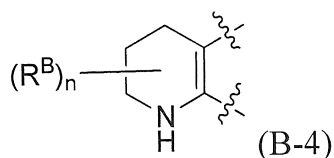
Theo một số phương án, m bằng 1.

Theo một số phương án, nhân B là dị vòng 6 cạnh đã được ngưng tụ, mỗi nhân tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B là heteroaryl đã được ngưng tụ có 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B là heterocycloalkyl 6 cạnh đã được ngưng tụ tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ R<sup>B</sup>.

Theo một số phương án, nhân B có công thức (B-4):

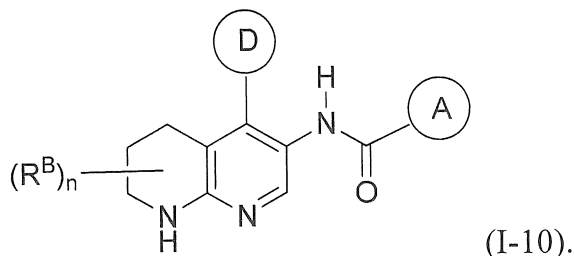


trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3 và R<sup>B</sup> có thể được thế trên nguyên tử nitơ của nhân B.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, hợp chất này có công thức (I-10):



trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3 và  $R^B$  có thể được thế trên nguyên tử nitơ của nhân B.

Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^B$  độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a1}$  và oxo.

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^B$  độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a1}$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^B$  độc lập được chọn từ CN, OH, metoxy và oxo.

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^B$  độc lập được chọn từ CN, OH và metoxy.

Theo một số phương án, nhân B không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ  $R^B$ .

Theo một số phương án, nhân B không được thế.

Theo một số phương án, nhân D là nhóm  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^D$ .

Theo một số phương án, nhân D là nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^D$ .

Theo một số phương án, nhân D là nhóm heteroxycloalkyl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^D$ .

Theo một số phương án, nhân D là nhân pyrrolidin, piperidin hoặc azepan tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^D$ .

Theo một số phương án, nhân D là nhân piperidin tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ  $R^D$ .

Theo một số phương án, nguyên tử nitơ của nhân D tạo liên kết với phần còn lại của phân tử.

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^D$  độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ , và  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^D$  độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl,  $OR^{a2}$ , và  $NR^{c2}R^{d2}$ .

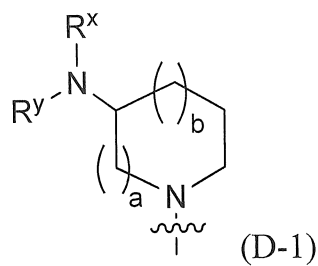
Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^D$  độc lập được chọn từ metyl, OH, và  $NH_2$ .

Theo một số phương án, nhân D là nhân piperidin-1-yl được thể ở vị trí 3 bởi nhóm amin. Nhân D có thể, ví dụ, là 3-aminopiperidin-1-yl, 3-amino-4-hydroxypiperidinyl hoặc 3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidinyl.

Theo một số phương án, cấu hình của nguyên tử cacbon ở vị trí 3 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D là (*S*) nếu nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D có mức độ ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog cao hơn nguyên tử cacbon ở vị trí 4 và (*R*) nếu nguyên tử cacbon ở vị trí 4 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D có mức độ ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog cao hơn nguyên tử cacbon ở vị trí 4. Nhân D có thể, ví dụ, là (*3S*)-aminopiperidin-1-yl, (*3R,4R*)-3-amino-4-hydroxypiperidinyl, (*3R,4S*)-3-amino-4-hydroxypiperidinyl, (*3R,4R,5R*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidinyl, (*3R,4R,5S*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidinyl, (*3R,4S,5R*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidinyl hoặc (*3R,4S,5S*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidinyl.

Theo một số phương án, cấu hình của nguyên tử cacbon ở vị trí 3 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D là (*R*) nếu nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D có mức độ ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog cao hơn nguyên tử cacbon ở vị trí 4 và (*S*) nếu nguyên tử cacbon ở vị trí 4 của nhân piperidin-1-yl tạo ra nhân D có mức độ ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog cao hơn nguyên tử cacbon ở vị trí 4. Ví dụ, nhân D có thể là (*3R*)-aminopiperidin-1-yl, (*3S,4S*)-3-amino-4-hydroxypiperidinyl, (*3S,4R*)-3-amino-4-hydroxypiperidinyl, (*3S,4R,5R*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidinyl, (*3S,4R,5S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidinyl, (*3S,4S,5R*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidinyl hoặc (*3S,4S,5S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidinyl.

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-1) dưới đây:



trong đó:

$R^x$  là H,  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $OC(=O)C_{1-6}$  alkyl;

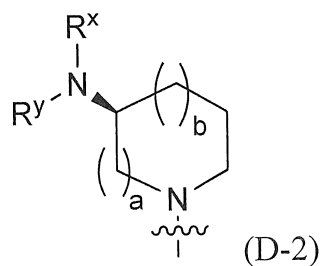
$R^y$  là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl;

a bằng 1 hoặc 2;

b bằng 0, 1 hoặc 2; và

tổng của a và b bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức sau (D-2):



trong đó  $R^x$ ,  $R^y$ , a và b là như đã được xác định đối với công thức (D-1).

Theo một số phương án, trong đó nhân D là nhóm có công thức (D-1) hoặc (D-2), thì  $R^x$  là H.

Theo một số phương án, trong đó nhân D là nhóm có công thức (D-1) hoặc (D-2), thì  $R^y$  là H.

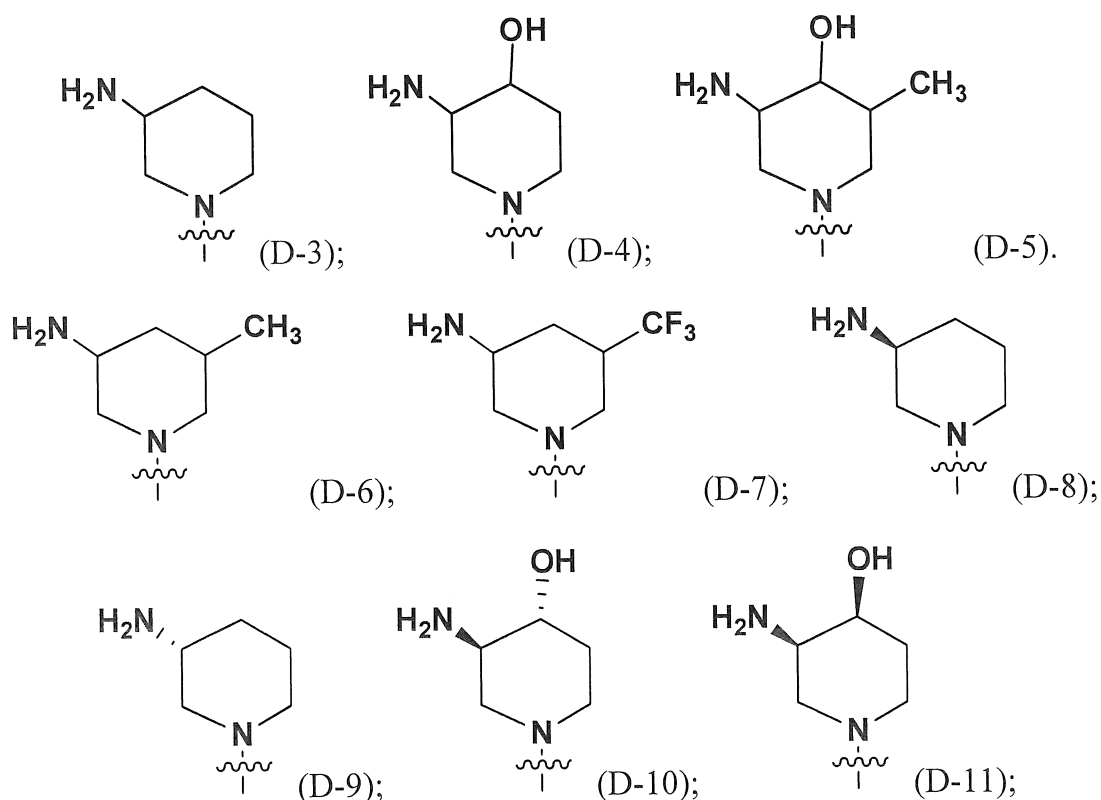
Theo một số phương án, trong đó nhân D là nhóm có công thức (D-1) hoặc (D-2), bằng 1.

Theo một số phương án, trong đó nhân D là nhóm có công thức (D-1) hoặc (D-2), b bằng 1.

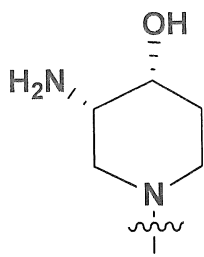
Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-2), trong đó  $R^x$  là H,  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $OC(=O)C_{1-6}$  alkyl;  $R^y$  là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl; a bằng 1 hoặc 2; b bằng 0, 1 hoặc 2; tổng của a và b bằng 1, 2 hoặc 3; và nhân D tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl, OH và  $C_{1-6}$  alkoxy.

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-2), trong đó:  $R^x$  là H,  $C_{1-6}$  alkyl;  $R^y$  là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl; a bằng 1; b bằng 1; và nhân D tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể độc lập được chọn từ  $C_{1-6}$  alkyl, OH và  $C_{1-6}$  alkoxy.

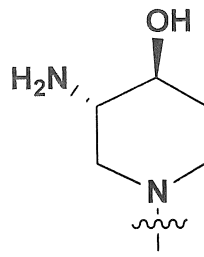
Theo một số phương án, nhân D là nhóm được chọn từ công thức (D-3) đến (D-19):



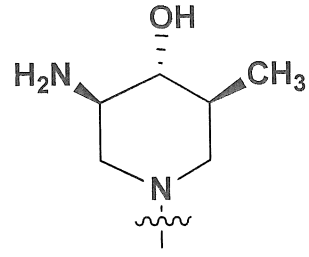




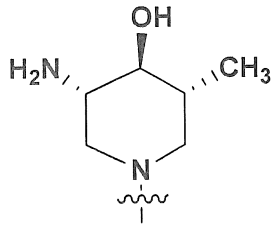
(D-12);



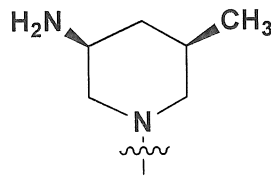
(D-13);



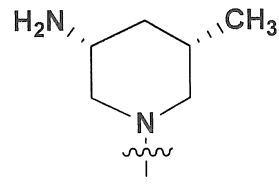
(D-14);



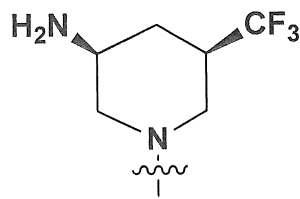
(D-15);



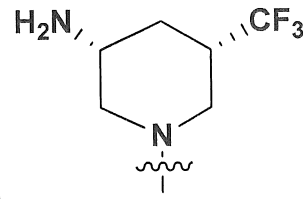
(D-16);



(D-17);

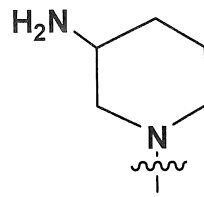


(D-18);



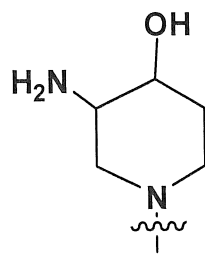
(D-19).

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-3):



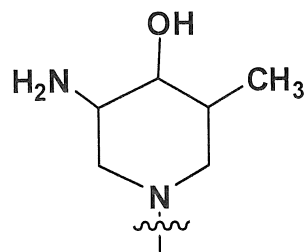
(D-3).

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-4):



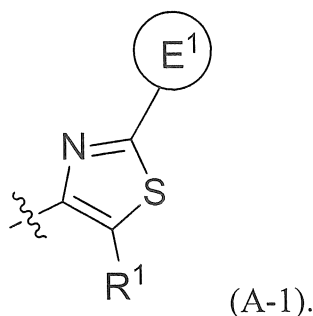
(D-4).

Theo một số phương án, nhân D là nhóm có công thức (D-5):



(D-5).

Theo một số phương án, nhân A có công thức (A-1):



Theo một số phương án,  $R^1$  được chọn từ H và  $NH_2$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là  $C_{6-10}$  aryl, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là phenyl mà được thế hai lần ở vị trí 2 và vị trí 6 bằng phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^E$  độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^E$  độc lập được chọn từ halo.

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6.

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là 2,6-điflorophenyl.

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6 và được thế tiếp bằng một phần tử thế bổ sung, tốt hơn là ở vị trí 4.

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6 (ví dụ, 2,4-điflo-được thế) và được thế tiếp bằng một phần tử thế bổ sung (ví dụ, ở vị trí 4), trong đó phần tử thế bổ sung, ví dụ, được chọn trong số  $C_{1-6}$  alkoxy,  $C_{1-6}$  metansulfanyl,  $C_{1-6}$  metansulfinyl,  $C_{1-6}$  metansulfonyl,  $C_{1-6}$

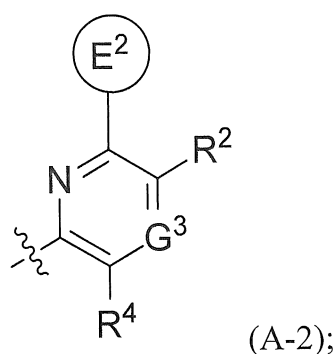
alkoxy- $C_{1-6}$  alkylenyl, hydroxy- $C_{1-6}$  alkylen, hoặc tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy, ví dụ, metoxy, etoxy, metansulfonyl, metansulfonyl, metansulfonyl, hoặc metoxymetyl, hoặc 2-hydroxypropan-2-yl.

Theo một số phương án, nhân  $E^1$  là 2,6-điflorophenyl, 2,6-điflo-4-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl, 2,6-điflo-4-metansulfanylphenyl, 2,6-điflo-4-metansulfinylphenyl, 2,6-điflo-4-metansulfonylphenyl, 2,6-điflo-3-metoxypheyl, 2,6-điflo-4-metoxypheyl, 2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl, hoặc 2,6-điflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl.

Theo một số phương án,  $G^3$  là  $CR^3$ .

Theo một số phương án,  $G^3$  là N.

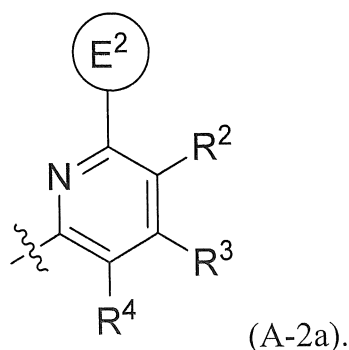
Theo một số phương án, nhân A có công thức (A-2):



Theo một số phương án,  $G^3$  là  $CR^3$ .

Theo một số phương án,  $G^3$  là N.

Theo một số phương án, nhân A có công thức (A-2):



Theo một số phương án,  $R^2$  là H hoặc halogen.

Theo một số phương án,  $R^2$  là F.

Theo một số phương án,  $R^3$  là H.

Theo một số phương án,  $R^4$  được chọn từ H và  $NH_2$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là  $C_{6-10}$  aryl, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là phenyl mà được thế hai lần ở vị trí 2 và vị trí 6 bằng phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mà tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3, phần tử thế độc lập được chọn từ  $R^E$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^E$  độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  haloalkyl, CN,  $OR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$ , và  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ .

Theo một số phương án, mỗi nhóm  $R^E$  độc lập được chọn từ halo.

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6.

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là 2,6-điflorophenyl.

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6 và được thế tiếp bằng một phần tử thế bổ sung, tốt hơn là ở vị trí 4.

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là phenyl mà được thế hai lần bằng nguyên tử halogen ở vị trí 2 và vị trí 6 (ví dụ, 2,4-điflo-được thế) và được thế tiếp bằng một phần tử thế bổ sung (ví dụ, ở vị trí 4), trong đó phần tử thế bổ sung, ví dụ, được chọn trong số  $C_{1-6}$  alkoxy,  $C_{1-6}$  metansulfanyl,  $C_{1-6}$  metansulfinyl,  $C_{1-6}$  metansulfonyl,  $C_{1-6}$  alkoxy- $C_{1-6}$  alkylenyl, hydroxy- $C_{1-6}$  alkylen, hoặc tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy, ví dụ, metoxy, etoxy, metan sulfonyl, metansulfonyl, metansulfonyl, hoặc metoxymetyl, hoặc 2-hydroxypropan-2-yl.

Theo một số phương án, nhân  $E^2$  là 2,6-điflorophenyl, 2,6-điflo-4-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl, 2,6-điflo-4-metansulfanylphenyl, 2,6-điflo-4-metansulfinylphenyl,

2,6-điflo-4-metansulfonylphenyl, 2,6-điflo-3-metoxyphephenyl, 2,6-điflo-4-metoxyphephenyl, 2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl, hoặc 2,6-điflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl.

Theo một số phương án,  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  và  $R^{d3}$  độc lập là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl.

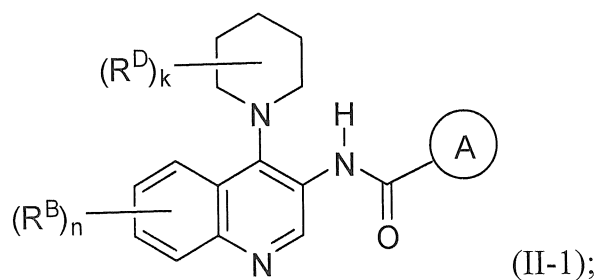
Theo một số phương án,  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  và  $R^{d4}$  độc lập là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl.

Theo một số phương án,  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  và  $R^{d5}$  độc lập là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl.

Theo một số phương án,  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{e4}$  và  $R^{e5}$  độc lập là H hoặc  $C_{1-6}$  alkyl.

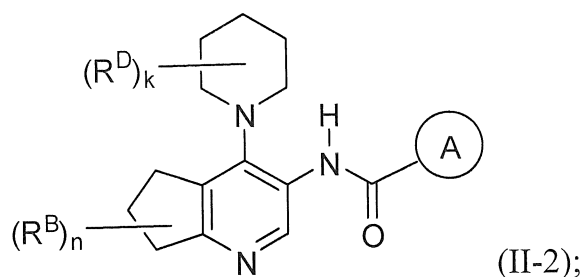
Theo một số phương án, từng gốc  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{e4}$  và  $R^{e5}$  là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-1) dưới đây:



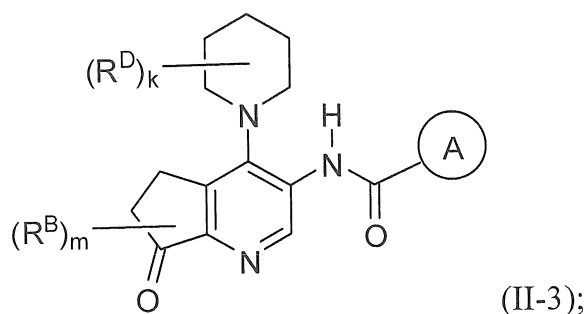
trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3; k bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân A là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-2) dưới đây:



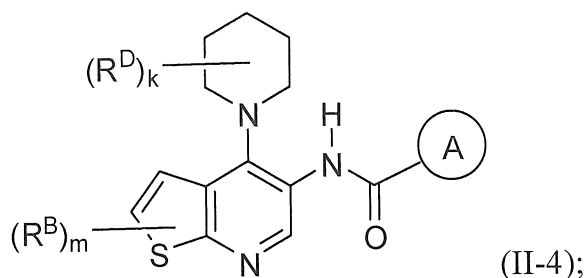
trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và k bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân A là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-3) dưới đây:



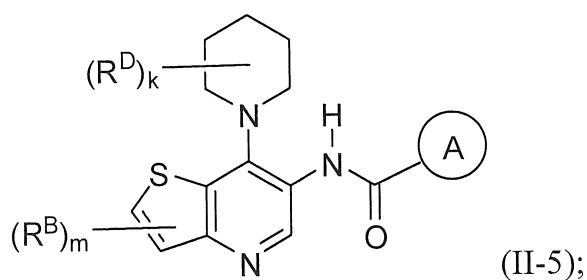
trong đó m bằng 0 hoặc 1; và k bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân A là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-4) dưới đây:



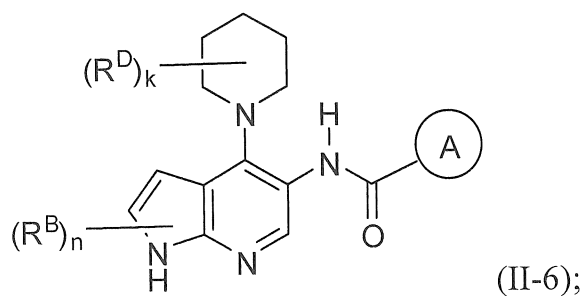
trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2; và k bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân A là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-5) dưới đây:



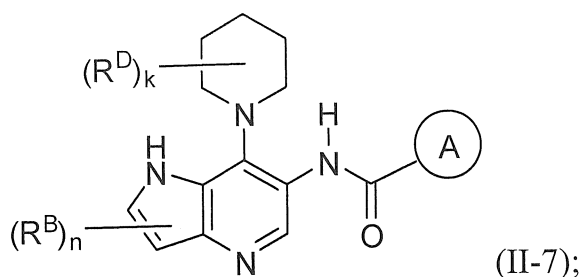
trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2; và k bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân A là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-6) dưới đây:



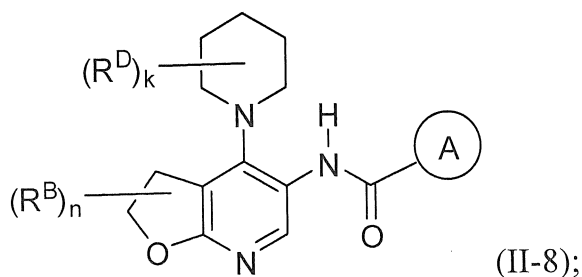
trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân  $A$  là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-7) dưới đây:



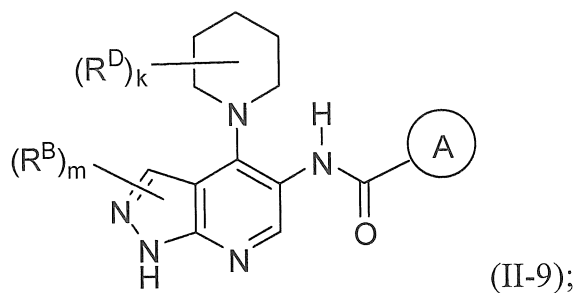
trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân  $A$  là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-8) dưới đây:



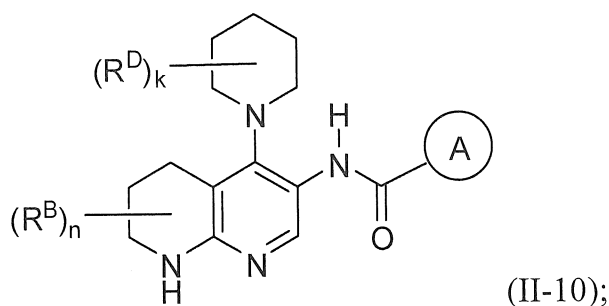
trong đó  $m$  bằng 0, 1, hoặc 2; và  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân  $A$  là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-9) dưới đây:



trong đó  $m$  bằng 0, 1, hoặc 2; và  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân  $A$  là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-10) dưới đây:



trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và  $k$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, và  $R^B$ ,  $R^D$  và nhân  $A$  là như được xác định trên đây đối với các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể được chọn từ các hợp chất sau:

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{7-[3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;



*N*-{7-[3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-metoxi-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-xyano-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-7-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{7-[3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-[4-(3-amino-3-methylpiperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit; và

*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta-  
[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-  
*b*]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-  
carboxamit

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-  
xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-  
carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta-  
[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-  
carboxamit

*N*-{4-[3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-  
dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-  
carboxamit

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-  
*b*]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-  
carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta-  
[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-  
2-carboxamit

3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-  
dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

*N*-{4-[3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclo-  
penta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-  
carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-  
(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-  
*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxiphyenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit; và

5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit.

Theo một số phương án, hợp chất này có thể được chọn từ các hợp chất sau:

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-metoxi-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-metoxi-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-metoxi-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-xyano-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-xyano-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-cyano-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-7-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-7-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-7-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;



5-amino-*N*-{4-[(3*S*,4*S*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,4*R*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{7-[(3*R*,4*R*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{7-[(3*R*,4*S*)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-[4-((3*R*)-3-amino-3-metylpiperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

5-amino-*N*-[4-((3*S*)-3-amino-3-metylpiperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]-pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(methylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(methylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(methylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]-pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metypiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metypiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metypiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;



*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit;

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit;  
và

5-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit.

Cần phải hiểu thêm rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án (trong khi các phương án được dự định kết hợp như được thể hiện ở nhiều dạng phụ thuộc). Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp. Do đó, dự tính rằng các dấu hiệu đã được mô tả là các phương án về các hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp trong tổ hợp thích hợp bất kỳ.

Trong bản mô tả này, một số dấu hiệu nhất định của các hợp chất được bộc lộ thành nhóm hoặc trong các khoảng. Các tác giả sáng chế dự định rằng bản mô tả này bao gồm từng tập hợp con thành viên của các nhóm này và các khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ " $C_{1-6}$  alkyl" đặc biệt nhằm để bộc lộ riêng (không giới hạn) metyl, etyl,  $C_3$  alkyl,  $C_4$  alkyl,  $C_5$  alkyl, và  $C_6$  alkyl.

Thuật ngữ "có *n* cạnh", trong đó *n* là số nguyên, thường mô tả số lượng nguyên tử tạo thành nhân trong một gốc khi số lượng nguyên tử tạo thành nhân là *n*. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về nhân heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Trong bản mô tả này, các biến xác định các nhóm liên kết hóa trị hai được bộc lộ. Các tác giả sáng chế dự định rằng mỗi phần tử thể nối bao gồm cả dạng phần tử thể nối xuôi và nối ngược. Ví dụ,  $-NR(CR'R'')_n-$  bao gồm cả  $-NR(CR'R'')_n-$  và  $-(CR'R'')_nNR-$  và nhằm để bộc lộ riêng từng dạng. Nếu cấu trúc đòi hỏi nhóm liên kết, thì các biến Markush đã được liệt kê cho nhóm đó cần được hiểu là các nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc yêu cầu nhóm liên kết và định nghĩa nhóm Markush cho biến đó liệt kê "alkyl" hoặc "aryl" thì cần phải hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" lần lượt thể hiện nhóm alkylen hoặc nhóm arylen liên kết.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm bao gồm các nguyên tử chính thức thay thế hydro làm "phần tử thế" gắn vào nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có quy định cụ thể khác, được dùng để chỉ mức độ thế bất kỳ, ví dụ, thế một lần (mono), hai lần (đi), ba lần (tri), bốn lần (tetra) hoặc năm lần (penta), khi được phép thay thế. Các phần tử thế độc lập được chọn, và thay thế có thể ở vị trí bất kỳ mà tiếp cận được về mặt hóa học. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và thế bằng phần tử thế. Một phần tử thế hóa trị hai, ví dụ, oxo, có thể thế hai nguyên tử hydro.

Thuật ngữ " $C_{n-m}$ " biểu thị khoảng mà bao gồm cả các điểm cuối, trong đó  $n$  và  $m$  là số nguyên và biểu thị số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkyl", để chỉ nhóm alkyl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl tương ứng với alkan có một liên kết C-H được thế bằng điểm gắn của nhóm alkyl vào phần còn lại của hợp chất này. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm về mặt hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các thể tương đồng bậc cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều nối đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương ứng với alken có một liên kết C-H được thế bằng điểm gắn của nhóm alkenyl vào phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkenyl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6, từ 2 đến 4, hoặc từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều nối ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương ứng với alkyn có một liên kết C-H được thế bằng điểm gắn của nhóm alkyl vào phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkynyl" để chỉ nhóm alkynyl có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6, từ 2 đến 4, hoặc từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen", một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Nhóm alkylen tương ứng về mặt hình thức với alkan có hai liên kết C-H được thế bằng điểm gắn nhóm alkylen vào phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkylen" được dùng để chỉ nhóm alkylen có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etan-1,2-điyl, propan-1,3-điyl, propan-1,2-điyl, butan-1,4-điyl, butan-1,3-điyl, butan-1,2-điyl, 2-metyl-propan-1,3-điyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl là như được xác định trên đây. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  alkoxy" để chỉ nhóm alkoxy, nhóm alkyl mà có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), *t*-butoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ flo, clo, bromo và iodo.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ " $C_{n-m}$  haloalkyl" để chỉ nhóm alkyl  $C_{n-m}$  có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon, và từ ít nhất một đến  $\{2(n \text{ đến } m)+1\}$  nguyên tử halogen, mà chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là nguyên tử flo.

Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm haloalkyl làm ví dụ bao gồm  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$  và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức  $-\text{O-haloalkyl}$ , trong đó nhóm haloalkyl là như được xác định trên đây. Thuật ngữ " $\text{C}_{n-m}$  haloalkoxy" được dùng để chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl mà có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon. Ví dụ, các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy có từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino" được dùng để chỉ nhóm có công thức  $-\text{NH}_2$ .

Thuật ngữ "carbamyl" được dùng để chỉ nhóm có công thức  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

Thuật ngữ "carbonyl" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm  $-\text{C}(=\text{O})-$ , mà còn có thể được viết ở dạng  $\text{C}(\text{O})$ .

Thuật ngữ "carboxy" được dùng để chỉ nhóm có công thức  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Thuật ngữ "oxo" được dùng để chỉ oxy ở dạng phân tử thể hóa trị hai, tạo ra nhóm carbonyl, hoặc đã được gắn vào nguyên tử khác loại tạo ra nhóm sulfoxit hoặc nhóm sulfon, hoặc nhóm N-oxit.

Thuật ngữ "thơm" được dùng để chỉ vòng cacbon hoặc dị vòng có một hoặc nhiều các nhân không no ở nhiều vị trí có tính chất của vòng thơm (tức là có  $(4n + 2)$  điện tử  $\pi$  bị chuyển vị trí, trong đó  $n$  là số nguyên).

Thuật ngữ "aryl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon thơm, mà có thể là một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ). Thuật ngữ " $\text{C}_{n-m}$  aryl" được dùng để chỉ nhóm aryl có từ  $n$  đến  $m$  nguyên tử cacbon trên nhân. Các nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphthyl, anthraxenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 6 đến 15 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "thơm khác loại" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ một vòng hoặc nhiều vòng dị vòng thơm có ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Theo một số phương án, nhân heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nguyên tử N bất kỳ tạo ra nhân trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử trên nhân bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 nguyên tử trên nhân và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl là nhân có năm cạnh hoặc nhân heteroaryl có sáu cạnh. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, pyrol, pyrazol, azolyl, oxazol, thiazol, imidazol, furan, thiophen, quinolin, isoquinolin, indol, benzothiophen, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1,2-*b*]thiazol, imidazo[1,2-*b*]pyridazin, purin, furopyridin (ví dụ, furo[3,2-*b*]pyridin), thienopyridin (ví dụ, thieno[3,2-*b*]pyridin) hoặc nhóm tương tự.

Nhân heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên nhân, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên nhân độc lập được chọn từ N, O, và S. Các nhân heteroaryl năm cạnh làm ví dụ bao gồm thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl.

Nhân heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên nhân, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên nhân độc lập được chọn từ N, O, và S. Nhân heteroaryl sáu cạnh làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl và pyridazinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hệ nhân hydrocacbon không thơm, no, một vòng, hai vòng hoặc đa vòng, bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkenyl đã được đóng vòng. Thuật ngữ

"C<sub>n-m</sub> xycloalkyl" được dùng để chỉ xycloalkyl mà có từ n đến m nguyên tử cacbon trên cạnh của nhân. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ) các nhóm và các nhóm vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon tạo thành nhân (C<sub>3-7</sub>). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh trên nhân, từ 3 đến 5 cạnh trên nhân, hoặc 3 đến 4 cạnh trên nhân. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là một vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là nhóm C<sub>3-6</sub> xycloalkyl một vòng. Các nguyên tử cacbon tạo thành nhân của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm xycloalkylden. Ví dụ, các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, norbornyl, norpinyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa nhân thơm đã ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ tạo ra nhân bao gồm nguyên tử tạo ra nhân của nhân thơm đã được ngưng tụ.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhân hoặc hệ nhân không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen làm phần của cấu trúc nhân, mà có ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh oxy và phospho, và có từ 4 đến 10 cạnh trên nhân từ 4 đến 7 cạnh trên nhân hoặc 4 đến 6 cạnh trên nhân. Heteroxycloalkyl bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4, 5, 6, và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm một vòng hoặc hai vòng (ví dụ, có hai nhân đã được ngưng tụ hoặc đã được bắc cầu) các hệ nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Các nguyên tử cacbon tạo ra nhân và các nguyên tử khác loại của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(=O), S(=O), C(=S), hoặc S(=O)<sub>2</sub>, v.v.) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên

tử cacbon tạo ra nhân hoặc nguyên tử khác loại tạo ra nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi. Định nghĩa về heteroxycloalkyl còn bao gồm cả các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân heteroxycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, v.v.. Nhóm heteroxycloalkyl chứa nhân thơm đã ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ tạo ra nhân bao gồm nguyên tử tạo ra nhân của nhân thơm đã được ngưng tụ. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm azepan, azetidin, diazepan (ví dụ, 1,4-diazepan), dihydrobenzofuran, dihydrofuran, dihydropyran, piperazin, piperidin, pyrrolidin, pyran, morpholin, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolin, thiomorpholin, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "vòng cacbon" được dùng để chỉ nhóm aryl hoặc nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ "dị vòng" được dùng để chỉ nhóm heteroaryl hoặc nhóm heteroxycloalkyl.

Đôi lúc, định nghĩa hoặc các phương án đề cập đến các nhân cụ thể (ví dụ, nhân azetidin, nhân pyridin, v.v.). Trừ khi có quy định cụ thể khác, các nhân này có thể được gắn vào thành phần bất kỳ của nhân với điều kiện không vượt quá hóa trị của nguyên tử này. Ví dụ, nhân azetidin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của nhân, trong khi nhân azetidin-3-yl được gắn ở vị trí 3.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, được dự tính đến, trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được phân tách thành dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N và chất tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, và tất cả các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể



được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân đã được tách.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một phương pháp bao gồm việc kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng mà là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc axit camphorsulfonic quay quang khác nhau như axit  $\beta$ -camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của  $\alpha$ -metylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và dạng *R*, hoặc dạng đồng phân lập thể tinh khiết), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, *N*-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan và các chất tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*). Theo các phương án khác, các hợp chất có cấu hình (*S*). Ở các hợp chất có nhiều hơn một tâm không đối xứng, mỗi các tâm không đối xứng trong hợp chất này có thể độc lập là (*R*) hoặc (*S*), trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hữ biến. Các dạng hữ biến tạo ra đôi liên kết đơn với liên kết đôi bên cạnh cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hữ biến bao gồm các chất hữ biến dị biến proton mà chúng là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hữ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp enamín - imin, và các dạng vòng, trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ nhân dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hữ biến có

thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thể thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất hỗn biến và các đồng vị có cấu trúc đã được bộc lộ.

Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của nó, có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hydrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách. Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất theo sáng chế và các muối của chúng có thể ở các dạng khác nhau và có thể, ví dụ, ở dạng các solvat, kể cả các hydrat. Các hợp chất có thể là ở dạng rắn bất kỳ, như chất đa hình hoặc solvat, nên trừ khi có quy định rõ ràng khác, phần viện dẫn trong bản mô tả này đến các hợp chất và các muối của chúng cần phải được hiểu là bao hàm dạng rắn bất kỳ của hợp chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được phân tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu hợp chất theo sáng chế. Cơ bản được tách có thể bao gồm các dược phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi cơ sở ý kiến y học hợp lý, là thích hợp để dùng trong tiếp xúc với mô của người và động vật mà không quá mức độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" được dùng trong bản mô tả này, như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ của phản ứng, mà gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "các muối được dụng" được dùng để chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) được ưu tiên. Danh mục muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, và trong tài liệu: Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng N-oxit.

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac<sub>2</sub>O (axetic anhydrit); aq. (dung dịch nước); atm. (khí quyển); Boc (t-butoxycarbonyl); BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat); br (rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (vạch đôi kép); DCM (điclorometan); DIAD (N,N'-diisopropyl azodicarboxylat); DIC (N,N'-diisopropylcarbodiimide); DIPEA (N,N'-diisopropyletylamin); DMAP (4-dimethylaminopyridin); DMF (N,N-

dimethylformamit); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); Fmoc (9-florenylmetylmetyloxycarbonyl); g (gam); h (giờ); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng cao áp); Hz (hertz); *i*-Pr (isopropyl); *J* (hằng số liên hợp); K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (kali phosphat); LCMS (sắc ký lỏng – phép đo phổ khối); m (đa vạch); M (mol(phân tử gam)); *m*CPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); MgSO<sub>4</sub> (magie sulfat); min. (phút); ml (mililit); mmol (milimol); MS (phổ khối); N (đương lượng); NaHCO<sub>3</sub> (natri bicacbonat); NaOH (natri hydroxit); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (natri sulfat); Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (natri thiosulfat); *n*-Bu (*n*-butyl); *n*-BuLi (*n*-butyllithi); NH<sub>4</sub>Cl (amoni clorua); NH<sub>4</sub>OH (amoni hydroxit); nM (nanomol(phân tử gam)); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân phổ); Pd (paladi); pM (picomol(phân tử gam)); POCl<sub>3</sub> (phosphoryl clorua); PTFE (polytetrafloetylen); sắc ký lỏng cao áp pha đảo (RP-HPLC) (phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); tert (bậc ba); tt (vạch ba tam bội); *t*-Bu (*tert*-butyl); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); Tris (tris(hydroxymetyl)aminometan); µg (microgam); µl (microlit); µm (micromet); µM (micromol); % trọng lượng (phần trăm trọng lượng).

## II. Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp khả thi bất kỳ trong số nhiều quy trình, như các quy trình trong các sơ đồ dưới đây.

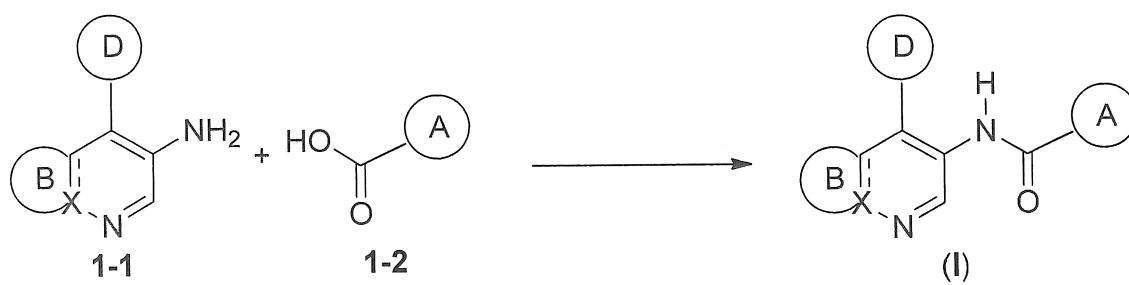
Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ đối với các nhóm khác nhau về mặt hóa học. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và chọn lọc các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Kocienski, *Protecting Group*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Group in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; và Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley, 2006).

Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ,  $^1\text{H}$  hoặc  $^{13}\text{C}$ ), phổ hồng ngoại, phép đo quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), phép đo phổ khối, hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

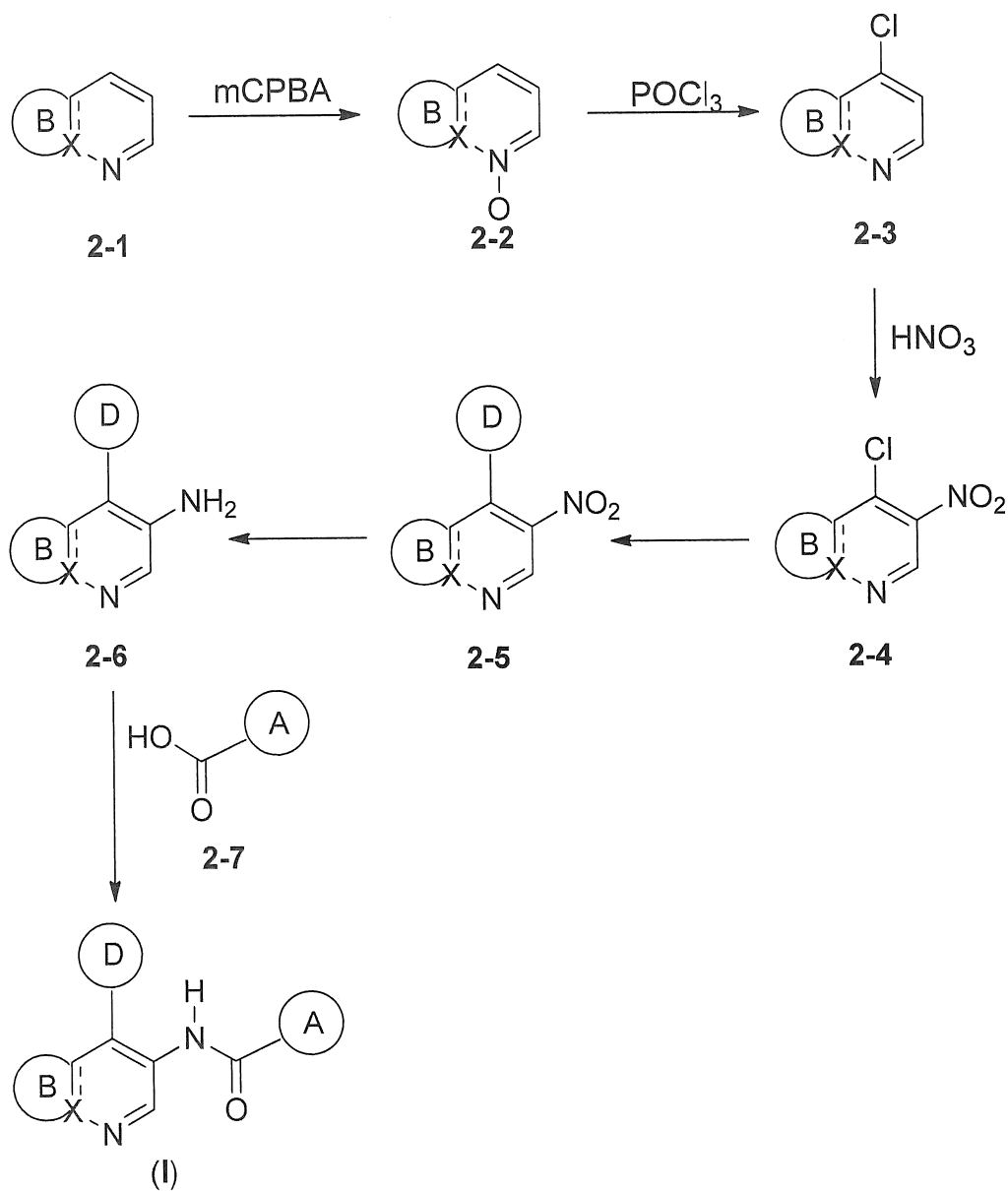
Các sơ đồ dưới đây thể hiện hướng dẫn chung liên quan đến việc điều chế các hợp chất theo sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các quy trình điều chế thể hiện trong các sơ đồ này có thể được cải biến hoặc được tối ưu hóa bằng cách sử dụng kiến thức thông thường trong lĩnh vực hóa hữu cơ để điều chế các hợp chất khác nhau theo sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách áp dụng quy trình như được minh họa trên Sơ đồ 1. Theo quy trình được thể hiện trên Sơ đồ 1, amin thiom thích hợp có công thức 1-1 được cho phản ứng với axit có công thức 1-2 trong các điều kiện thích hợp để tạo ra liên kết amit để tạo ra hợp chất có công thức (I). Tổ hợp thích hợp để tạo ra liên kết amit bao gồm, ví dụ, các phương pháp được áp dụng để tạo ra liên kết amit trong các peptit như đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Oxford University Press, 2002; và Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides* (International series of Monographs on Chemistry) (Oxford University Press, 1994). Ví dụ về tác nhân liên hợp thích hợp là HATU/DIPEA.



Sơ đồ 1

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách áp dụng quy trình như được minh họa trên Sơ đồ 2.



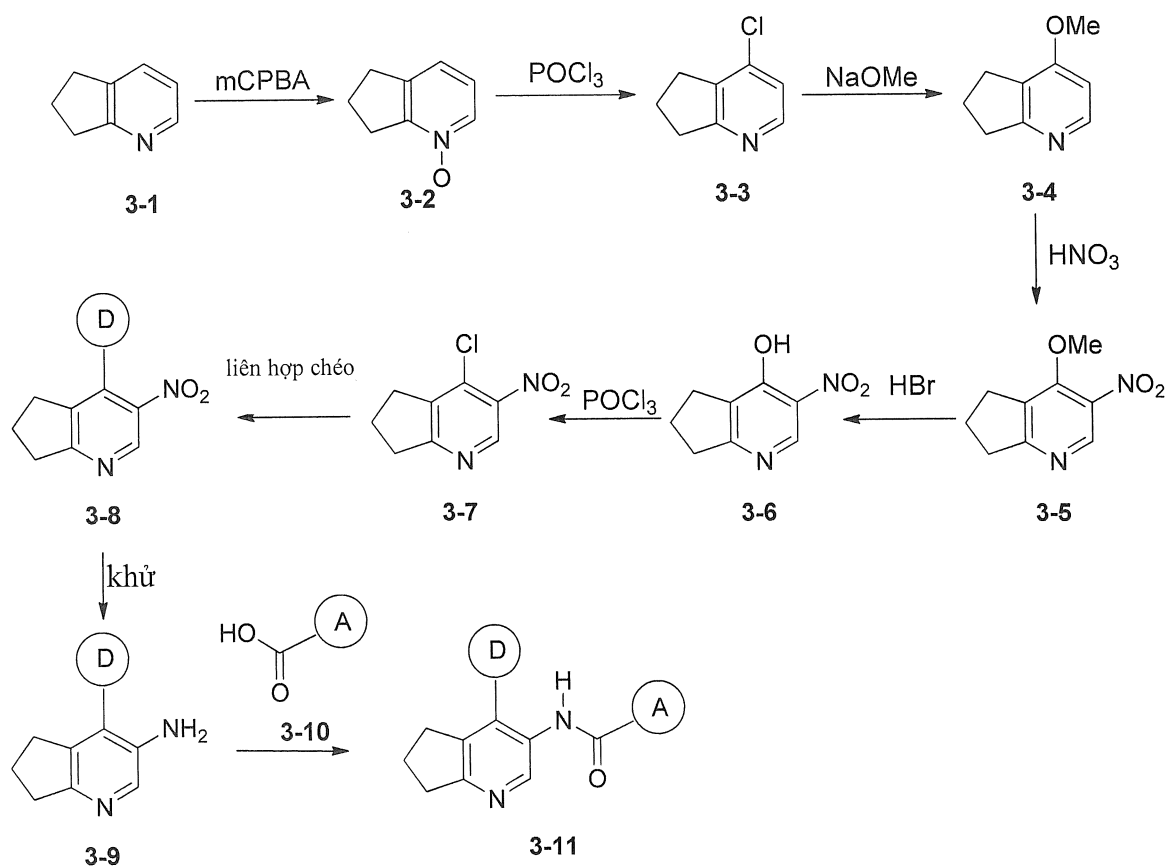
Sơ đồ 2

Theo quy trình được thể hiện trên Sơ đồ 2, hợp chất thơm ngưng tụ với nhân thơm thích hợp có công thức 2-1 có thể được oxy hóa để tạo ra N-oxit có công thức 2-2. Các ví dụ về thích hợp các tác nhân oxy hóa bao gồm peraxit như *m*CPBA. Sau đó, nhóm N-oxit có thể được sử dụng để hướng việc chức hóa vị trí 4 của nhân chứa N-oxit, ví dụ theo phản ứng với chất ưa điện tử thích hợp hoặc phản ứng với axit clorua hoặc hợp chất anhydrit thích hợp, xảy ra theo phản ứng ái nhân ban đầu của N-oxit với axit clorua hoặc anhydrit, tiếp theo là cộng ái nhân vào nhân thơm. Ví dụ về axit clorua hoặc anhydrit thích hợp là POCl<sub>3</sub> mà có thể phản ứng với N-oxit để đưa clo vào vị trí 4. Do đó, N-oxit có công thức 2-2 có thể được cho phản ứng với POCl<sub>3</sub> để tạo ra hợp chất đã được thế 4-clo có công thức 2-3. Phần tử thế 4-clo dẫn đến việc chức hóa để cho phép đưa nhân D vào hợp chất có công thức (I) theo cách hóa học liên hợp chéo thích hợp, ví dụ, thế ái nhân đối với các phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bởi clo hoặc kim loại thích hợp. Để đưa nhóm amin vào mà tạo ra liên kết amit có công thức (I), nhóm nitro có thể được đưa vào bằng cách nitrat hóa có ái lực với điện tử ở vị trí 3 và sau đó khử thành nhóm amin cần thiết. Do đó, hợp chất clo có công thức 2-4 có thể được cho phản ứng với tác nhân nitrat hóa thích hợp để tạo ra hợp chất nitro thơm có công thức 2-5. Các ví dụ về các tác nhân nitrat hóa thích hợp bao gồm axit nitric. Do nhóm nitro hoạt hóa clo ở vị trí 4 đối với các phản ứng liên hợp ái nhân, có thể là thuận tiện để đưa nhân D vào theo phản ứng của hợp chất 3-nitro-4-clo, đặc biệt nếu nhân D là dị vòng được nối qua nguyên tử nitơ. Do đó, phản ứng của hợp chất có công thức 2-4 với tiền chất thích hợp của nhân D có thể tạo ra hợp chất nitro có công thức 2-5. Nếu nhân D là dị vòng được nối qua nguyên tử nitơ, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách thế ái nhân với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ natri hydrua hoặc natri *t*-butoxit. Phản ứng còn có thể được thực hiện theo các phản ứng liên hợp chéo xúc tác bởi kim loại thích hợp như hóa học liên hợp chéo Buchwald-Hartwig. Nếu nhân D không được nối qua nitơ, các phản ứng liên hợp chéo thích hợp khác, ví dụ, các phản ứng liên hợp chéo Stille hoặc Suzuki. Trong các trường hợp khác, nhóm chức thích hợp như nitril có thể được đưa vào và sử dụng làm tiền chất để tổng hợp nhân D.

Nhóm nitro của hợp chất có công thức 2-5 có thể được khử thành nhóm amin bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp. Các ví dụ về tác nhân khử thích hợp bao gồm khí hydro, mà có thể được cho phản ứng với hợp chất nitro với sự có mặt của

chất xúc tác thích hợp, ví dụ, paladi, như paladi ở dạng paladi trên cacbon. Các tác nhân khử thích hợp còn bao gồm kim loại như sắt và kẽm. Do đó, việc khử hợp chất nitro có công thức 2-5 tạo ra hợp chất amin có công thức 2-6, mà sau đó có thể được đưa đến việc ngẫu hợp liên kết amit với axit thích hợp có công thức 2-7 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Việc áp dụng sơ đồ chung nêu trên để điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất có công thức (I) chứa nhân dihydroxyclopentapyridin được minh họa trên Sơ đồ 3. Là biến thể của sơ đồ nêu trên, thay vì được nitrat hóa một cách trực tiếp, clopyridin hợp chất có công thức 3-3 được biến nạp thành metoxypyridin có công thức 3-4 để tận dụng hiệu quả tốt hơn của nhóm metoxy trong việc hoạt hóa nhân pyridin đối với việc thế có ái lực với điện tử và dẫn việc thế vào vị trí 3.



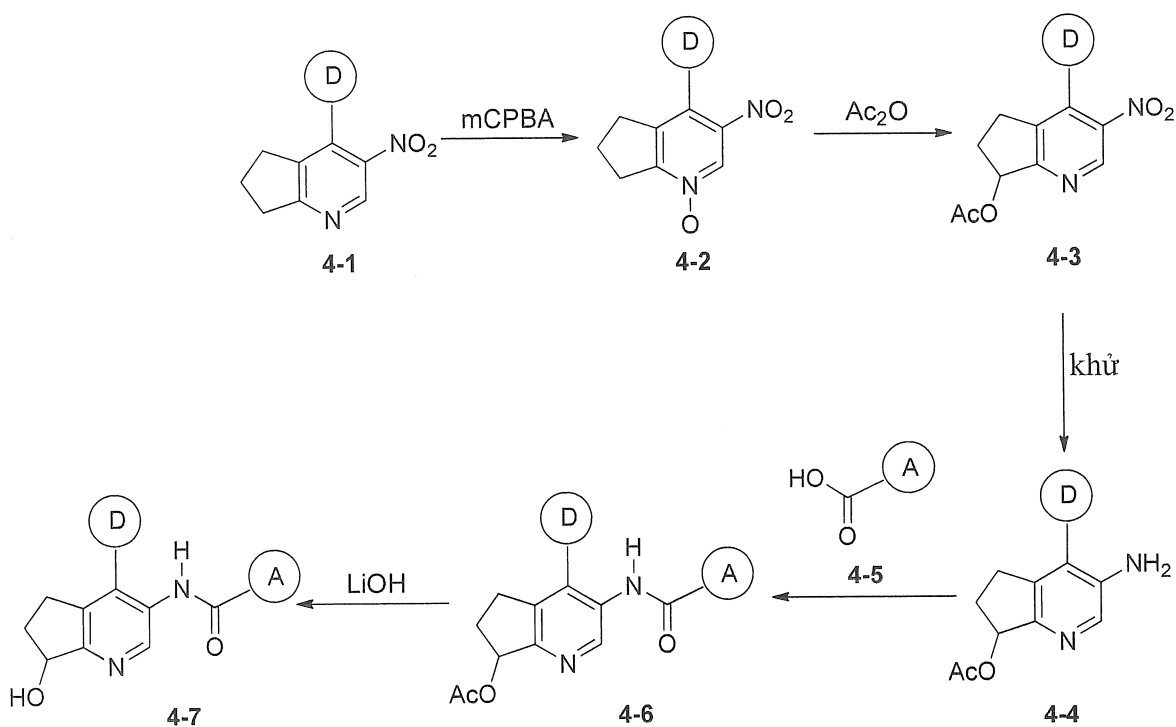
Sơ đồ 3

Do đó, theo quy trình được minh họa trên Sơ đồ 3, xyclopentapyridin có công thức 3-1 có bán trên thị trường có thể được oxy hóa với mCPBA để tạo ra N-oxit tương ứng có công thức 3-2, mà sau đó có thể được xử lý bằng POCl<sub>3</sub> để tạo ra clopyridin có công thức 3-3. Hợp chất có công thức 3-3 có thể được biến đổi thành



hợp chất metoxy có công thức 3-4 bằng cách làm nóng với natri metoxit. Sau đó, metoxypyridin có công thức 3-4 có thể được nitrat hóa bằng tác nhân nitrat hóa thích hợp. Các điều kiện thích hợp để nitrat hóa bao gồm làm nóng bằng kali nitrat và axit sulfuric. Hợp chất nitro có công thức 3-5 tạo ra có thể được đưa đến phản ứng loại methyl để tạo ra hydroxypyridin có công thức 3-6. Các điều kiện thích hợp để loại methyl bao gồm, ví dụ, làm nóng bằng HBr. Sau đó, hydroxypyridin có công thức 3-6 có thể được chuyển hóa ngược lại thành clopyridin có công thức 3-7 theo phản ứng với hợp chất axit clorua thích hợp như  $\text{POCl}_3$ . Sau đó, như trên, hợp chất clo có công thức 3-7 có thể được cho phản ứng để đưa nhân D vào theo quy trình thích hợp mà sẽ phụ thuộc vào bản chất của nhân D, như bằng cách thế ái nhân, hoặc phản ứng liên hợp chéo như các phản ứng liên hợp chéo Buchwald-Hartwig, Stille hoặc Suzuki. Sau đó, hợp chất nitro có công thức 3-8 có thể được khử thành aminopyridin có công thức 3-9 thông qua việc xử lý bằng tác nhân khử thích hợp như hydro với sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ Pd trên cacbon, hoặc theo phản ứng với sắt với sự có mặt của amoni clorua. Sau đó, amino-pyridin tạo ra có thể được đưa đến việc ngưng hợp amit với axit carboxylic có công thức 3-10 để tạo ra amit có công thức 3-11, mà tương ứng với hợp chất có công thức (I), trong đó nhân B là nhân xyclopentan đã được ngưng tụ.

Biến thể của quy trình này được thể hiện trên Sơ đồ 3 để tạo ra các hợp chất, trong đó nhân B là nhân xyclopentan đã được chức hóa có thể được thực hiện như được thể hiện trên Sơ đồ 4.

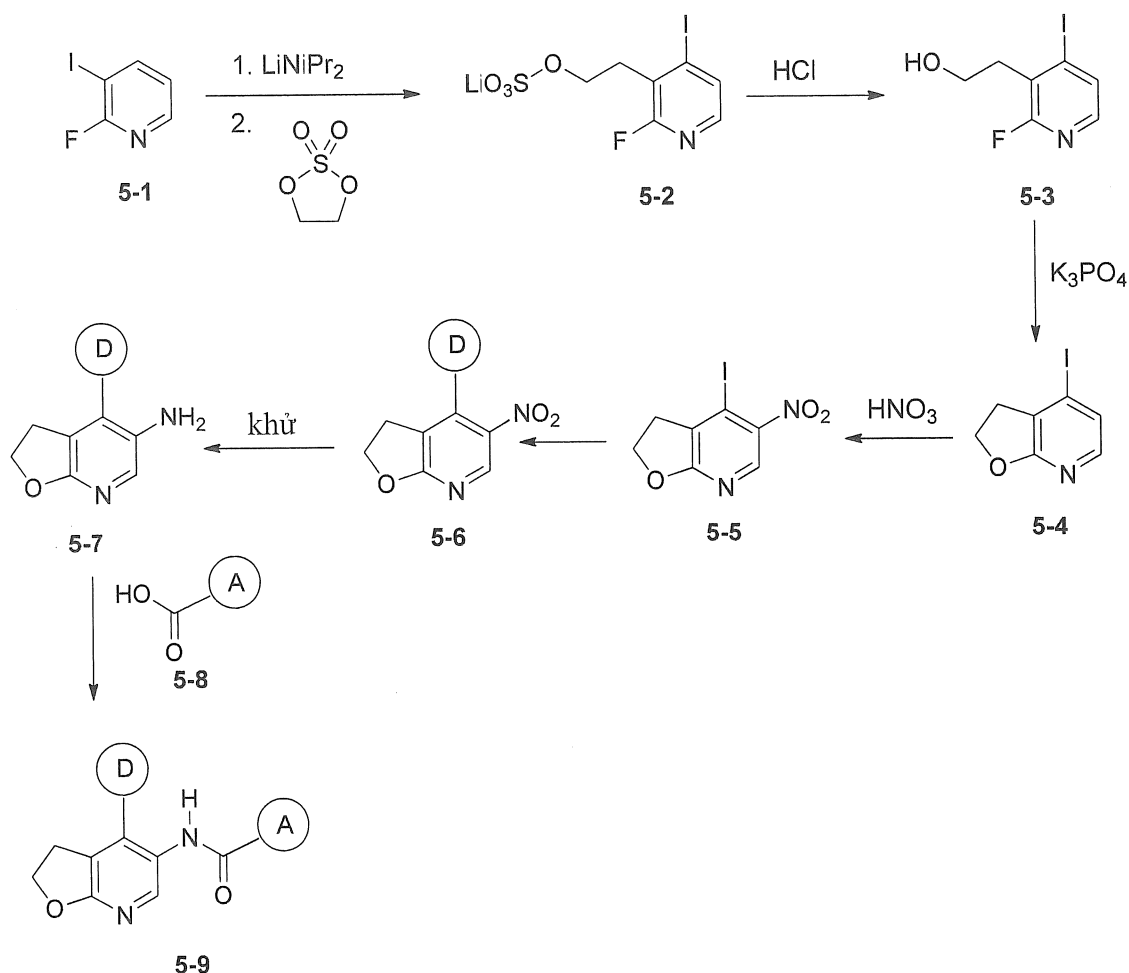


Sơ đồ 4

Do đó, sau khi liên hợp để đưa nhân D vào, hợp chất có công thức 4-1 (tương ứng với hợp chất có công thức 3-8 trên Sơ đồ 3) có thể được oxy hóa thành N-oxit có công thức 4-2 bằng tác nhân oxy hóa thích hợp như  $m\text{CPBA}$ . Sau đó, việc chức hóa nhân xyclopentan được thực hiện theo phản ứng của N-oxit có công thức 4-2 với tác nhân thích hợp có ái lực với điện tử như axetic anhydrit, mà ban đầu axetyl hóa N-oxit mà sau đó trải qua việc bố trí lại để tạo ra hợp chất axetat có công thức 4-3. Sau đó, cũng theo cách này, hợp chất nitro được khử thành hợp chất amin có công thức 4-4 bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như hydro / Pd trên cacbon hoặc sắt tiếp theo là amit việc ngẫu hợp với axit thích hợp có công thức 4-5 để tạo ra amit có công thức 4-6. Sau đó, nhóm axetyl của hợp chất có công thức 4-6 có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách thủy phân bằng bazơ thích hợp, ví dụ, kali cacbonat hoặc lithi hydroxit. Sau đó, nhóm hydroxy của hợp chất có công thức 4-7 có thể được chuyển hóa tiếp thành các nhóm khác chức theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, và như được minh họa trong các ví dụ.

Cải biến sơ đồ chung nêu trên đối với quy trình tổng hợp các hợp chất, trong đó nhân B là nhân dihydrofuran đã được ngưng tụ được thể hiện trên Sơ đồ 5. Theo quy trình trên Sơ đồ 5, floiodopyridin có công thức 5-1 có bán trên thị trường có thể

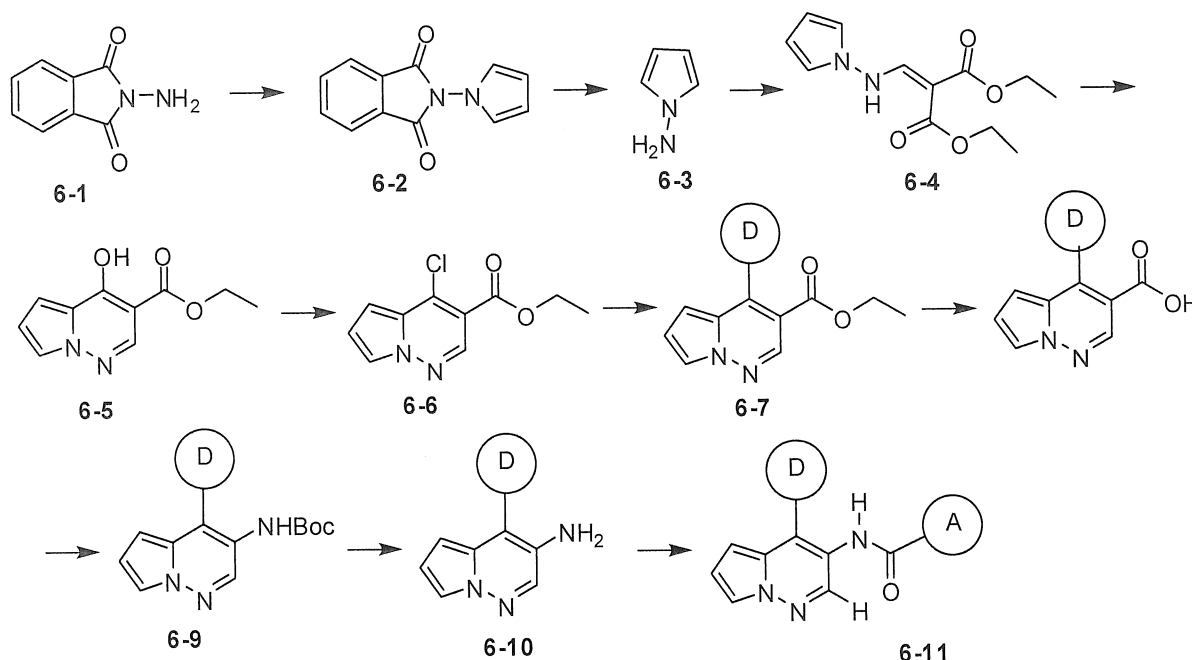
được xử lý bằng LDA, tiếp theo là etylen sulfat để tạo ra hợp chất có công thức 5-2 thông qua phản ứng sắp xếp lại ("điều nhảy halogen"). Hợp chất có công thức 5-2 có thể được thủy phân thành alcohol có công thức 5-3 nhờ xử lý bằng axit, ví dụ, HCl. Sau đó, việc đóng vòng rượu có công thức 5-3 thành dihydrofuropyridin có công thức 5-4 có thể được thực hiện theo phản ứng trong các điều kiện kiềm thích hợp, ví dụ, làm nóng bằng kali phosphat trong dioxan. Sau đó, hợp chất dihydrofuropyridin có công thức 5-4 có thể được nitrat hóa bằng tác nhân nitrat hóa thích hợp như axit nitric trong axit sulfuric để tạo ra hợp chất nitropyridin có công thức 5-5. Sau đó, việc ghép hợp hợp chất có công thức 5-5 để đưa nhân D vào có thể được thực hiện bằng cách áp dụng các phương pháp nêu trên, như bằng cách thế ái nhân, hoặc phản ứng liên hợp chéo như các phản ứng liên hợp chéo Buchwald-Hartwig, Stille hoặc Suzuki. Sau đó, tương tự như quy trình nêu trên, hợp chất nitro tạo ra có công thức 5-6 có thể được khử thành aminopyridin 5-7 bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như hydro / Pd trên cacbon hoặc sắt tiếp theo là amit việc ghép hợp với axit thích hợp có công thức 5-8 để tạo ra amit có công thức 5-9, mà tương ứng với hợp chất có công thức (I), trong đó nhân B là nhân dihydrofuran đã được ngưng tụ.



## Sơ đồ 5

Các hợp chất khác nữa có công thức (I) có thể được tổng hợp như được minh họa trên Sơ đồ 6. *N*-aminophthalimit có công thức 6-1 có bán trên thị trường có thể được xử lý bằng 2,5-đimethoxy tetrahydrofuran ở nhiệt độ cao hơn để tạo ra hợp chất isoindolindion có công thức 6-2. Khi được xử lý bằng hydrazin monohydrat, hợp chất có công thức 6-2 có thể được thủy phân để tạo ra 1-amino-pyrol có công thức 6-3. Aminopyrol có công thức 6-3 có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức 6-4 thông qua bước ngưng tụ với diethyl-2-(etoxymetylen)malonat và việc loại bỏ etanol tạo ra. Hợp chất có công thức 6-4 có thể được đóng vòng trong dung môi sôi ở nhiệt độ cao như Dowtherm A ở nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất pyrolopyridazin có công thức 6-5. Hợp chất có công thức 6-5 có thể được cho phản ứng với  $\text{POCl}_3$  để tạo ra clopyrolopyridazin tương ứng có công thức 6-6. Việc ngẫu hợp hợp chất có công thức 6-6 với các hợp chất nhân D thích hợp có thể được thực hiện theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, như liên hợp trực tiếp hoặc liên hợp Buchwald-Hartwig khi nhân D được gắn vào pyrolopyridazin thông qua

nito; hoặc phản ứng ngẫu hợp Suzuki khi nhân D được gắn vào pyrolopyridazin thông qua cacbon. Việc xà phòng hóa nhóm este của hợp chất có công thức 6-7 để tạo ra axit carboxylic có công thức 6-8, tiếp theo việc bố trí lại Curtius để tạo ra hợp chất amino đã được bảo vệ bằng Boc có công thức 6-9 và, khử bảo vệ đối với nhóm Boc sau đó có thể tạo ra amino pyrolopyridazin có công thức 6-10. Cuối cùng, việc ngẫu hợp amit có công thức 6-10 với axit nhân A thích hợp có thể tạo ra các hợp chất mong muốn có công thức 6-11. Thế trên hợp chất có công thức 6-11 có thể được biến nạp tiếp thành các nhóm chức mong muốn ở sản phẩm cuối cùng, hoặc theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình tổng hợp, bằng cách áp dụng các phương pháp chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.



### Sơ đồ 6

Đối với quy trình tổng hợp các hợp chất cụ thể, các sơ đồ chung nêu trên có thể được cải biến. Ví dụ, các sản phẩm hoặc các chất trung gian có thể được cải biến để đưa các nhóm chức cụ thể vào. Theo cách khác, các phân tử thế có thể được cải biến ở bước bất kỳ của toàn bộ quy trình tổng hợp theo các phương pháp chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, như đã được bộc lộ trong tài liệu: Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); và Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các chất trung gian mà quy trình tổng hợp chúng không được bộc lộ trong bản mô tả này có bán trên thị trường, là đã biết trong tài liệu kỹ thuật, hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng các quy trình được bộc lộ này không là các cách duy nhất để có thể tổng hợp các hợp chất theo sáng chế và nhiều phản ứng tổng hợp hữu cơ hiện có có thể được áp dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này biết cách chọn và áp dụng các chu trình tổng hợp thích hợp. Các phương pháp thích hợp để tổng hợp nguyên liệu ban đầu, các chất trung gian và các sản phẩm có thể được xác định bằng cách tham khảo tài liệu kỹ thuật, kể cả trích dẫn các nguồn như: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) và *Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2* (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2<sup>nd</sup> Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

### III. Sử dụng hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên của nhóm Pim kinaza và, do đó, có thể được dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của Pim kinaza. Đối với việc sử dụng được bộc lộ trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, kể cả phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế một hoặc nhiều Pim1, Pim2 và Pim3. Theo một số phương án, các hợp chất là chọn lọc đối với một Pim kinaza hơn Pim kinaza khác. Thuật ngữ "chọn lọc" trong ngữ cảnh này có nghĩa là hợp chất này

lần lượt liên kết với hoặc ức chế Pim kinaza với ái lực hoặc mức độ hiệu nghiệm cao hơn enzym tham chiếu, như Pim kinaza khác. Ví dụ, các hợp chất có thể có tính chọn lọc đối với Pim1 hơn là Pim2 và Pim3, chọn lọc đối với Pim2 hơn là Pim1 và Pim3, hoặc chọn lọc đối với Pim3 hơn là Pim1 và Pim2. Theo một số phương án, các hợp chất ức chế toàn bộ các thành viên của nhóm Pim (ví dụ, Pim1, Pim2 và Pim3). Theo một số phương án, các hợp chất có thể có tính chọn lọc đối với Pim hơn các kinaza khác như thụ thể và các kinaza Ser/Thr phi thụ thể như Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK và mTOR; các kinaza Tyr thụ thể như EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; và các kinaza Tyr phi thụ thể như Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK hoặc ABL. Nói chung, mức độ chọn lọc có thể là ít nhất khoảng 5 lần, ít nhất khoảng 10 lần, ít nhất khoảng 20 lần, ít nhất khoảng 50 lần, ít nhất khoảng 100 lần, ít nhất khoảng 200 lần, ít nhất khoảng 500 lần hoặc ít nhất khoảng 1000 lần. Phương pháp ức chế Pim1, Pim2 hoặc Pim3 kinaza bao gồm cho enzym thích hợp tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc muối được dụng của nó.

Do đó, bản mô tả này bộc lộ các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Pim kinaza ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể có nhu cầu điều trị đó dùng lượng hoặc liều hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc dược phẩm của chúng. Bản mô tả này còn bộc lộ hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Pim kinaza. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Pim kinaza.

Bệnh liên quan đến Pim kinaza có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính

của Pim kinaza, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Mức hoạt tính bất thường có thể được xác định bằng cách so sánh mức độ hoạt tính ở mô hoặc tế bào bình thường khỏe mạnh với mức độ hoạt tính ở tế bào mắc bệnh. Bệnh liên quan đến Pim kinaza còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể được phòng bệnh, làm giảm, ức chế hoặc được chữa bằng cách điều biến hoạt tính của Pim kinaza. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở mức độ hoạt tính hoặc mức độ biểu hiện bất thường (ví dụ, hiện tượng biểu hiện quá mức) của một hoặc nhiều Pim1, Pim2 và Pim3. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở Pim1, Pim2 hoặc Pim3 đột biến. Bệnh liên quan đến Pim kinaza cũng có thể là bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ, trong đó việc điều biến mức độ biểu hiện hoặc mức độ hoạt tính của một hoặc nhiều Pim kinaza là có lợi.

Các bệnh liên quan đến Pim kinaza mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư, bao gồm, cụ thể là, các bệnh ung thư mà trong đó các Pim kinaza được điều tiết tăng hoặc gen gây bệnh ung thư, ví dụ, Myc hoặc BCL2, được hoạt hóa. Các bệnh liên quan đến Pim kinaza bao gồm các u rắn, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ con, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, các bệnh ung thư đầu hoặc cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, u nguyên bào đệm, sacôm, bệnh ung thư bàng quang, v.v.. Các bệnh liên quan đến Pim kinaza còn bao gồm bệnh ung thư máu, ví dụ, u bạch huyết, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (CML), u bạch huyết tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL), u bạch huyết tế bào lớp bao, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin (bao gồm u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin tái phát, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin dai dẳng và u bạch huyết có nang không thuộc dạng Hodgkin tái phát), u bạch huyết Hodgkin và đa u tủy.

Các bệnh liên quan đến Pim kinaza mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy như chứng tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu bản chất (ET), bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (CML) và các nhóm tương tự. Rối loạn tăng sinh tủy có thể là xơ hóa tủy xương



như xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), xơ hóa tủy xương với chứng dị sản mô tủy (MMM), xơ hóa tủy xương sau chứng tăng hồng cầu vô căn/chứng tăng tiểu cầu cơ bản (MF sau-PV/ET), chứng xơ hóa tủy xương sau tăng tiểu cầu cơ bản (MF sau-ET) hoặc bệnh xơ hóa tủy xương sau chứng tăng hồng cầu vô căn (MF sau-PV).

Các bệnh liên quan đến Pim kinaza mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các rối loạn miễn dịch như các bệnh tự miễn. Các rối loạn miễn dịch bao gồm bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, dị ứng, dị ứng thực phẩm, bệnh hen, bệnh luput, bệnh viêm ruột và bệnh viêm ruột kết gây loét.

Các bệnh liên quan đến Pim kinaza mà có thể được xử lý bằng các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm chứng xơ vữa động mạch.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để ức chế tiến triển bệnh mà có Pim-kinaza tham gia, kể cả sự tạo mạch và u di căn.

Vì thực tế là các Pim kinaza được điều tiết bởi chu trình JAK/STAT, nên các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị các bệnh mà trong đó việc điều biến JAK/STAT phát tín hiệu là có lợi. Do đó, các bệnh khác mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh Crohn, hội chứng rối loạn tiêu hóa, bệnh viêm tụy, bệnh viêm ruột thừa, bệnh Grave, bệnh viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên, bệnh viêm xương khớp mãn tính, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, chứng nhược cơ nặng, chứng viêm mạch, bệnh tự miễn viêm tuyến giáp, chứng viêm da, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, chứng xơ cứng toàn thân, bệnh bạch biến, bệnh trong đó bộ phận cấy ghép chống vật chủ, hội chứng Sjogren, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận và bệnh đái tháo đường (typ I).

Tin rằng các hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể có biên dạng dược tính thỏa đáng và các tính chất sinh dược học hứa hẹn, như biên dạng độc tính, tính chất chuyển hóa và tính chất dược động học, độ hòa tan, và độ thấm. Cần phải hiểu rằng việc xác định các tính chất sinh dược lý thích hợp nằm trong kiến thức của chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xác định độc đối với tế bào ở tế bào HEK-293 hoặc mức độ ức chế kênh ion kali của hERG để xác định độc tính tiềm năng.

Các thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng thay thế nhau để chỉ động vật bất kỳ, kể cả các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người mà được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc.

Thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị bệnh" được dùng để chỉ một hoặc nhiều việc trong số các việc sau (1) việc ức chế bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học); và (2) việc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là làm đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm mức độ nặng của bệnh. Theo một phương án, điều trị bệnh hoặc việc điều trị bao gồm việc phòng bệnh hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh; ví dụ, phòng bệnh hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng không mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh.

#### Điều trị kết hợp

Sự sinh trưởng và sống sót của tế bào ung thư có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều chu trình phát tín hiệu. Do đó, sẽ là có lợi nếu kết hợp các chất ức chế kinaza khác nhau, thể hiện các ưu tiên khác nhau ở các kinaza mà chúng điều biến hoạt tính, để điều trị các tình trạng bệnh lý này. Việc hướng đến đích nhiều hơn một chu trình phát tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến chu trình phát tín hiệu đã định) có thể làm giảm phát sinh khả năng kháng thuốc trong quần thể tế bào, và/hoặc giảm độc tính của việc điều trị bệnh.

Do đó, các chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác dùng để điều trị các bệnh, như bệnh ung thư,

mà bị tác động bởi nhiều chu trình phát tín hiệu. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của các kinaza dưới đây để điều trị bệnh ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Ngoài ra, các chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế của các kinaza liên quan đến chu trình phát tín hiệu PIK3/Akt/mTOR, như PI3K, Akt (bao gồm Akt1, Akt2 và Akt3) và mTOR kinaza.

Các chất ức chế Pim theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với các phương pháp khác để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bằng cách hóa trị liệu, chiếu xạ, hoặc phẫu thuật. Các hợp chất có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc trị bệnh ung thư, như các tác nhân hóa trị liệu. Các tác nhân hóa trị liệu làm ví dụ bao gồm tác nhân bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitiđin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezombi, bortezomib, busulfan để dùng qua đường tĩnh mạch, busulfan để dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, đacarbazin, đactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, đaunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin difitox, dexrazoxan, đoxetaxel, đoxorubixin, đromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuriđin, fludarabin, floraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, ozogamicin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib đitosylat, lenaliđomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed đinatri, pentostatin, pipobroman,

plicamycin, procarbazin, quinacrine, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.

Các chất ức chế Pim theo sáng chế có thể còn được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân chống viêm, steroid, các chất ức chế miễn dịch, hoặc các kháng thể để điều trị bệnh.

Nếu nhiều hơn một dược chất được cho bệnh nhân dùng, thì chúng có thể được dùng đồng thời, lần lượt, hoặc kết hợp (ví dụ, đối với nhiều hơn hai tác nhân).

#### IV. Chế phẩm, dạng liều và cách dùng

Khi được dùng làm dược chất, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, và ít nhất một chất mang được dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo chỉ định điều trị là cục bộ hay toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy, kể cả trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), qua phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm việc dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, nội tủy mạch hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, là bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, các loại dầu bôi, các loại nước xức, các loại kem bôi, gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, trong nước, nền bột hoặc nền dầu, các chất làm đặc và chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa hoạt chất là hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được

dùng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Nếu tá dược làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, các viên tròn, các loại bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cốm ngọt, các loại huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách áp dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp đối với việc bào chế viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) các chế phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố đơn Quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro và methyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các tác nhân làm trơn như talc, magie stearat và dầu khoáng; các tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như methyl- và propylhydroxy-benzoat; và các chất tạo ngọt và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho tạo ra giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa (SMCC) và ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa chứa khoảng 98% xenluloza vi tinh thể và khoảng 2% silic đioxit tính theo trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm này là chế phẩm giải phóng từ từ chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một thành phần được chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hydroxypropyl metylxenluloza và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa magie stearat hoặc silic đioxit. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể là Avicel PH102™. Theo một số phương án, lactoza monohydrat là Fast-flo 316™. Theo một số phương án, hydroxypropyl metylxenluloza là hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K4M (ví dụ, Methocel K4 M Premier™) và/hoặc hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K100LV (ví dụ, Methocel K00LV™). Theo một số phương án, polyetylen oxit là polyetylen oxit WSR 1105 (ví dụ, Polyox WSR 1105™).

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt được dùng để tạo ra dược phẩm này. Theo một số phương án, quy trình tạo hạt khô được dùng để tạo ra dược phẩm này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa khoảng từ 5mg đến 1.000mg (1g), liều thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg hoạt chất. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 10mg hoạt chất. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 50mg hoạt chất. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 25mg hoạt chất. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và

các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Các thành phần được dùng để bào chế các dược phẩm có độ tinh khiết cao và hầu như không chứa các thành phần tạp nhiễm có tiềm năng có hại (ví dụ, ít nhất loại dùng làm thực phẩm theo tiêu chuẩn quốc gia, thông thường ít nhất loại phân tích, và thông thường hơn ít nhất là loại dùng làm dược phẩm). Cụ thể, để dùng cho người, tốt hơn nếu dược phẩm được bào chế hoặc pha chế theo tiêu chuẩn Thực tiễn Bào chế Tốt (Good Manufacturing Practice) như được xác định trong các quy định của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (U.S. Food and Drug Administration). Ví dụ, các chế phẩm thích hợp cho có thể là vô trùng và/hoặc hầu như đẳng trương và/hoặc hoàn toàn phù hợp với quy định của Thực tiễn Bào chế Tốt (Good Manufacturing Practice) của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (U.S. Food and Drug Administration).

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất này được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, lứa tuổi, trọng lượng và đáp ứng của cá thể bệnh nhân, mức độ nặng của triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể của việc điều trị, cách dùng thuốc của hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1g/kg thể trọng hàng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hàng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh này hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được

chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ thử nghiệm *in vitro* hoặc thử nghiệm trên hệ mẫu động vật.

Để bào chế các dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn sơ chế chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi các dược phẩm sơ chế này được đề cập là đồng nhất, thì hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Sau đó, chế phẩm sơ chế rắn này được phân chia tiếp thành dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa, ví dụ, khoảng từ 0,1mg đến 1000mg hoạt chất theo sáng chế.

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dạng lớp bao lên thành phần liều bên trong. Hai thành phần có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được trì hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều các axit polyme và các hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro, các huyền phù trong nước hoặc trong dầu đã được tạo vị một cách thích hợp, và nhũ tương được tạo vị với các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn được dụng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm dung dịch và các loại huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được



khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch này được khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn vào mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các chế phẩm ở dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Các dược phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, dầu bôi có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng® (vazolin) và các loại tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể là trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Gel có thể được điều chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các dược phẩm dùng khu trú chứa ít nhất khoảng 0,1%, ít nhất khoảng 0,25%, ít nhất khoảng 0,5%, ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 2%, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất theo sáng chế. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm chứa, ví dụ, 100g mà tùy ý liên quan đến hướng dẫn điều trị được chỉ định, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo thuốc được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị bệnh, các dược phẩm có thể được cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất kìm hãm một phần triệu chứng bệnh lý này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, lứa tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của bệnh nhân và các nhóm tương tự.

Các dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể ở các dạng dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiệt trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được sấy khô ở nhiệt độ thấp, chế phẩm sấy khô ở nhiệt độ

thấp được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng các tá dược, các chất mang hoặc các chất làm ổn định nhất định trong số các chất nêu trên sẽ tạo ra các muối được dùng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể của việc điều trị bệnh, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh này hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ thử nghiệm *in vitro* hoặc thử nghiệm trên hệ mẫu động vật.

#### V. Hợp chất ghi nhãn và phương pháp thử nghiệm

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc khảo sát các quy trình sinh học, bao gồm phát tín hiệu kinaza, ở các mô bình thường và các mô bất thường. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu (được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ là hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hiện hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng các Pim kinaza trong các mẫu mô, kể cả của người, và để xác định các phối tử Pim kinaza bằng cách ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm Pim kinaza mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất đã được đánh dấu "về mặt đồng vị" hoặc đã "được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,  $^3\text{H}$  (còn được viết là T cho triti),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  và  $^{131}\text{I}$ . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể mà hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu và các thử nghiệm cạnh tranh Pim kinaza *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  hoặc sẽ thường là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  hoặc  $^{77}\text{Br}$  sẽ thường là hữu dụng nhất.

Cần phải hiểu rằng hợp chất đã "được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất đã được đánh dấu" là hợp chất mà đã kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  và  $^{82}\text{Br}$ . Theo một số phương án, hợp chất này kết hợp 1, 2 hoặc 3 nguyên tử đoteri. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cụ thể, hợp chất đã được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định và/hoặc đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết với Pim-kinaza của nó bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với Pim kinaza, bằng cách tìm vết đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm mức độ liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với Pim kinaza (tức là chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với chất chuẩn để liên kết với Pim kinaza liên quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của chất chuẩn đã

được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đó.

## VI. Kit

Sáng chế còn đề xuất các kit được dụng hữu dụng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến Pim kinaza hoặc các rối loạn, như bệnh ung thư, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa mà chứa được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng. Các kit này còn có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần kit được thông thường khác nhau, ví dụ, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như dễ được nhận thấy đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn (sử dụng) ở dạng cài lồng vào hoặc ở dạng nhãn, biểu thị lượng của các thành phần sẽ được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần này, cũng có thể bao gồm trong kit này.

Sáng chế sẽ được được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng. Các hợp chất theo các ví dụ được thấy là các chất ức chế Pim-kinaza theo ít nhất một thử nghiệm được bộc lộ trong bản mô tả này.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

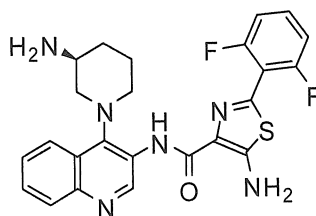
Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS) điều chế tiếp cận tự do tinh chế một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế được được thực hiện trên hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Thiết lập, quy trình và phần mềm kiểm soát thiết bị cơ bản để vận hành các hệ này đã được bộc lộ một cách chi tiết tài liệu kỹ thuật. Ví dụ, xem các tài liệu: Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; và Blom et al., "Preparative LC-MS

Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

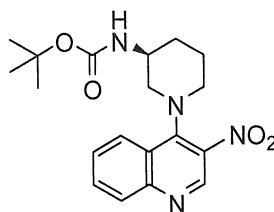
Trong các trường hợp mà trong đó chất đồng phân không đối quang được phân tách, thời gian lưu của sắc ký lỏng cao áp thu được từ phương pháp LCMS phân tích (cột Waters SunFire™, 2,1mm x 50mm, cỡ hạt 5µm, rửa giải bằng gradien MeOH/nước chứa 0,025% TFA).

Ví dụ 1

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

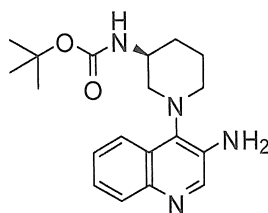


Bước 1. Tert-butyl [(3*S*)-1-(3-nitroquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



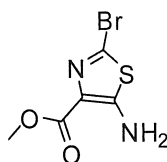
1-butanol (3,00ml) được bổ sung vào bình vi sóng loại 5ml chứa 4-clo-3-nitroquinolin (do Ark Pharm cung cấp, 312,9mg, 1,500mmol) và *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamate (do Combi-Blocks cung cấp, 358,9mg, 1,792mmol), tiếp theo là DIPEA (405,1mg, 3,134mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong khi chiếu xạ bằng vi sóng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu màu vàng (293,5mg, 53%). LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 373,2; theo thử nghiệm 373,2.

Bước 2. Tert-butyl [(3S)-1-(3-aminoquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



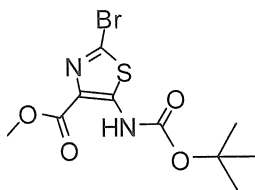
EtOH (5,00ml), tiếp theo là nước (1,00ml) được bổ sung vào lọ chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-aminoquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (118,9mg, 0,3193mmol), bột sắt (199,0mg, 3,563mmol) và NH<sub>4</sub>Cl (288,9mg, 5,401mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Đệm này được rửa giải bằng dung dịch nước K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 10% (20ml), và EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (36,9mg, 34%). LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 343,2; theo thử nghiệm 343,2.

Bước 3. Metyl 5-amino-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat



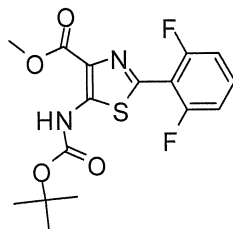
N-bromosuccinimide (12,0g, 67,4mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa metyl 5-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (do J & W PharmLab cung cấp, 10,0g, 63,2mmol) trong THF (100ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc để tạo ra mẻ sản phẩm thứ nhất ở dạng rắn màu hồng (9,8g). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được nghiền cùng với EtOAc (15ml) và lọc để tạo ra mẻ sản phẩm thứ hai ở dạng rắn màu hồng (5,0g, tổng hiệu suất: 99%). LCMS theo tính toán cho C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 236,9; theo thử nghiệm 237,0.

Bước 4. Metyl 2-bromo-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat



Di-*tert*-butyl đicacbonat (18,0g, 82,2mmol), DMAP (1,5g, 13mmol) và trietylamin (17,6ml, 126mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-amino-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (14,8g, 62,4mmol) trong THF (100ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (400ml) và rửa bằng nước (2 x 250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (250ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (15,1g, 72%). LCMS theo tính toán cho C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 337,0; theo thử nghiệm 337,0.

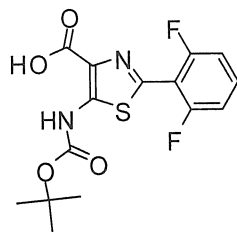
Bước 5. Metyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat



Metyl 2-bromo-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (9,60g, 28,5mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn có lắp thanh khuấy từ, tiếp theo là 2-(2,6-điflorophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (do Combi-Blocks cung cấp, 8,88g, 37,0mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (2,30g, 4,50mmol). Bình này được đậy kín bằng vách cao su, và được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng nitơ ba lần. 1,4-đioxan (40,0ml) được bổ sung vào qua xilanh, tiếp theo là DIPEA (9,6ml, 55mmol) và được khử oxy nước (2,0ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (200ml) và rửa bằng nước (100ml) và nước muối (200ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn

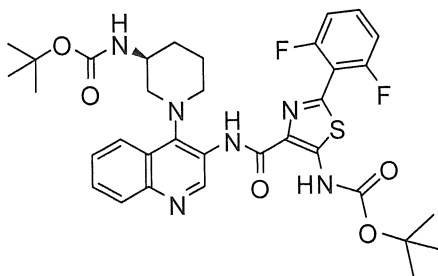
thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (9,80g, 93%). LCMS theo tính toán cho  $C_{16}H_{17}F_2N_2O_4S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 371,1$ ; theo thử nghiệm 371,0.

Bước 6. Axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Lithi hydroxit monohydrat (5,24g, 125mmol) được bổ sung vào vào huyền phù chứa metyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (6,99g, 18,9mmol) trong MeOH (50,0ml), tiếp theo là nước (50,0ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, và dung dịch HCl 6M được bổ sung từ từ vào cho đến khi đạt đến độ pH=2. Chất rắn tạo ra được gom bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (50ml) và MeOH/nước (theo tỷ lệ 1:1, 50ml) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (6,59g, 98%). LCMS theo tính toán cho  $C_{15}H_{15}F_2N_2O_4S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 357,1$ ; theo thử nghiệm 357,0.

Bước 7. *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)quinolin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (do Aldrich cung cấp, 80,5mg, 0,602mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



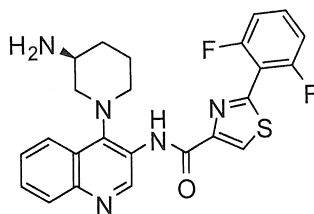
(81,1mg, 0,228mmol) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-aminoquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (63,8mg, 0,186mmol) trong THF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên, tiếp theo là pyridin (146,4mg, 1,851mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (115,8mg, 91%). LCMS theo tính toán cho  $C_{34}H_{39}F_2N_6O_5S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 681,3; theo thử nghiệm 681,3.

Bước 8. 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

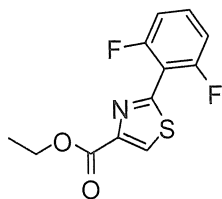
TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)quinolin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (115,8mg, 0,17mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch  $NH_4OH$  0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (20,5mg, 25%). LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{23}F_2N_6OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 481,2; theo thử nghiệm 481,2.

Ví dụ 2

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

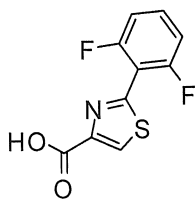


Bước 1. Ethyl 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat



Etyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (do Ark Pharm cung cấp, 2,026g, 8,582mmol) được bổ sung vào bình có nút xoáy có lắp thanh khuấy từ, tiếp theo là 2-(2,6-điflorophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (do Combi-Blocks cung cấp, 2,47g, 10,3mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (781,8mg, 1,530mmol). Bình này được đậy kín bằng vách đã được lót bằng PTFE, và sau đó được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng nitơ ba lần. 1,4-dioxan (10,0ml) được bổ sung vào qua xilanh, tiếp theo DIPEA (2,41g, 18,6mmol) và được khử oxy nước (0,60ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua nút silicagel (được rửa giải bằng EtOAc). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt (1,739g, 75%). LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_{10}F_2NO_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 270,0$ ; theo thử nghiệm 270,0.

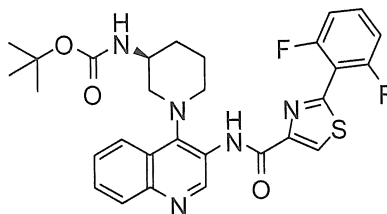
Bước 2. Axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Lithi hydroxit monohydrat (1,51g, 36,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,72g, 6,39mmol) trong THF (40,0ml), tiếp theo là nước (10,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, và dung dịch HCl 6M được bổ sung từ từ vào cho đến khi đạt độ pH=2. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (250ml), rửa bằng nước muối (200ml), làm khô trên  $Na_2SO_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở

dạng rắn màu trắng (1,49g, 97%). LCMS theo tính toán cho  $C_{10}H_6F_2NO_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 242,0$ ; theo thử nghiệm 242,0.

Bước 3. *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)quinolin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



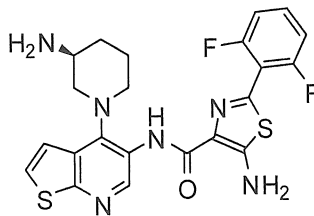
Dung dịch chứa 1-clo-*N,N*,2-trimetylpropenylamin (45,0mg, 0,337mmol) trong DCM (1,0ml) được bổ sung từ từ vào vào huyền phù chứa axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (28,5mg, 0,118mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-aminoquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (từ Bước 2 trong Ví dụ 1, 36,9mg, 0,108mmol) trong DCM (2,0ml) được bổ sung vào, tiếp theo pyridin (93,2mg, 1,18mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt (57,4mg, 94%). LCMS theo tính toán cho  $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 566,2$ ; theo thử nghiệm 566,2.

Bước 4. *N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]quinolin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

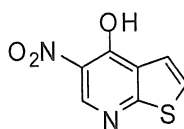
TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)quinolin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (57,4mg, 0,101mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch  $NH_4OH$  0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (25,4mg, 54%). LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{22}F_2N_5OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 466,1$ ; theo thử nghiệm 466,2.

## Ví dụ 3

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-difluorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

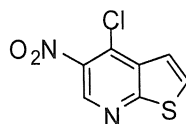


Bước 1. 5-Nitrothieno[2,3-b]pyridin-4-ol



Dung dịch chứa *N,N,N*-tributylbutan-1-aminium nitrat (3,125g, 10,26mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung vào dung dịch chứa thieno[2,3-*b*]pyridin-4-ol (do J & W PharmLab cung cấp, 1,015g, 6,714mmol) trong DCM (15ml) ở  $-10^{\circ}\text{C}$ . Trifloaxetic anhydrit (2,334g, 11,11mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy ở  $-10^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 30 phút, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được nghiền cùng với ete (50ml), và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (100ml) và ete/MeOH (theo tỷ lệ 1:1, 80ml), và sau đó được sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (937,2mg, 71%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ :  $m/z = 197,0$ ; theo thử nghiệm 197,0.

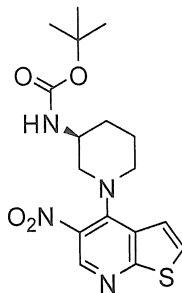
Bước 2. 4-clo-5-nitrothieno[2,3-b]pyridin



$\text{POCl}_3$  (6,00ml) được bổ sung vào 5-nitrothieno[2,3-*b*]pyridin-4-ol (607,9mg, 3,099mmol), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở  $110^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được hòa tan trong DCM (50ml), và dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa (50ml) được bổ sung từ từ vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), sau đó được

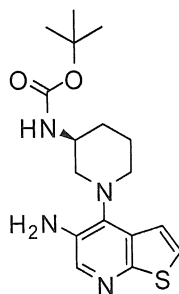
làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (605,3mg, 91%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 215,0$ ; theo thử nghiệm 215,0.

Bước 3. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-nitrothieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



1-butanol (3,00ml) được bổ sung vào vào lọ chứa 4-clo-5-nitrothieno[2,3-*b*]pyridin (138,2mg, 0,6439mmol) và *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamate (do Combi-Blocks cung cấp, 325,5mg, 1,625mmol), tiếp theo DIPEA (201,4mg, 1,558mmol), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng (228,4mg, 94%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 379,1$ ; theo thử nghiệm 379,2.

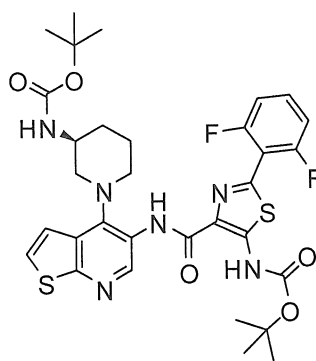
Bước 4. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-aminothieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH (5,00ml) được bổ sung vào lọ chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-nitrothieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (228,4mg, 0,6035mmol), bột sắt (357,7mg, 6,405mmol) và  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (567,8mg, 10,61mmol), tiếp theo nước (1,00ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp

phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Thanh diatomit được rửa giải bằng dung dịch nước  $K_3PO_4$  10% (30ml), và EtOAc (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml), sau đó được làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được (212,9mg) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{25}N_4O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 349,2$ ; theo thử nghiệm 349,2.

Bước 5. Tert-butyl {(3S)-1-[5-({[5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[2,3-b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



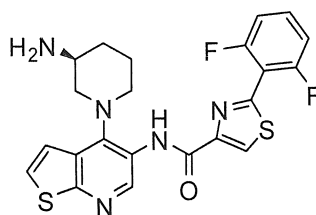
Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (169,8mg, 1,271mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, bước 6, 176,4mg, 0,4950mmol) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dung dịch chứa tert-butyl [(3S)-1-(5-aminothieno[2,3-b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (139,6mg, 0,4006mmol) trong THF (2,0ml) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp thu được, tiếp theo pyridin (316,1mg, 3,996mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bán rắn màu tối (230,7mg, 84%). LCMS theo tính toán cho  $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 687,2$ ; theo thử nghiệm 687,2.

Bước 6. 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

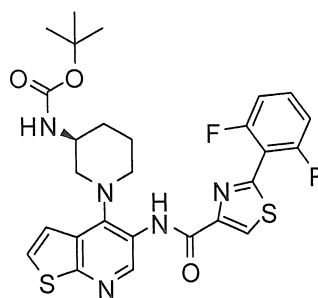
TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (230,7mg, 0,3359mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (55,3mg, 34%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 487,1; theo thử nghiệm 487,1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (s, 1H), 7,82 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,28 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 1,91 – 1,66 (m, 3H), 1,30 – 1,13 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 4

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1. *Tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



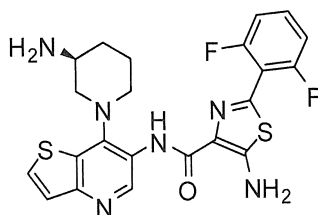
Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (88,5mg, 0,662mmol) trong DCM (1,0ml) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-axit carboxylic (từ Bước 2 trong Ví dụ 2, 56,9mg, 0,236mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-aminothieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (73,3mg, 0,210mmol) trong DCM (2,0ml), tiếp theo pyridin (162,6mg, 2,056mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu màu tối (118,2mg, 98%). LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{28}F_2N_5O_3S_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 572,2$ ; theo thử nghiệm 572,2.

Bước 2. N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (118,2mg, 0,2068mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (33,5mg, 34%). LCMS theo tính toán cho  $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 472,1$ ; theo thử nghiệm 472,1.

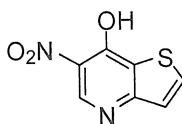
Ví dụ 5

5-amino-N-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



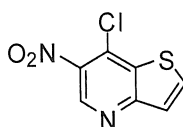


Bước 1. 6-Nitrothieno[3,2-*b*]pyridin-7-ol



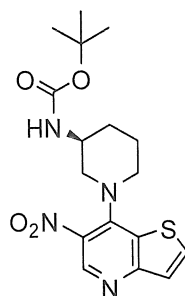
Dung dịch chứa N,N,N-tributylbutan-1-aminium nitrat (4,780g, 15,70mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung vào dung dịch chứa thieno[3,2-*b*]pyridin-7-ol (do Aldrich cung cấp, 1,545g, 10,22mmol) trong DCM (15ml) ở  $-10^{\circ}\text{C}$ . Sau đó, trifloaxetic anhydrit (3,524g, 16,78mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy ở  $-10^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 30 phút, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được nghiền cùng với ete (50ml), và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (100ml) và ete/MeOH (theo tỷ lệ 1:1, 80ml), và sau đó được sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (1,56g, 78%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 197,0$ ; theo thử nghiệm 197,0.

Bước 2. 7-clo-6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin



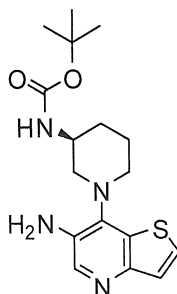
$\text{POCl}_3$  (20,0ml) được bổ sung vào 6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin-7-ol (1,56g, 7,95mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở  $110^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được hòa tan trong DCM (150ml), và dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa (150ml) được bổ sung từ từ vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100ml) và nước muối (100ml), sau đó được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (1,39g, 82%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 215,0$ ; theo thử nghiệm 215,0.

Bước 3. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)piperidin-3-yl]carbamate



1-butanol (3,00ml) được bổ sung vào bình chứa 7-clo-6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin (128,7mg, 0,5996mmol) và *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamate (do Combi-Blocks cung cấp, 297,6mg, 1,486mmol), tiếp theo là DIPEA (179,9mg, 1,392mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (210,1mg, 93%). LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{23}N_4O_4S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 379,1$ ; theo thử nghiệm 379,2.

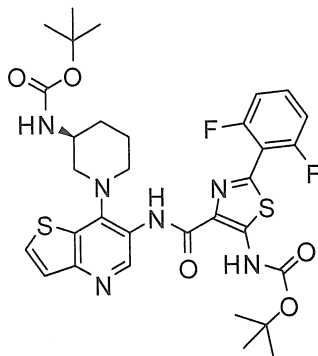
Bước 4. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(6-aminothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH (5,00ml) được bổ sung vào bình chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)piperidin-3-yl]carbamate (210,1mg, 0,5552mmol), bột sắt (306,1mg, 5,481mmol) và  $NH_4Cl$  (491,9mg, 9,196mmol), tiếp theo là nước (1,00ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Thanh diatomit được rửa giải bằng dung dịch nước  $K_3PO_4$  10% (30ml) và EtOAc (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml), sau đó được làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được (197,9mg) hợp chất nêu ở tiểu đề mục này được sử dụng ở bước tiếp

theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{25}N_4O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 349,2$ ; theo thử nghiệm 349,2.

Bước 5. *Tert*-butyl {(3*S*)-1-[6-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl]piperidin-3-yl}carbamate



1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (76,1mg, 0,570mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, bước 6, 76,1mg, 0,214mmol) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau đó, dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(6-aminothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)piperidin-3-yl]carbamate (62,3mg, 0,179mmol) trong THF (2,0ml) được bổ sung vào, tiếp theo là pyridin (135,3mg, 1,710mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bán rắn màu tối (78,5mg, 64%). LCMS theo tính toán cho  $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 687,2$ ; theo thử nghiệm 687,2.

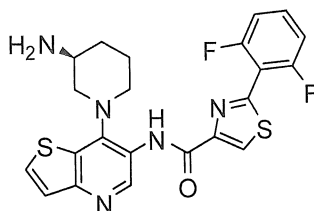
Bước 6. 5-amino-N-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[6-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl]piperidin-3-yl}carbamate (78,5mg, 0,114mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu

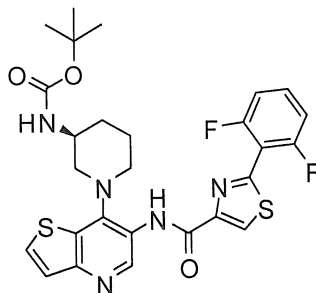
được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (28,5mg, 51%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 487,1; theo thử nghiệm 487,1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,28 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,01 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 1,90 – 1,67 (m, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 1H) ppm.

#### Ví dụ 6

N-{7-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1. Tert-butyl {(3S)-1-[6-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl]piperidin-3-yl}carbamit



Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (68,8mg, 0,515mmol) trong DCM (1,0ml) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-axit carboxylic (theo Ví dụ 2, bước 2, 45,4mg, 0,188mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl [(3S)-1-(6-aminothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)piperidin-3-yl]carbamit (58,8mg, 0,169mmol) trong DCM (2,0ml) sau đó được bổ sung vào, tiếp theo pyridin (123,7mg, 1,564mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm

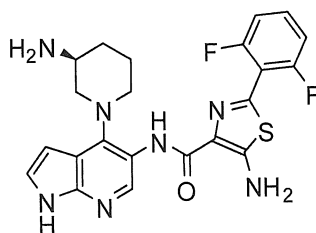
và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt (92,2mg, 96%). LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{28}F_2N_5O_3S_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 572,2$ ; theo thử nghiệm 572,2.

Bước 2. N-{7-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]thieno[3,2-b]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

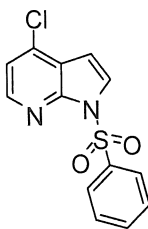
TFA (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[6-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl]piperidin-3-yl}carbamate (92,2mg, 0,161mmol) trong DCM (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch  $NH_4OH$  0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (43,9mg, 58%). LCMS theo tính toán cho  $C_{22}H_{20}F_2N_5OS_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 472,1$ ; theo thử nghiệm 472,1.

#### Ví dụ 7

**5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit**



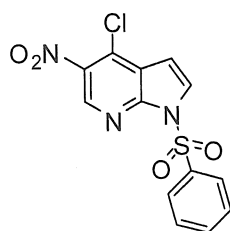
Bước 1. 4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin



DMAP (418,1mg, 3,422mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (do Ark Pharm cung cấp, 5,023g, 32,92mmol) trong DCM

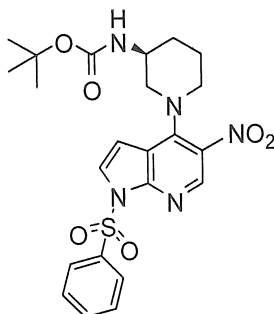
(150ml), tiếp theo là triethylamin (4,984g, 49,25mmol) và benzensulfonyl clorua (6,904g, 39,09mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch HCl 1M (100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (100ml) và nước muối (100ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (9,39g, 97%). LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 293,0; theo thử nghiệm 293,0.

Bước 2. 4-clo-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



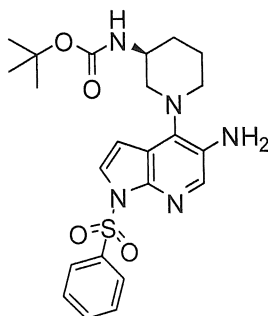
Dung dịch chứa N,N,N-tributylbutan-1-aminium nitrat (4,895g, 16,08mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (3,038g, 10,38mmol) trong DCM (40ml) ở -10°C. Sau đó, trifloaxetic anhydrit (3,890g, 18,52mmol) được bổ sung vào từ từ. Sau khi khuấy ở -10°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50ml), rửa bằng nước (2 x 75ml) và nước muối (75ml), sau đó được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (3284,5mg, 94%). LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 338,0; theo thử nghiệm 338,0.

Bước 3. Tert-butyl {(3S)-1-[5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



1-butanol (8,00ml) được bổ sung vào bình chứa 4-clo-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (714,2mg, 2,115mmol) và *tert*-butyl (3S)-piperidin-3-ylcarbamate (do Combi-Blocks cung cấp, 645,9mg, 3,225mmol), tiếp theo là DIPEA (582,8mg, 4,509mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (719,5mg, 68%). LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{28}N_5O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 502,2$ ; theo thử nghiệm 502,2.

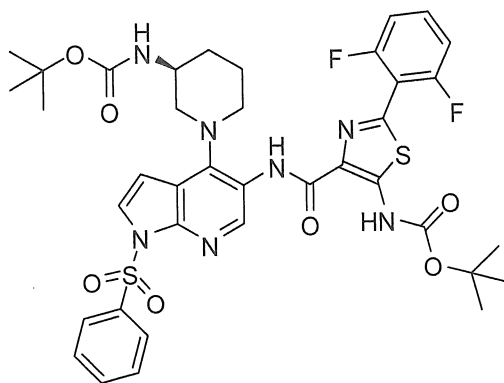
Bước 4. Tert-butyl {(3S)-1-[5-amino-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



EtOH (10,00ml) được bổ sung vào bình chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (719,5mg, 1,434mmol), bột sắt (793,6mg, 14,21mmol) và NH<sub>4</sub>Cl (1147,6mg, 21,454mmol), tiếp theo là nước (2,00ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Đệm này được rửa giải bằng dung dịch nước K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 10% (50ml) và EtOAc (50ml). Lốp hữu cơ được rửa

bằng nước muối (50ml), sau đó được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu sẫm (491,8mg, 73%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 472,2$ ; theo thử nghiệm 472,2.

Bước 5. Tert-butyl {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (115,7mg, 0,8659mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, Bước 6, 120,4mg, 0,3379mmol) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-amino-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (127,3mg, 0,2699mmol) trong THF (2,0ml) sau đó được bổ sung vào, tiếp theo pyridin (227,6mg, 2,877mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 nữa. Sau đó, hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (194,4mg, 89%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 810,2$ ; theo thử nghiệm 810,2.

Bước 6. 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

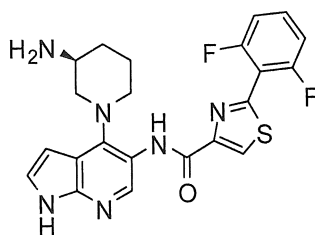
Dung dịch nước NaOH (1,0M, 2,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-



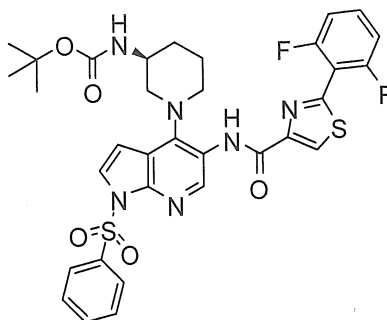
thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (194,4mg, 0,2400mmol) trong MeOH (2,0ml), tiếp theo là THF (2,0ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml), rửa bằng nước muối (50ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được hòa tan trong DCM (2,0ml), và TFA (2,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (46,6mg, 41%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 470,1; theo thử nghiệm 470,2. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,24 – 1,10 (m, 1H) ppm.

#### Ví dụ 8

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1. *Tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Dung dịch chứa 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin (114,1mg, 0,8539mmol) trong DCM (1,0ml) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 2. Bước 2, 74,2mg, 0,308mmol) trong DCM (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-amino-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (125,1mg, 0,2653mmol) trong DCM (2,0ml) được bổ sung vào, tiếp theo là pyridin (217,3mg, 2,747mmol), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu màu tối (175,3mg, 95%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 695,2; theo thử nghiệm 695,2.

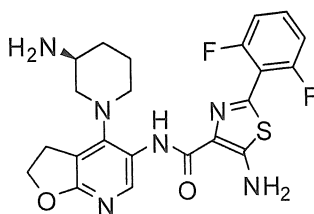
Bước 2. N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Dung dịch nước NaOH (1,0M, 2,0ml) được bổ sung vào vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (175,3mg, 0,2523mmol) trong MeOH (2,0ml), tiếp theo THF (2,0ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml), rửa bằng nước muối (50ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (2,0ml), và TFA (2,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút,

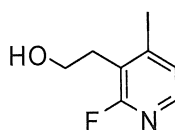
và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (59,1mg, 52%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 455,1; theo thử nghiệm 455,1.

Ví dụ 9

5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



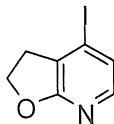
Bước 1. 2-(2-flo-4-iodopyridin-3-yl)etanol



Dung dịch chứa 2,0M lithi diisopropylamit trong heptan/THF/etylbenzen (8,10ml, 16,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flo-3-iodopyridin (do Ark Pharm cung cấp, 2,989g, 13,40mmol) trong THF (50ml) ở -78°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 90 phút. Với nhiệt độ được duy trì ở -78°C, dung dịch chứa 1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (2,206g, 17,77mmol) trong THF (30ml) được bổ sung từ từ trong thời gian 20 phút, dung dịch này được khuấy ở -78°C trong thời gian 20 phút nữa, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, và 12,0M dung dịch nước HCl (5,0ml, 60mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (250ml) được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 150ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối (250ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan)

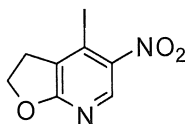
để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (3,13g, 87%). LCMS theo tính toán cho  $C_7H_8FINO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 268,0$ ; theo thử nghiệm 268,0.

Bước 2. 4-Iodo-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin



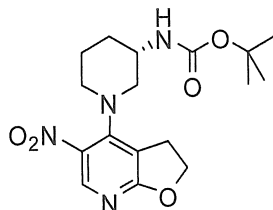
Kali phosphat (10,0g, 47,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-flo-4-iodopyridin-3-yl)etanol (3,13g, 11,7mmol) trong 1,4-dioxan (100ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Các dịch lọc kết hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (100ml), rửa bằng nước muối (2 x 100ml), làm khô trên  $Na_2SO_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được (2,55g) chứa hợp chất nêu ở tiểu đề mục này được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_7H_7INO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 247,9$ ; theo thử nghiệm 248,0.

Bước 3. 4-Iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin



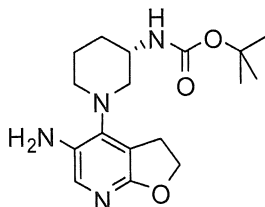
Dung dịch chứa axit nitric đặc khối (15,0ml, 358mmol) trong dung dịch axit sulfuric đậm đặc (15,0ml, 281mmol) được bổ sung từ từ trong thời gian 15 phút vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-iodo-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin (2,237g, 9,055mmol) trong axit sulfuric (10,0ml, 188mmol) ở  $-10^{\circ}C$ . Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong thời gian 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách rót lên nước đá xay và sau đó được chiết bằng EtOAc (6 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước  $NaHCO_3$  bão hòa (2 x 300ml) và nước muối (300ml), sau đó được làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (2,43g, 92%). LCMS theo tính toán cho  $C_7H_6IN_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 292,9$ ; theo thử nghiệm 293,0.

Bước 4. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



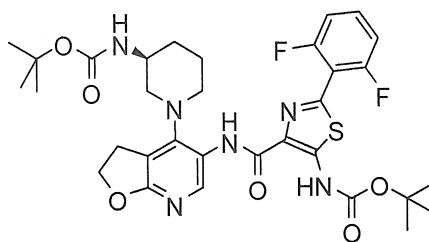
EtOH (12,00ml) được bổ sung vào bình chịu được vi sóng chứa 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin (2,05g, 7,02mmol), *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamate (do Combi-Blocks cung cấp, 1,489g, 7,435mmol) và DIPEA (1,836g, 14,20mmol). Bình này được đậy kín và hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong khi chiếu xạ bằng vi sóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng (2,46g, 96%). LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{25}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 365,2; theo thử nghiệm 365,1.

Bước 5. *Tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



10% Pd trên cacbon (108,7mg, 0,1021mmol) được bổ sung trong khí quyển nitơ vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (411,2mg, 1,128mmol) trong MeOH (5,00ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục khí hydro và khuấy trong khí quyển hydro (1atm) trong thời gian 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Đệm này được rửa giải bằng MeOH bổ sung. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục (387,9mg), mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{27}N_4O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 335,2; theo thử nghiệm 335,2.

Bước 6. *Tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



DMF (15,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, Bước 6, 418,2mg, 1,174mmol), *tert*-butyl [(3*S*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (377,4mg, 1,128mmol) và HATU (1308mg, 3,440mmol), tiếp theo là DIPEA (1,00ml, 5,74mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (150ml), rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (150ml) và nước muối (2 x 75ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (720,2mg, 95%). LCMS theo tính toán cho C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 673,3; theo thử nghiệm 673,2.

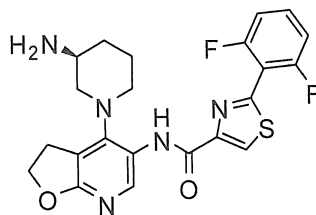
Bước 7. 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

TFA (3,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (720,2mg, 1,070mmol) trong DCM (3,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (187,7mg, 37%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 473,1; theo thử nghiệm 473,2. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H),

7,68 – 7,39 (m, 3H), 7,26 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,48 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,37 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 1,83 – 1,59 (m, 3H), 1,12 – 1,00 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 10

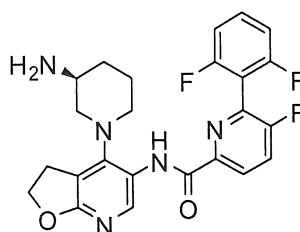
N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



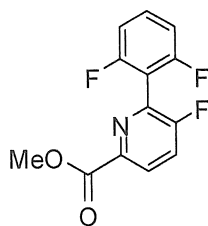
DMF (1,50ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 2. Bước 2, 14,5mg, 0,0601mmol), *tert*-butyl [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (19,2mg, 0,0574mmol) và HATU (72,5mg, 0,191mmol), tiếp theo là DIPEA (79,6mg, 0,616mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (5,3mg, 20%). LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 458,1$ ; theo thử nghiệm 458,1.

Ví dụ 11

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

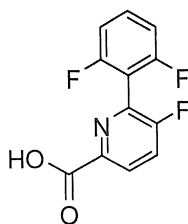


Bước 1. Metyl 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylat



Metyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (do Frontier Scientific cung cấp, 200,2mg, 0,8555mmol) được bổ sung vào bình có nút xoáy có lắp thanh khuấy từ, tiếp theo là 2-(2,6-điflorophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (do Combi-Blocks cung cấp, 310,2mg, 1,292mmol), và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (87,5mg, 0,171mmol). Bình này được đậy kín bằng vách đã được lót bằng PTFE, được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng nitơ ba lần. 1,4-đioxan (3,0ml) được bổ sung vào qua xilanh, tiếp theo là DIPEA (0,30ml, 1,7mmol) và được khử oxy nước (0,1ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ và sau đó được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (40ml), rửa bằng nước (40ml) và nước muối (40ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (210,2mg, 92%). LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 268,1; theo thử nghiệm 268,0.

Bước 2. Axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic



THF (3,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylat (210,2mg, 0,7867mmol) và lithi hydroxit, monohydrat (162mg, 3,86mmol), tiếp theo là nước (1,0ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, và dung dịch HCl 1M được bổ sung từ từ vào cho đến khi đạt độ pH=2. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20ml), chiết bằng EtOAc (3 x 20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và



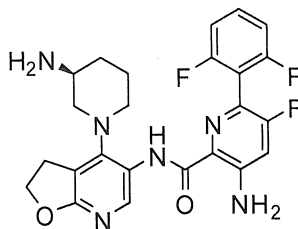
cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (162,1mg, 81%). LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_7F_3NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 254,0$ ; theo thử nghiệm 254,0.

Bước 3. N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

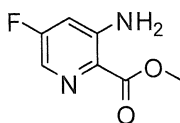
DMF (1,50ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (15,0mg, 0,0592mmol), *tert*-butyl [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (19,1mg, 0,0571mmol) và HATU (73,6mg, 0,194mmol), tiếp theo là DIPEA (84,8mg, 0,656mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch  $NH_4OH$  0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (5,9mg, 22%). LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{23}F_3N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 470,2$ ; theo thử nghiệm 470,2.

Ví dụ 12

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

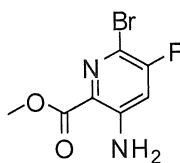


Bước 1. Metyl 3-amino-5-flopyridin-2-carboxylat



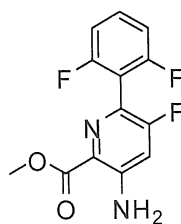
Thiêc điclorua (45g, 230mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-flo-3-nitropyridin-2-carbonitril (do Ark Pharm cung cấp, 7,2g, 43mmol) trong EtOH (80ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, dung dịch nước HCl (10M; 40ml, 400mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được hòa tan trong MeOH (120ml). Thionyl clorua (7,2ml, 99mmol) được bổ sung vào. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở 90°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng EtOAc (300ml), rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (300ml) và nước muối (200ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (4,6g, 63%). LCMS theo tính toán cho C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 171,0; theo thử nghiệm 171,1.

Bước 2. Metyl 3-amino-6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat



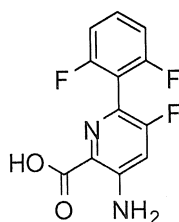
N-bromosuccinimide (4,1g, 23mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa metyl 3-amino-5-flopyridin-2-carboxylat (3,6g, 21mmol) trong MeCN (60ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (200ml), rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (200ml) và nước muối (200ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (4,0g, 76%) LCMS theo tính toán cho C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 249,0; theo thử nghiệm 249,0.

Bước 3. Metyl 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylat



Metyl 3-amino-6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (99,6mg, 0,400mmol) được bổ sung vào bình có nút xoáy có lắp thanh khuấy từ, tiếp theo 2-(2,6-điflorophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (do Combi-Blocks cung cấp, 190mg, 0,80mmol), và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (40,9mg, 0,080mmol). Bình này được đậy kín bằng vách đã được lót bằng PTFE, được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng nitơ ba lần. 1,4-đioxan (2,0ml) được bổ sung vào qua xilanh, tiếp theo DIPEA (0,14ml, 0,80mmol) và được khử oxy nước (0,05ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và rửa bằng nước (40ml) và nước muối (40ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (84,0mg, 74%). LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 283,1; theo thử nghiệm 283,1.

Bước 4. Axit 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic



THF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylat (84,0mg, 0,298mmol) và lithi hydroxit, monohydrat (40,2mg, 0,958mmol), tiếp theo là nước (1,0ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh đến 0°C cho, và dung dịch HCl 1M được bổ sung từ từ vào cho đến khi đạt độ pH= 2. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20ml), chiết bằng EtOAc (3 x 20ml), và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên

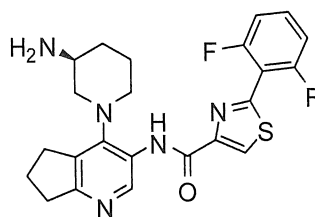
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (68,5mg, 86%). LCMS theo tính toán cho C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 269,0; theo thử nghiệm 269,0.

Bước 5. 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

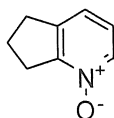
DMF (1,50ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 3-amino-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (15,9mg, 0,0592mmol), *tert*-butyl [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (19,8mg, 0,0592mmol) và HATU (72,9mg, 0,192mmol), tiếp theo là DIPEA (84,1mg, 0,651mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge<sup>TM</sup> cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (4,9mg, 17%). LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 485,2; theo thử nghiệm 485,2. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,60 (tt,  $J$  = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,26 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d,  $J$  = 11,5 Hz, 1H), 4,47 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 3,34 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 1,50 – 1,17 (m, 3H), 0,95 – 0,78 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 13

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

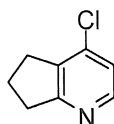


Bước 1: 6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit



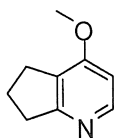
*m*CPBA (10,0g, 44,6mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm 6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (do Aldrich cung cấp, 5,0g, 42mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50ml) và dung dịch NaOH 1M (50ml). Lớp nước được chiết bằng DCM (5 x 70ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (4,5g, 79%). LCMS theo tính toán cho C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 136,1. Theo thử nghiệm: 136,2.

Bước 2: 4-clo-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin



6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (2,5g, 18mmol) được trộn với POCl<sub>3</sub> (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C trong thời gian 3 giờ. Lượng dư POCl<sub>3</sub> được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng trong EtOAc (80ml) và trung hòa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Sau khi lọc, lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (2,6g, 93%). LCMS theo tính toán cho C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 154,0. Theo thử nghiệm: 154,3.

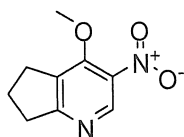
Bước 3: 4-metoxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin



Hỗn hợp gồm 4-clo-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (2,8g, 18mmol), MeOH (20ml) và natri metoxit (3,0g, 56mmol) được đậy kín trong bình thót cổ chịu áp và đun nóng ở 110°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng HCl đến độ pH= 1. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong

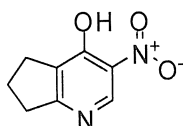
điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được rửa bằng ete hai lần, và sau đó được trung hòa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch. Lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (1,20g, 44%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 150,1$ . Theo thử nghiệm: 150,2.

Bước 4: 4-metoxi-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin



4-metoxi-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (2,90g, 19,4mmol) được trộn với axit sulfuric đậm đặc (17,0g, 173mmol) ở 0°C, sau đó hỗn hợp gồm kali nitrat (5,3g, 52mmol) một phần khác axit sulfuric đậm đặc (26,5g, 270mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp thô này được rót từ từ lên nước đá xay (50g), và trung hòa cẩn thận bằng dung dịch nước NaOH 50% đến độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc năm lần. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiểu đề mục này ở dạng gồm màu nâu (1,56g, 41%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 195,1$ . Theo thử nghiệm: 195,2.

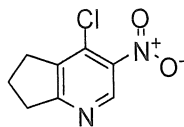
Bước 5: 3-Nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-ol



Hỗn hợp gồm 4-metoxi-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (1,535g, 7,905mmol) trong AcOH (2,6ml) được xử lý bằng dung dịch nước HBr 48% (2,6ml, 23mmol). Bình chứa hỗn hợp này được bịt kín và đun nóng ở 130°C trong thời gian 40 phút, sau đó được để nguội. Hỗn hợp thu được cô trong điều kiện áp suất giảm, cẩn được trung hòa đến độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 50% và làm mát. Sau khi cô tiếp, cẩn được pha loãng bằng MeOH và THF, sấy khô, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiểu đề mục này ở

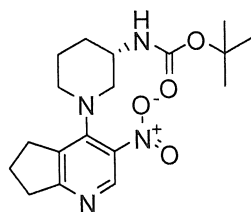
dạng bột màu nâu nhạt, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_8H_9N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 181,1$ . Theo thử nghiệm: 181,2.

Bước 6: 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin



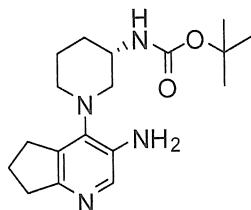
Dung dịch chứa 3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-ol (1,424g, 7,904mmol) trong POCl<sub>3</sub> (11,0ml) được đun nóng ở 110°C trong bình đáy kín trong khí quyển N<sub>2</sub> trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp thô này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tôi một cách cẩn thận bằng nước đá, và trung hòa bằng dung dịch NaOH 50% đến độ pH=7. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu nâu (0,82g, 52%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_8H_8N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 199,0$ . Theo thử nghiệm: 199,2.

Bước 7: tert-butyl [(3S)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat



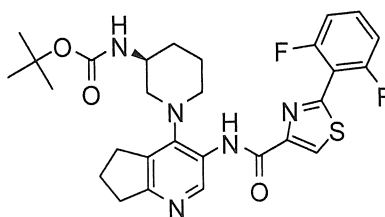
Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (40mg, 0,20mmol), tert-butyl (3S)-piperidin-3-ylcarbammat (81mg, 0,40mmol) và triethylamin (84μl, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,46ml) được khuấy ở 100°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt (43mg, 59%). LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{27}N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 363,2$ . Theo thử nghiệm: 363,2.

Bước 8: *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-amino-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (43mg, 0,12mmol), bột sắt (106mg, 1,90mmol) và NH<sub>4</sub>Cl (127mg, 2,37mmol) trong EtOH (0,69ml) và nước (0,11ml) được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bão hòa, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu nâu cam (51mg, 100%). LCMS theo tính toán cho C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 333,2. Theo thử nghiệm: 333,1.

Bước 9: *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



*tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-amino-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (5,0mg, 0,015mmol) được trộn với axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 2, bước 2, 4,4mg, 0,018mmol), HATU (14mg, 0,038mmol), DMF (0,035ml) và DIPEA (5,8mg, 0,045mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục



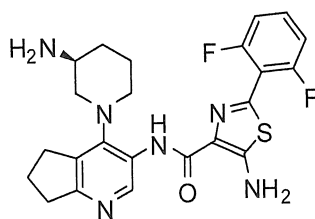
này ở dạng gồm không màu (4,1mg, 49%). LCMS theo tính toán cho  $C_{28}H_{32}F_2N_5O_3S$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 556,2$ . Theo thử nghiệm: 556,1.

Bước 10: N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

*tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamit (4mg, 0,007mmol) được hòa tan trong DCM (0,02ml) và sau đó TFA (0,03ml, 0,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô để tạo ra cặn, mà được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít  $NH_4OH$ . Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 30x10mm, OBD™ 5 m điều chế XBridge™, với lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch  $NH_4OH$  0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,9mg, 58%). LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{24}F_2N_5OS$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 456,2$ . Theo thử nghiệm: 456,1.

Ví dụ 14

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

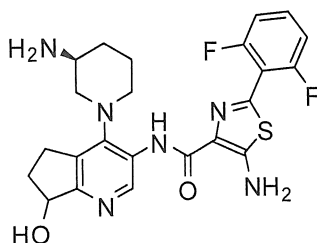


Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3S)-1-(3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamit (15mg, 0,045mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (19mg, 0,054mmol), HATU (43mg, 0,11mmol) và DIPEA (24μl, 0,14mmol) trong DMF khô (0,11ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian, mà được xử lý bằng TFA (0,070ml, 0,90mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít  $NH_4OH$ . Hỗn hợp này

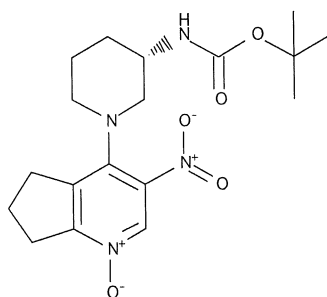
được lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 1,5% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (7,5mg, 35%). LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 471,2. Theo thử nghiệm: 471,1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,24 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 2H), 3,12 – 2,96 (m, 3H), 2,91 (t,  $J$  = 9,8 Hz, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 4H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,56 (m, 3H), 1,18 – 1,01 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 15

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



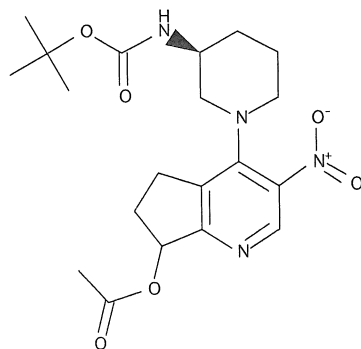
Bước 1: Tert-butyl [(3S)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



*m*CPBA (198mg, 0,883mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3S)-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (301mg, 0,83mmol) trong DCM (1,1ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 67 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> và dung dịch NaOH 1M, và sau đó được khuấy trong thời gian 30 phút. ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc

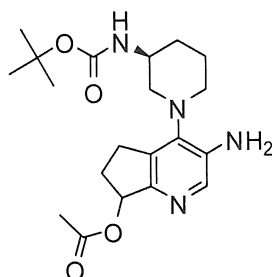
và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (277mg, 88%) ở dạng bột màu cam nhạt, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{27}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 379,2$ . Theo thử nghiệm: 379,2.

Bước 2: 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



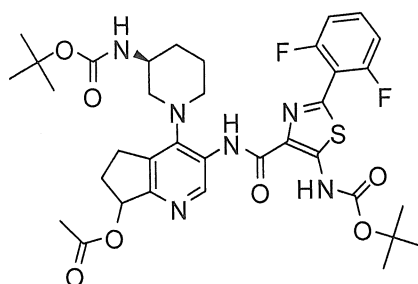
Hỗn hợp gồm  $Ac_2O$  (0,90g, 8,8mmol) và *tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamat (270mg, 0,714mmol) được bịt kín và đun nóng ở 90°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Lượng dư  $Ac_2O$  được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM, và sau đó được rót vào dung dịch nước  $Na_2CO_3$  đã được làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM hai lần. Các chiết phẩm kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch  $NH_4OH$  0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu vàng (65mg, 22%). LCMS theo tính toán cho  $C_{20}H_{29}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 421,2$ . Theo thử nghiệm: 421,3.

Bước 3: 3-amino-4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 4-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)piperidin-1-yl)-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (64mg, 0,15mmol), AcOH (0,90ml), nước (0,10ml) và bột sắt (149mg, 2,66mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua nút silicagel ngắn. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (66mg) ở dạng rắn màu hơi vàng, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 391,2. Theo thử nghiệm: 391,1.

Bước 4: 3-((5-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)-carbonyl)amino)-4-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)piperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



3-amino-4-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)piperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (20mg, 0,051mmol), axit (5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, bước 6, 22mg, 0,062mmol), HATU (49mg, 0,13mmol), DMF (0,12ml) và DIPEA (20mg, 0,15mmol) được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng gồm không màu (30mg, 80%). LCMS theo tính toán cho C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 729,3. Theo thử nghiệm: 729,1.

Bước 5: 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

3-((5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)-carbonyl)amino)-4-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)piperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (30mg, 0,041mmol) trong MeOH (0,59ml) được

trộn với 1,0M NaOH (0,30ml, 0,30mmol) và THF (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian (19mg). Chất trung gian được xử lý bằng nước đá TFA trong DCM (4,0M; 1,0ml, 4,0mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít NH<sub>4</sub>OH. Hỗn hợp thu được lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai chất đồng phân không đối quang.

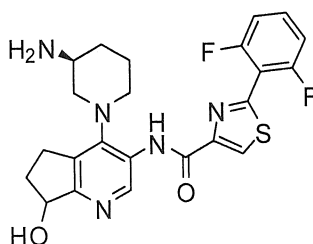
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,786 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 487,2$ ; theo thử nghiệm: 487,1.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,875 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 487,2$ ; theo thử nghiệm: 487,1.

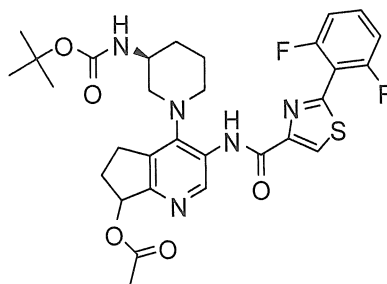
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 16

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1: 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



3-amino-4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (7,0mg, 0,018mmol), axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (5,2mg, 0,022mmol), HATU (17mg, 0,045mmol), DMF (0,042ml) và DIPEA (7,0mg, 0,054mmol) được trộn với nhau và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra tinh khiết hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt (3,7mg, 34%). LCMS theo tính toán cho C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 614,2. Theo thử nghiệm: 614,1.

Bước 2: N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (4,0mg, 0,0065mmol) được trộn với MeOH (77 $\mu$ l), THF (39 $\mu$ l) và dung dịch NaOH 1,0M (42 $\mu$ l, 0,042mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch thu được trong nước được pha loãng bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl và chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô để tạo ra chất trung gian. Chất trung gian được hòa tan trong hỗn hợp gồm DCM (0,066ml) và TFA (0,066ml, 0,86mmol). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH, trung hòa bằng NH<sub>4</sub>OH,

lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

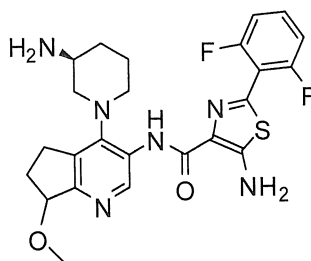
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,685 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 472,2. Theo thử nghiệm: 471,1.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,797 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 472,2. Theo thử nghiệm: 471,1.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 17

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-metoxi-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



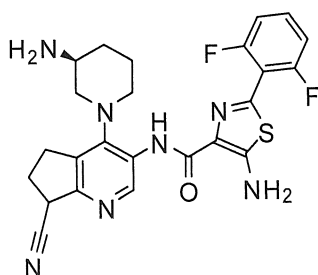
NaH (0,35mg, 0,014mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (4,0mg, 0,0058mmol) trong THF (0,024ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó methyl iodua (2,1mg, 0,015mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ và được tôi bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm

OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra chất trung gian.

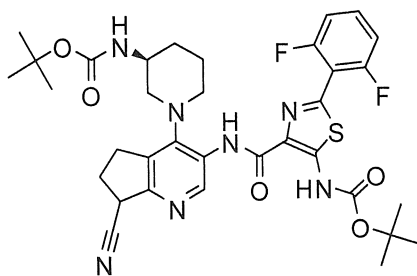
Chất trung gian được hòa tan trong hỗn hợp gồm TFA (0,0090ml, 0,12mmol) trong DCM (0,018ml) và hỗn hợp thu được được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được pha loãng bằng MeOH, và trung hòa bằng NH<sub>4</sub>OH. Sau khi lọc, sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5um 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (1,6mg, 55%). LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 501,2. Theo thử nghiệm: 501,1. Sản phẩm là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Ví dụ 18

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-xyano-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]-pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1: Tert-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-xyano-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamit





Metansulfonyl clorua (20,0mg, 0,175mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (12,0mg, 0,0175mmol) và triethylamin (7,3μl, 0,052mmol) trong DCM (0,12ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ, sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được mesylat được hòa tan trong DMF (48μl), natri xyanua (50mg, 1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi lọc, hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang (5mg, 40%). LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 696,3. Theo thử nghiệm: 696,1.

Bước 2: 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-xyano-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

TFA (0,02ml, 0,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-xyano-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (5,0mg, 0,0072mmol) trong DCM (0,009ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít NH<sub>4</sub>OH. Sau khi lọc, sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4mg) ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang, mà được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng (LC) không đối xứng điều chế (cột Xenluloza-1 Phenomenex Lux®, 21,2x250mm, hạt cỡ 5μm, lưu tốc 18ml/phút, đẳng dung môi rửa giải bằng 45% EtOH trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang đã được phân tách.

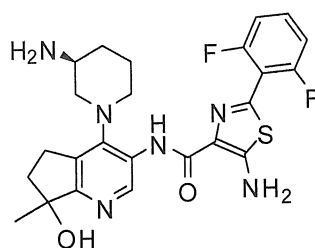
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất (0,5mg). Thời gian lưu 1,579 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{24}F_2N_7OS$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 496,2$ . Theo thử nghiệm: 496,1.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai (0,8mg). Thời gian lưu 1,617min. LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{24}F_2N_7OS$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 496,2$ . Theo thử nghiệm: 496,1.

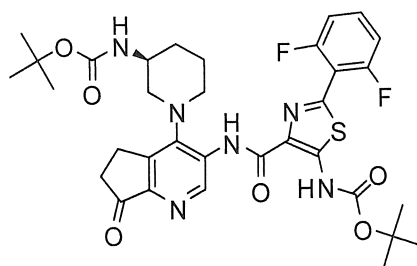
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 19

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-7-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



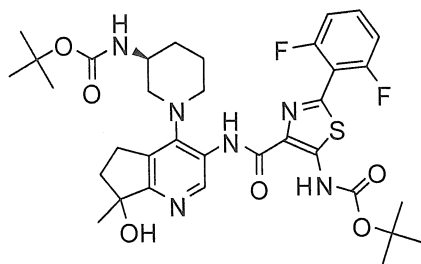
Bước 1: *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl} carbamat



Periodinan Dess-Martin (12mg, 0,028mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl} carbamat (15mg, 0,022mmol) trong DCM (0,098ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1M, pha loãng bằng MeOH và lọc. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế

theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng đục (7,5mg, 50%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 685,3. Theo thử nghiệm: 685,1.

Bước 2: Tert-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-7-metyl-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Metylmagie bromua trong THF (3,0M, 5,8 $\mu$ l, 0,018mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-oxo-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (3,0mg, 0,0044mmol) trong THF (0,068ml), mà được khuấy trong khí quyển N<sub>2</sub> và làm nguội trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được để nâng nhiệt độ từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó dung dịch HCl 1M được bổ sung từ từ để điều chỉnh độ pH đến 7. Lóp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sau đó được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 701,3. Theo thử nghiệm: 701,1.

Bước 3: 5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-7-metyl-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

TFA (0,02ml, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-7-metyl-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (4,0mg, 0,0044mmol) trong DCM (0,01ml). Hỗn hợp

phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng NH<sub>4</sub>OH. Sau khi lọc, hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm điều chế Waters SunFire™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này muối tris-trifloaxetat ở dạng hai chất đồng phân không đối quang.

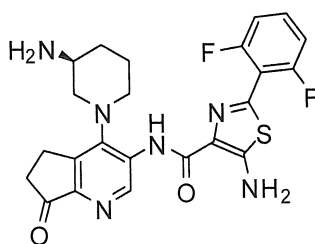
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,282 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 501,2$ . Theo thử nghiệm: 501,1.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,381 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 501,2$ . Theo thử nghiệm: 501,1.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 20

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

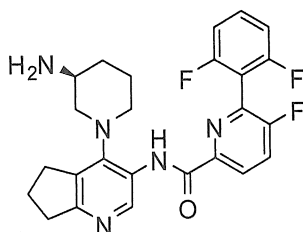


Dung dịch chứa *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (2,0mg, 0,0029mmol) trong DCM (0,009ml) được xử lý bằng TFA (0,01ml, 0,1mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, cô và sau đó được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng NH<sub>4</sub>OH. Sau khi lọc, hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (1,3mg, 92%).

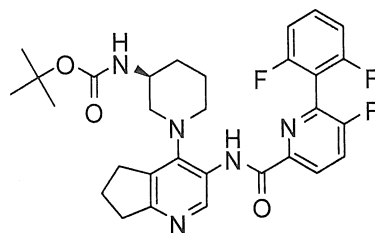
LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{23}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 485,2$ . Theo thử nghiệm: 485,1.

Ví dụ 21

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: Tert-butyl {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl} carbamat



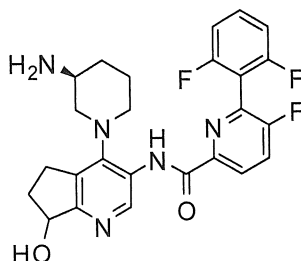
*tert*-butyl [(3*S*)-1-(3-amino-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (5,0mg, 0,015mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (4,6mg, 0,018mmol), HATU (14mg, 0,038mmol), DMF (0,035ml) và DIPEA (5,8mg, 0,045mmol) được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 30x10mm 5μm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng gồm không màu (4,1mg, 48%). LCMS theo tính toán cho  $C_{30}H_{33}F_3N_5O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 568,3$ . Theo thử nghiệm: 568,1.

Bước 2: N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

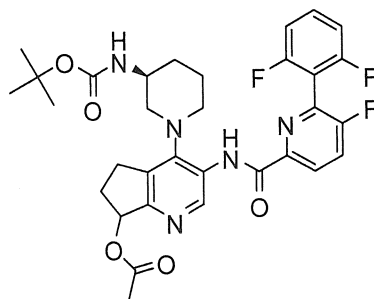
Dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbammat (4,0mg, 0,0070mmol) trong DCM (0,02ml) được xử lý bằng TFA (0,03ml, 0,4mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô để tạo ra cặn, mà được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít NH<sub>4</sub>OH. Sau khi lọc, hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,2mg, 67%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 468,2. Theo thử nghiệm: 468,1.

Ví dụ 22

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



3-amino-4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (6,0mg, 0,015mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-

5-flopyridin-2-carboxylic (4,7mg, 0,018mmol), HATU (15,0mg, 0,038mmol), DMF (0,036ml) và DIPEA (6,0mg, 0,046mmol) được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18, 30x10mm 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng gồm không màu (4,0mg, 42%). LCMS theo tính toán cho C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 626,3. Theo thử nghiệm: 626,1.

Bước 2: N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-([6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl)amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (4,0mg, 0,0064mmol) được trộn với MeOH (76 $\mu$ l), THF (38 $\mu$ l) và dung dịch NaOH 1,0M (42 $\mu$ l, 0,042mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Lọc nước được pha loãng bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl sau đó được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian, mà được xử lý bằng DCM (0,065ml) và TFA (0,065ml, 0,84mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng lượng ít NH<sub>4</sub>OH. Hỗn hợp thu được lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 2,138 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 484,2. Theo thử nghiệm: 484,0.

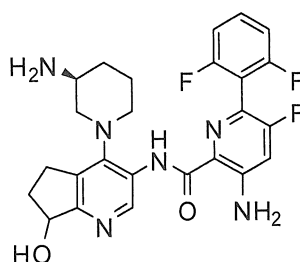
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 2,219 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 484,2. Theo thử nghiệm: 484,0. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  10,80 (br, 2H), 9,52 (s, 1H), 8,39 (dd,  $J$  = 8,0,

4,0 Hz, 1H), 7,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 0,95 (m, 1H) ppm.

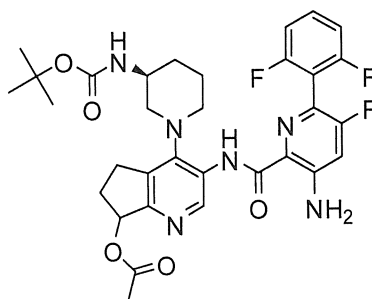
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 23

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: 3-({[3-amino-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-{(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



3-amino-4-{(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (6,0mg, 0,015mmol), axit 3-amino-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (4,9mg, 0,018mmol), HATU (15mg, 0,038mmol), DMF (0,036ml) và DIPEA (6,0mg, 0,046mmol) được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục



này ở dạng gồm không màu (4mg, 41%). LCMS theo tính toán cho  $C_{32}H_{36}F_3N_6O_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 641,3$ . Theo thử nghiệm: 641,0.

Bước 2: 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

3-([3-amino-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl)amino)-4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (4,0mg, 0,0062mmol) được trộn với MeOH (74 $\mu$ l), THF (37 $\mu$ l) và dung dịch NaOH 1,0M (41 $\mu$ l, 0,041mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Lớp nước được pha loãng bằng dung dịch nước  $NH_4Cl$ , sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian, mà được xử lý bằng DCM (0,064ml) và TFA (0,064ml, 0,82mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng  $NH_4OH$ . Hỗn hợp thu được lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch  $NH_4OH$  0,15%) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

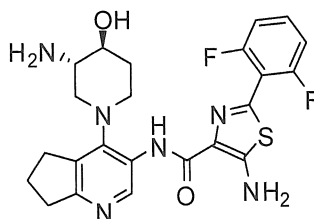
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,703 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 499,2$ . Theo thử nghiệm: 499,0.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,947 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 499,2$ . Theo thử nghiệm: 499,0.  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,58 (br, 2H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (t,  $J = 8,0$  1H), 7,52 (br, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,79 (m, 1H) ppm.

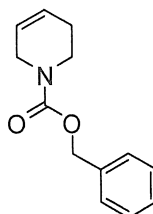
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 24

5-amino-N-{4-[3,4-trans-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 1)

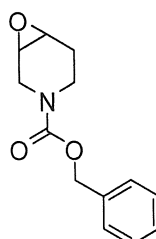


Bước 1: Benzyl 3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



1,2,3,6-Tetrahydropyridin (4,90g, 58,9mmol), DCM (40ml), *N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimit (15,2g, 61,0mmol) và trietylamin (10,0ml, 71,7mmol) được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 40%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu trong. LCMS theo tính toán cho  $C_{13}H_{16}NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 218,1$ . Theo thử nghiệm: 218,0.

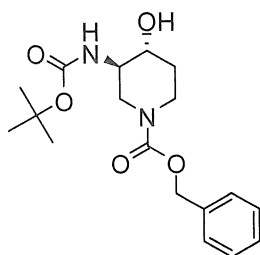
Bước 2: Benzyl 7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat



*m*CPBA (14,6g, 63,3mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch đã được khuấy chứa benzyl 3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (12,50g, 57,5mmol) trong DCM (80ml) mà được làm nguội trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt

độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được được tôi bằng dung dịch nước  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  và lớp hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 234,1$ . Theo thử nghiệm: 234,0.

Bước 3: Benzyl (3R,4R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat và Benzyl (3S,4S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



Benzyl 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (13,4g, 57,4mmol), dung dịch nước  $\text{NH}_4\text{OH}$  14,8M (200ml, 2,9mol) và EtOH (200ml) được trộn với nhau trong bình đậy kín và đun nóng ở  $70^\circ\text{C}$  trong thời gian 5 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng DCM (80ml), sau đó đi-*tert*-butyl dicacbonat (12,5g, 57,4mmol) và triethylamin (8,0ml, 57mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (từ 0% đến 80%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này, mà tiếp theo là việc tách theo phương pháp LC-MS không đối xứng (cột Xenluloza-1 Phenomenex Lux®, 21,2x250mm, hạt cỡ 5 micron, lưu tốc 18ml/phút, đẳng dung môi rửa giải bằng 45% EtOH trong hexan) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

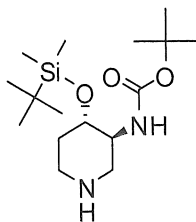
Chất đồng phân đối ảnh 1 benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Thời gian lưu của đỉnh thứ hai 7,163 phút, LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 373,2$ . Theo thử nghiệm: 373,1 (dự định được gọi là chất đồng phân đối ảnh 3S,4S).

Chất đồng phân đối ảnh 2 benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Thời gian lưu của đỉnh thứ nhất 9,247 phút, LCMS

theo tính toán cho  $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 373,2$ . Theo thử nghiệm: 373,1 (dự định được gọi là chất đồng phân đối ảnh 3*R*,4*R*).

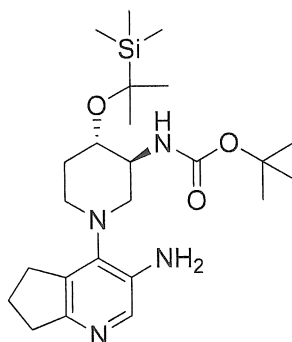
LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 373,2$ . Theo thử nghiệm: 373,1.

Bước 4: Tert-butyl (3,4-trans-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (chất đồng phân đối ảnh 1)



Benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,50g, 1,4mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 1) thu được từ bước tách không đối xứng (bước 3, đỉnh 1) được trộn với 1*H*-imidazol (0,11g, 1,6mmol), DMAP (0,017g, 0,14mmol), DCM (15ml) và *tert*-butyldimetylsilyl clorua (0,24g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi lọc trong chân không, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra chất trung gian (0,50g). Chất trung gian được hòa tan trong EtOAc (5ml) và MeOH (5ml) và 10% Pd trên cacbon (0,10g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa ở 25psi (172,37kPa) trong thời gian 2 giờ. Sau khi lọc trong chân không, dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 331,2$ . Theo thử nghiệm: 331,3. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*S*,4*S*).

Bước 5: Tert-butyl (1-(3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3,4-trans-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (40mg, 0,20mmol), *tert*-butyl (3,4-*trans*-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (80mg, 0,24mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 1) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng nhạt (81mg). Chất trung gian được hòa tan trong AcOH (0,90ml) và nước (0,10ml). Bột sắt (51mg, 0,91mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 463,3. Theo thử nghiệm: 463,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự định chỉ định là (3*S*,4*S*).

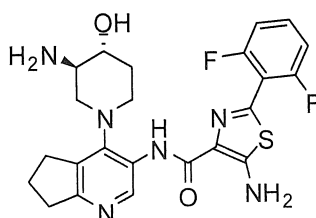
Bước 6: 5-amino-N-{4-[(3,4-*trans*-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl (1-(3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3,4-*trans*-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (chất đồng phân đối ảnh 1) (0,010g, 0,022mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,0085g, 0,024mmol), HATU (0,033g, 0,086mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,011g, 0,088mmol) được khuấy ở nhiệt độ

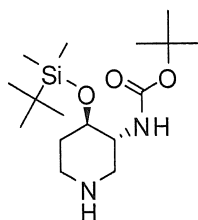
trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Chiết phẩm hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (8mg). Chất trung gian được xử lý bằng HCl trong đioxan (4,0M; 2,5ml, 10mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 487,2. Theo thử nghiệm: 487,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*S*,4*S*).

#### Ví dụ 25

5-amino-N-{4-[3,4-trans-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)



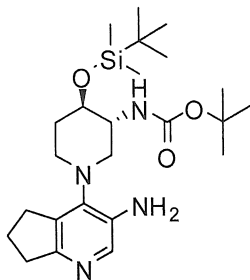
Bước 1: Tert-butyl (3,4-trans-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,50g, 1,4mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 2) thu được từ bước tách không đối xứng (theo Ví dụ 24, bước 3, đỉnh 2) được trộn với 1*H*-imidazol (0,11g, 1,6mmol), DMAP (0,017g, 0,14mmol), DCM (15ml) và *tert*-butyldimetylsilyl clorua

(0,24g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó được lọc bằng cách lọc trong chân không, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra chất trung gian (0,55g). Chất trung gian được hòa tan trong hỗn hợp gồm EtOAc (5ml) và MeOH (5ml), 10% Pd trên cacbon (0,10g) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa ở 25psi (172,37kPa) trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng cách lọc chân không qua điatomit, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 331,2$ . Theo thử nghiệm: 331,3. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*R*,4*R*).

Bước 2: Tert-butyl 1-(3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3,4-trans-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}piperidin-3-yl)carbamate (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (40mg, 0,20mmol), tert-butyl (3,4-trans-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}piperidin-3-yl)carbamate (chất đồng phân đối ảnh 2) (80mg, 0,24mmol) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,5ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng nhạt (69,8mg). Chất trung gian được hòa tan trong AcOH (0,90ml) và nước (0,10ml). bột sắt được bổ sung (51mg, 0,91mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho

$C_{24}H_{43}N_4O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 463,3. Theo thử nghiệm: 463,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*R*,4*R*).

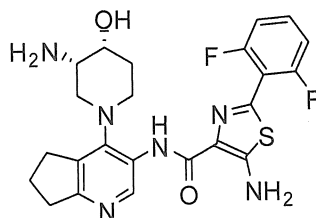
Bước 3: 5-amino-N-{4-[3,4-trans-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 1-(3-amino-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3,4-*trans*-4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy]piperidin-3-yl)carbammat (Chất đồng phân đối ảnh 2) (0,010g, 0,022mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,0085g, 0,024mmol), HATU (0,033g, 0,086mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,011g, 0,088mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Chiết phẩm hữu cơ được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (8mg), mà được xử lý bằng HCl trong đioxan (4,0M; 2,5ml, 10mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 487,2. Theo thử nghiệm: 487,1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,22 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,94 – 2,86 (m, 2H), 2,79 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 1H) ppm. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*R*,4*R*).

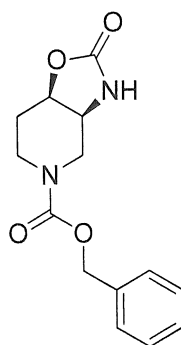


## Ví dụ 26

5-amino-N-{4-[(3,4-cis-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 1)

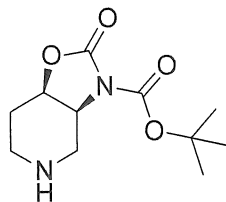


Bước 1: Benzyl 3,7-cis-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)



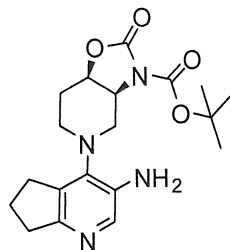
Benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1) (0,50g, 1,4mmol) thu được từ bước tách không đối xứng (theo Ví dụ 24, bước 3, đỉnh 1) được trộn với DCM (12ml), triethylamin (0,30ml, 2,1mmol) và metansulfonyl clorua (0,21g, 1,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Lớp nước được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong chân không để tạo ra chất trung gian mesylat. Sau đó, mesylat được trộn với pyridin (10ml) và đun nóng ở 120°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi được cô trong chân không, cặn thu được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 50% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 277,1. Theo thử nghiệm: 277,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aS*,7*aR*).

Bước 2: *Tert*-butyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Benzyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1) (0,35g, 1,3mmol) được hòa tan trong DCM (6,0ml), tiếp theo bổ sung triethylamin (0,50ml, 3,6mmol), DMAP (0,016g, 0,13mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,31g, 1,4mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian. Chất trung gian được trộn với EtOAc (10ml) và MeOH (10ml), và hỗn hợp gồm 10% Pd trên cacbon (0,20g). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở 25 psi (172,37kPa) trong thời gian 1 giờ. chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không. Dịch lọc trong được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{11}H_{19}N_2O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 243,1. Theo thử nghiệm: 243,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aS*,7*aR*).

Bước 3: *Tert*-butyl 3,7-*cis*-(3-amino-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin (40mg, 0,20mmol), *tert*-butyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (58mg, 0,24mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 1) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18

giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 20% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng (31mg). Chất trung gian được hòa tan trong AcOH (0,90ml, 16mmol) và nước (0,10ml). Bột sắt (51mg, 0,91mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 375,2$ . Theo thử nghiệm: 375,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aS*,7*aR*).

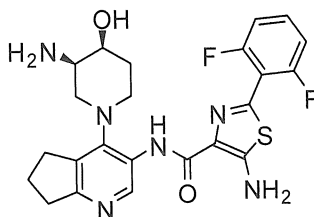
Bước 4: 5-amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3,7-*cis*-5-(3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (0,010g, 0,027mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,010g, 0,029mmol), HATU (0,041g, 0,11mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,014g, 0,11mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (7mg). Chất trung gian được hòa tan trong MeOH (0,38ml) và xezi cacbonat (0,050g, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong TFA (0,50ml, 6,5mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính

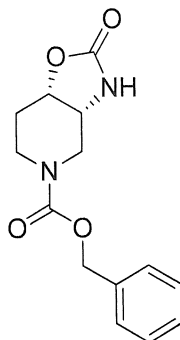
toán cho  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 487,2$ . Theo thử nghiệm: 487,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*S*,4*R*).

Ví dụ 27

5-amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)



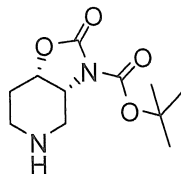
Bước 1: Benzyl 3,7-cis-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Benzyl 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,50g, 1,4mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 2) thu được từ bước tách không đối xứng (theo Ví dụ 24, bước 3, đỉnh 2) được trộn với DCM (12ml), triethylamin (0,30ml, 2,1mmol) và metansulfonyl clorua (0,21g, 1,8mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước  $NaHCO_3$ . Lọc nước được chiết bằng DCM ba lần. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $Na_2SO_4$ , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian mesylat. Sau đó, mesylat được trộn với pyridin (10ml, 100mmol) và đun nóng ở 120°C trong thời gian 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 50% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{14}H_{17}N_2O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 277,1$ .

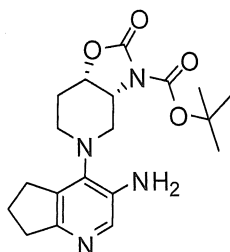
Theo thử nghiệm: 277,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aR*,7*aS*).

Bước 2: *tert*-butyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hỗn hợp gồm benzyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat (0,32g, 1,2mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 2), DCM (10ml), triethylamin (0,18ml, 1,3mmol), DMAP (0,014g) và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,28g, 1,3mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian. Chất trung gian được trộn với EtOAc (10ml) của và MeOH (10ml), và a và 10% Pd trên cacbon (0,20g). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở 25 psi (172,37kPa) trong thời gian 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không. Dịch lọc trong được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho  $C_{11}H_{19}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 243,1. Theo thử nghiệm: 243,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aR*,7*aS*).

Bước 3: *Tert*-butyl 3,7-*cis*-5-(3-amino-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin (40mg, 0,20mmol), *tert*-butyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (58mg, 0,24mmol) (Chất đồng phân đối ảnh 2) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18

giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn thu được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc/hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng nhạt. Chất trung gian được hòa tan vào AcOH (0,90ml, 16mmol) và nước (0,10ml), và bột sắt (51mg, 0,91mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cạn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 375,2. Theo thử nghiệm: 375,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aR*, 7*aS*).

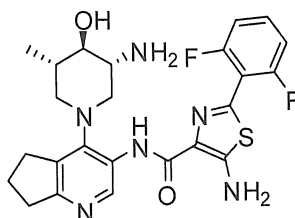
Bước 4: 5-amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3,7-*cis*-5-(3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2) (0,010g, 0,027mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,010g, 0,029mmol), HATU (0,041g, 0,11mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,014g, 0,11mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Chiết phẩm hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cạn thu được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (7mg). Chất trung gian được hòa tan trong MeOH (0,38ml) và xezi cacbonat (0,050g, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cạn được hòa tan trong TFA (0,50ml, 6,5mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và cạn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho

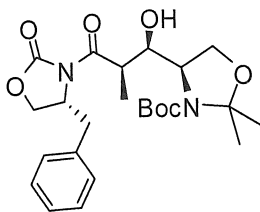
$C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 487,2$ . Theo thử nghiệm: 487,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*S*,4*R*).

Ví dụ 28

5-amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

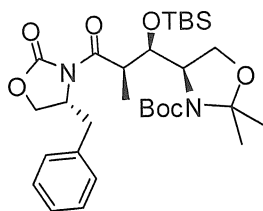


Bước 1. Tert-butyl (4*R*)-4-{(1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-hydroxy-2-methyl-3-oxopropyl}-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



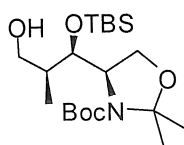
Dung dịch chứa  $TiCl_4$  trong DCM (1,0M, 10,0ml, 10,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (*R*)-3-(1-oxopropyl)-4-benzyl-2-oxazolidinone (do Aldrich cung cấp, 2,0g, 8,6mmol) trong DCM (60ml) ở  $-40^\circ C$ . Hỗn hợp này được khuấy ở  $-40^\circ C$  trong thời gian 10 phút, sau đó DIPEA (3,7ml, 21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến  $0^\circ C$  và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch chứa *tert*-butyl (4*R*)-4-formyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (do Aldrich cung cấp, 2,0g, 8,7mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước  $NH_4Cl$  bão hòa vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $MgSO_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này là sản phẩm chính (5:2) với hiệu suất 87% (3,44g). LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{34}N_2NaO_7$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 485,2$ ; theo thử nghiệm 485,1.

Bước 2. Tert-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-  
{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-metyl-3-oxopropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-  
carboxylat



2,6-lutidin (0,90ml, 7,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-hydroxy-2-metyl-3-oxopropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (2,0g, 4,3mmol) trong DCM (40ml) ở -40°C, tiếp theo là *tert*-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (1,4ml, 6,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở -40°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô trên MgSO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (2,2g, 88%). LCMS theo tính toán cho C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 577,3; theo thử nghiệm 577,3.

Bước 3. Tert-butyl (4R)-4-((1R,2S)-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-hydroxy-2-metylpropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

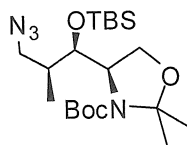


LiBH<sub>4</sub> (0,25g, 11mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-metyl-3-oxopropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (2,2g, 3,8mmol) và EtOH (0,67ml, 11mmol) trong THF (40ml) ở -30°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ete và dung dịch NaOH 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo



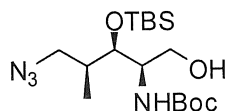
ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (1,2g, 78%). LCMS theo tính toán cho  $C_{15}H_{34}NO_3Si$  ( $M+H-Boc$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 304,2$ ; theo thử nghiệm 304,2.

Bước 4. *Tert*-butyl (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Diphenylphosphonic azit (1,3ml, 5,9mmol) được bổ sung vào vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,2g, 3,0mmol), DIAD (1,2ml, 5,9mmol) và  $PPh_3$  (1,6g, 5,9mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 15% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (1,09g, 86%). LCMS theo tính toán cho  $C_{15}H_{33}N_4O_2Si$  ( $M+H-Boc$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 329,2$ ; theo thử nghiệm 329,2.

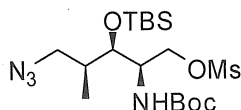
Bước 5. *Tert*-butyl [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]carbamate



Pyridini *p*-toluensulfonat (1,3g, 5,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,09g, 2,6mmol) trong EtOH (15ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (25ml), và DIPEA (0,67ml, 3,8mmol) được bổ sung tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (0,67g, 3,1mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,56g, 56%).

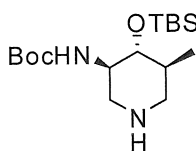
LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_{29}N_4O_2Si$  ( $M+H-Boc$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 289,2$ ; theo thử nghiệm 289,2.

Bước 6. (2R,3R,4S)-5-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylpentyl metansulfonat



Metansulfonyl clorua (0,14ml, 1,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-(hydroxymetyl)-3-methylbutyl]carbammat (0,56g, 1,4mmol) trong pyridin (7,3ml) ở 0°C, tiếp theo là DMAP (0,04g, 0,3mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước  $NaHCO_3$  bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô trên  $MgSO_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,59g, 88%). LCMS theo tính toán cho  $C_{13}H_{31}N_4O_4SSi$  ( $M+H-Boc$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 367,2$ ; theo thử nghiệm 367,2.

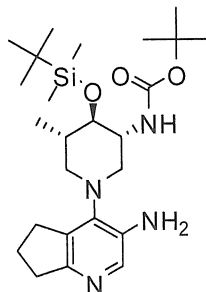
Bước 7. *Tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-methylpiperidin-3-yl)carbammat



Dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methylpentyl metansulfonat (0,59g, 1,3mmol) trong MeOH (10ml) được khử oxy bằng  $N_2$  trong thời gian 20 phút. DIPEA (0,55ml, 3,2mmol) được bổ sung vào, tiếp theo 10% trọng lượng Pd trên cacbon (0,1g, 0,1mmol). Hỗn hợp này được hydro hóa ở 1atm trong thời gian 2 giờ, và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,43g, 98%). LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{37}N_2O_3Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 345,3$ ; theo thử nghiệm 345,2.  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,35 (bs, 1H), 3,32 (dt,  $J = 13,1, 6,3$  Hz, 1H), 3,25 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 3,04 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,94 (ddd,  $J = 13,1, 4,1, 1,5$  Hz, 1H), 2,33 (dd,  $J = 12,6, 10,5$  Hz, 1H), 2,24 (dd,  $J = 13,1, 10,9$  Hz, 1H), 1,76 (bs, 1H), 1,55 (tdd,  $J =$

8,9, 6,7, 4,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (d,  $J = 10,3$  Hz, 6H) ppm.

Bước 8: *Tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin (40mg, 0,20mmol), *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (83mg, 0,24mmol) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 20% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng (43mg). Chất trung gian được hòa tan trong EtOH (1,0ml) và nước (0,10ml). Bột sắt (51mg, 0,91mmol) và NH<sub>4</sub>Cl (54mg, 1,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng EtOAc và DCM. Sau khi lọc trong chân không, dịch lọc trong được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục phụ này. LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 477,3$ . Theo thử nghiệm: 477,1.

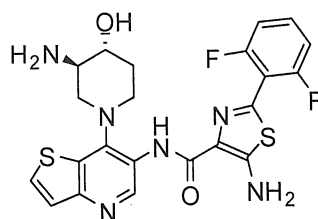
Bước 9: 5-amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (0,020g, 0,042mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,016g, 0,046mmol), HATU (0,064g, 0,17mmol), DMF (0,29ml) và DIPEA (0,022g, 0,17mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

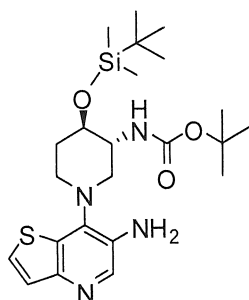
thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaOH. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (8mg). Chất trung gian được xử lý bằng HCl trong đioxan (4,0M; 4,8ml, 19mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch NH<sub>4</sub>OH, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradient MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 501,2. Theo thử nghiệm: 501,1.

#### Ví dụ 29

5-amino-N-{7-[3,4-trans-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-b]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Bước 1: Tert-butyl (1-(6-aminothieno[3,2-b]pyridin-7-yl)-3,4-trans-4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hỗn hợp gồm 7-clo-6-nitrothieno[3,2-b]pyridin (theo Ví dụ 5, bước 2, 43mg, 0,20mmol), *tert*-butyl ((3*R*,4*R*)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamate (Chất đồng phân đối ảnh 2) (theo Ví dụ 25, bước 1, 80mg, 0,24mmol) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế bằng cột sắc ký

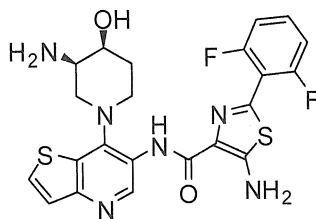
trên silicagel (rửa giải bằng 20% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng nhạt. Chất trung gian được hòa tan trong AcOH (0,90ml, 16mmol) và nước (0,10ml). Bột sắt (51mg, 0,91mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 479,2$ . Theo thử nghiệm: 479,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*R*,4*R*).

Bước 2: 5-amino-N-{7-[3,4-trans-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)

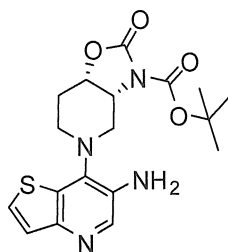
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3*R*,4*R*)-1-(6-aminothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}piperidin-3-yl)carbamit (chất đồng phân đối ảnh 2) (0,010g, 0,022mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4- carboxylic (0,0085g, 0,024mmol), HATU (0,033g, 0,086mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,011g, 0,088mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (8mg). Chất trung gian được xử lý bằng HCl trong dioxan (4,0M; 2,5ml, 10mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH, và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 503,1$ . Theo thử nghiệm: 503,1. hóa học lập thể được dự tính chỉ định là (3*R*,4*R*).

## Ví dụ 30

5-amino-N-{7-[3,4-cis-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-6-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Bước 1: Tert-butyl 3,7-cis-5-(6-aminothieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2H)-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



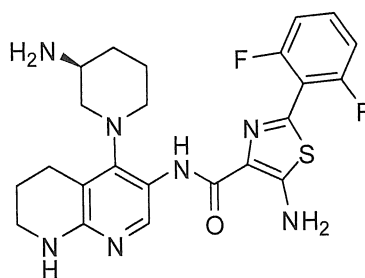
Hỗn hợp gồm 7-clo-6-nitrothieno[3,2-*b*]pyridin (43,2mg, 0,201mmol), *tert*-butyl 3,7-*cis*-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-3(2H)-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (theo Ví dụ 27 bước 2, 58mg, 0,24mmol) và triethylamin (0,084ml, 0,60mmol) trong rượu isopropylic (0,50ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian ở dạng bột màu vàng nhạt (81mg). Chất trung gian được hòa tan trong AcOH (0,90ml, 16mmol) và nước (0,10ml). Bột sắt (51mg, 0,91mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 391,1. Theo thử nghiệm: 391,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*aR*,7*aS*).

Bước 2: 5-amino-N-{7-[(3R,4S)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl]thieno[3,2-b]pyridin-6-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Chất đồng phân đối ảnh 2)

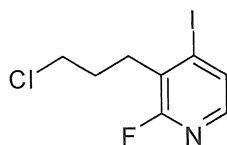
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl (3aR,7aS)-5-(6-aminothieno[3,2-b]pyridin-7-yl)-2-oxohexahydro[1,3]oxazolo[4,5-c]pyridin-3(2*H*)-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2) (0,010g, 0,027mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,010g, 0,029mmol), HATU (0,041g, 0,11mmol), DMF (0,15ml) và DIPEA (0,014g, 0,11mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaOH. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian (8mg). Chất trung gian được hòa tan trong MeOH (0,38ml) và xezi cacbonat (0,050g, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong TFA (0,50ml, 6,5mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong MeOH, trung hòa bằng NH<sub>4</sub>OH dung dịch và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 503,1. Theo thử nghiệm: 503,1. Hóa học lập thể của sản phẩm được dự tính chỉ định là (3*R*,4*S*).

Ví dụ 31

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

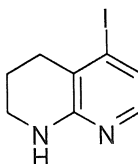


### Bước 1. 3-(3-clopropyl)-2-fluoro-4-iodopyridin



Lithi diisopropylamit trong THF (2,0M; 12ml, 24mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-fluoro-3-iodopyridin (do Alfa Aesar cung cấp, 5,0g, 22mmol) trong THF (50ml) ở  $-78^{\circ}\text{C}$ . Dung dịch này được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa 1-clo-3-iodo-propan, (5,0g, 24mmol) trong 15ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 30 phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước  $\text{NH}_4\text{Cl}$  và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup>, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (6,2g, 92%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClFIN}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 299,9$ . Theo thử nghiệm: 300,1.

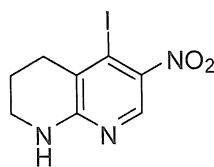
### Bước 2. 5-Iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin



Hỗn hợp gồm 3-(3-clopropyl)-2-fluoro-4-iodopyridin (5,0g, 17mmol),  $\text{NH}_4\text{OH}$  (100ml, 800mmol), amoni axetat (18g, 230mmol), kali iodua (5,5g, 33mmol), kali cacbonat (12g, 87mmol) và DMF (26ml) được đun nóng ở  $60^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, và pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ , sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup>, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (3,0g, hiệu suất 69%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{IN}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 261,0$ ; theo thử nghiệm: 261,1.

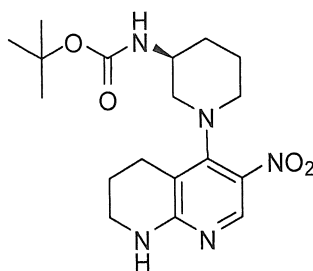


Bước 3. 5-Iodo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin



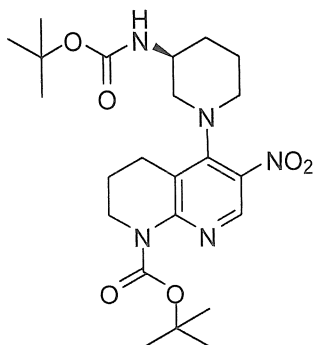
Dung dịch axit nitric đặc bốc khói (0,5ml, 10mmol) được bổ sung hỗn hợp gồm 5-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (1,0g, 3,8mmol) trong axit sulfuric (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá và trung hòa bằng dung dịch nước NaOH 3M. Chất rắn tạo ra chất kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,50g, 43%). LCMS theo tính toán cho  $C_8H_9IN_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 306,0$ ; theo thử nghiệm: 306,1.

Bước 4. Tert-butyl [(3S)-1-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



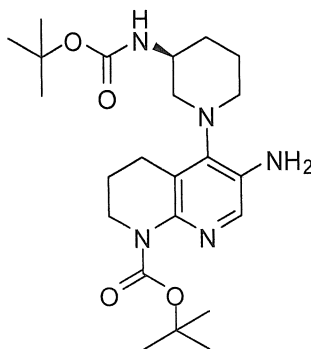
Hỗn hợp gồm 5-iodo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin (0,50g, 1,6mmol), *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamate (0,39g, 2,0mmol), DIPEA (0,64g, 5,0mmol) và 1-butanol (6ml) được đun nóng ở 140°C trong thời gian 14 giờ, sau đó được để nguội. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sau đó cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước  $Na_2CO_3$ . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 10% đến 90% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,55g, 89%). LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{28}N_5O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 378,2$ ; theo thử nghiệm: 378,1.

Bước 5. Tert-butyl 5-[(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6-nitro-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3S)-1-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (0,55g, 1,4mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (0,35g, 1,6mmol), DMAP (0,18g, 1,4mmol) và MeCN (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 20% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra 0,60g (86%) hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng. LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{36}N_5O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 478,3; theo thử nghiệm: 478,1.

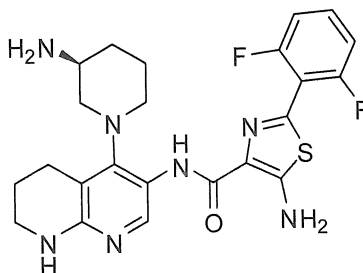
Bước 6. Tert-butyl 6-amino-5-[(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat



Bột sắt (0,26g, 4,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 5-[(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6-nitro-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (0,60g, 1,2mmol), AcOH (9ml), và nước (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và lọc. Dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch nước  $NaHCO_3$  bão

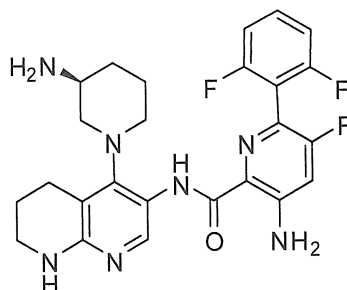
hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (0,51g, 90%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 448,3$ ; theo thử nghiệm: 448,1.

Bước 7. 5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6-amino-5-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3,4-đihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-carboxylat (0,049g, 0,11mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,039g, 0,11mmol) và HATU (0,063g, 0,16mmol) trong DMF (2ml), và DIPEA (0,021g, 0,16mmol) được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$ , nước và nước muối. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , cô và cặn thu được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu\text{m}$  30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% TFA) để tạo ra chất trung gian được bảo vệ bằng Boc, LCMS ( $\text{M}+1$ ): 786,1. Chất trung gian được xử lý bằng 50% TFA trong DCM (2ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu\text{m}$  30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (5mg, 10%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 486,2$ ; theo thử nghiệm: 486,1. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9,24 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,28 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,63 (br s, 1H), 3,35-3,65(m, 5H), 3,20 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,42 (m, 1H) ppm.

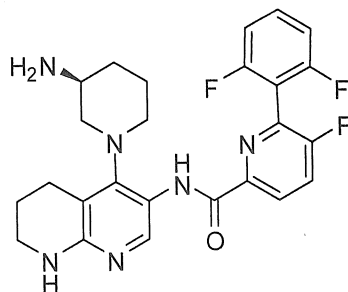
3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



158

## Ví dụ 33

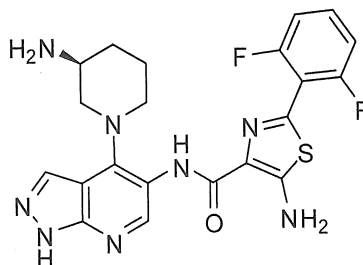
N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



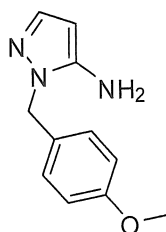
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6-amino-5-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3,4-đihydro-1,8-naphthtyridin-1(2H)-carboxylat (0,049g, 0,11mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (0,028g, 0,11mmol) và HATU (0,063g, 0,16mmol) DIPEA (0,021g, 0,16mmol) và DMF (2ml), khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>, nước và nước muối. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% TFA) để tạo ra chất trung gian được bảo vệ bằng Boc, LCMS (M+H): 782,1. Chất trung gian được xử lý bằng 50% TFA trong DCM (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 10%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 483,2; theo thử nghiệm: 483,1. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,23 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,23 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (br s, 4H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,29 (m, 1H) ppm.

## Ví dụ 34

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

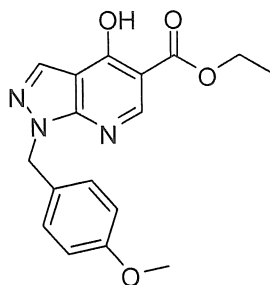


Bước 1. 1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-amin



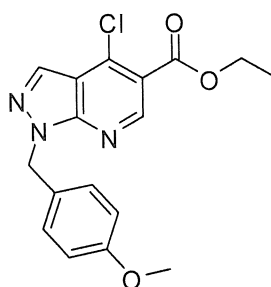
Hydrazin (10ml, 320mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút vào dung dịch đã được khuấy mạnh chứa 2-propennitril (22,3ml, 339mmol) trong EtOH (100ml), mà được làm nguội trong bể nước đá đến nhiệt độ thấp hơn 20°C. Sau khi khuấy trong thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá, và 4-metoxybenzaldehyt (41,1ml, 338mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 giờ. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong rượu isopropylic (100ml). NaOH (7g, 200mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 120°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách và sau đó lớp nước được chiết bằng EtOAc bổ sung. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Các lớp HCl được kết hợp và độ pH được điều chỉnh đến 14 bằng cách sử dụng NaOH. Huyền phù đặc tạo thành được chiết bằng DCM. Các lớp DCM được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 21g hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (30%). LCMS theo tính toán cho C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 204,1; theo thử nghiệm: 204,2.

Bước 2. Ethyl 4-hydroxy-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm 1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-amin (3g, 10mmol) và axit (-etoxymetylen)propandioic, diethyl este (3,8g, 18mmol) được đun nóng ở 120°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được để nguội. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô và cạn thu được tinh chế bằng CombiFlash®, rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan để tạo ra chất trung gian, LCMS (M+H): 374,1. Chất trung gian được hòa tan trong diphenyl ete (5ml). Dung dịch tạo thành được đun nóng ở 240°C trong bình phản ứng dùng được vi sóng trong thời gian 1 giờ 20 phút. Sau khi làm nguội, chất rắn vụn ra được lọc và rửa bằng hexan để tạo ra 4,0g (80%) hợp chất nêu ở tiêu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 328,1; theo thử nghiệm: 328,1.

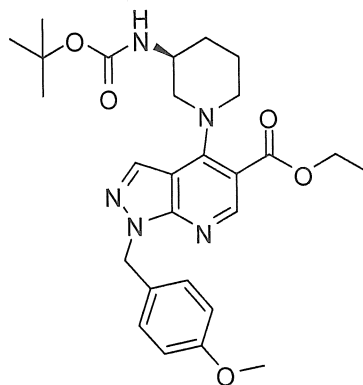
Bước 3. Ethyl 4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carboxylat



POCl<sub>3</sub> (2,4ml, 26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 1-(4-metoxybenzyl)-4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carboxylat (4,0g, 13mmol) trong 1,2-dicloetan (9,8ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội, hầu hết thành phần bay hơi được loại bỏ bằng chân không, và cạn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Lớp hữu cơ được rửa nước và nước muối, sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cạn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách

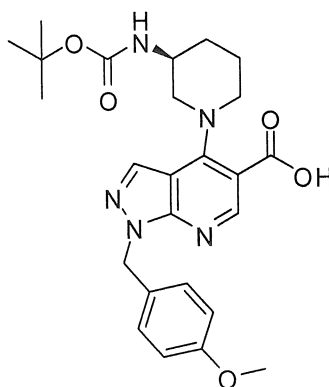
sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 10% đến 60% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (3,9g, 95%). LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{17}ClN_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 346,1$ ; theo thử nghiệm: 346,1.

Bước 4. Etyl 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carboxylat (1,5g, 4,3mmol), *tert*-butyl (3*S*)-piperidin-3-ylcarbamat (1,0g, 5,0mmol) và DIPEA (0,84g, 6,5mmol) trong 1-butanol (10ml) được tăng nhiệt độ đến 140°C trong thời gian 14 giờ, sau đó được để nguội. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cạn thu được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước  $NaHCO_3$ . Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 20% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (1,9g, 86%). LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{36}N_5O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 510,3$ ; theo thử nghiệm: 510,2.

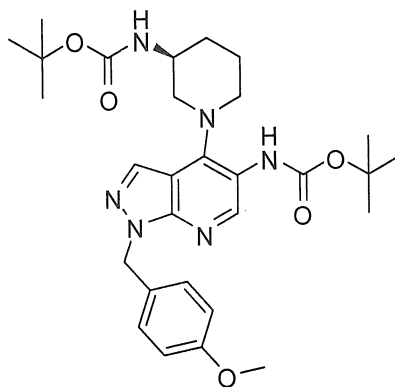
Bước 5. Axit 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carboxylic





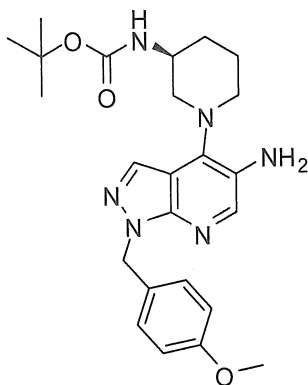
Nước (5ml) và lithi hydroxit (1,5g, 63mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carboxylat (1,9g, 3,7mmol) trong MeOH (5ml) và THF (5ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được trung hòa bằng 2N HCl và chiết hai lần bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (1,6g (89%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 482,2; theo thử nghiệm: 482,1.

Bước 6. Tert-butyl {(3*S*)-1-[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Hỗn hợp gồm 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-axit carboxylic (1,0g, 2,1mmol), diphenylphosphonic azit (0,58ml, 2,7mmol) và DIPEA (0,72ml, 4,2mmol) trong rượu tert-butylic (20ml) được làm nóng khi hồi lưu qua đêm. Sau đó, dung dịch này được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được hòa tan trong DCM, rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M và nước muối, sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu màu nâu (0,50g, 44%). LCMS theo tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 553,3; theo thử nghiệm: 553,2.

Bước 7. *Tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(4-metox-ybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (0,50g, 0,90mmol) và HCl trong đioxan (4,0M; 10ml, 40mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được hòa tan trong THF (10ml), và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,20g, 0,92mmol) trong THF (5ml) và triethylamin (0,37g, 3,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash®, rửa giải bằng 20% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra 0,30g (73%) hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 453,3; theo thử nghiệm: 453,1.

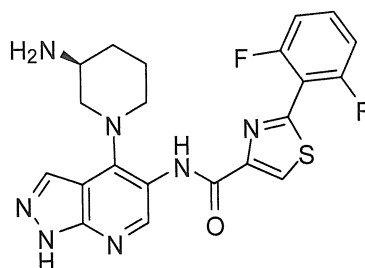
Bước 8. 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3*S*)-1-[5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (0,050g, 0,11mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,043g, 0,12mmol), HATU (0,063g, 0,16mmol), DIPEA (0,021g, 0,16mmol) và DMF (2ml) được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch thu được được rửa bằng

dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$ , nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu\text{m}$  30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% TFA) để tạo ra chất trung gian được bảo vệ bằng Boc (15mg), LCMS (M+H): 791,1. Chất trung gian được xử lý bằng 50% TFA trong DCM (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu\text{m}$  30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 10%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_8\text{OS}$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 471,1; theo thử nghiệm: 471,1.

#### Ví dụ 35

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

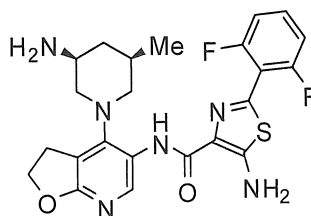


Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3S)-1-[5-amino-1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (0,050g, 0,11mmol), axit 2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (0,029g, 0,12mmol), HATU (0,063g, 0,16mmol), DIPEA (0,021g, 0,16mmol) và DMF (2ml) được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$ , nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu\text{m}$  30x10mm OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% TFA) để tạo ra chất trung gian được bảo vệ bằng Boc (10mg), LCMS (M+H): 676,1. Chất trung gian được xử lý bằng TFA (2ml) và khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế theo phương

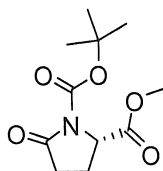
pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m 30x10mm OBD™ điều chế XBridge™, lưu tốc 60ml/phút, rửa giải bằng gradient MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, 10%). LCMS theo tính toán cho C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 456,1; theo thử nghiệm: 456,1. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,53 (d,  $J$  = 8,2Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,00 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 1,76 (d,  $J$  = 9,3Hz, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,14 (m, 1H) ppm.

Ví dụ 36

5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



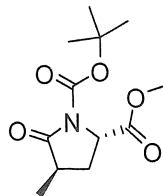
Bước 1. 1-tert-butyl 2-metyl (2S)-5-oxopyrrolidin-1,2-đicarboxylat



Thionyl clorua (5,6ml, 77mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa axit (2S)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic (do Aldrich cung cấp, 5,0g, 39mmol) trong MeOH (30,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được hòa tan trong EtOAc (25ml). Sau khi bổ sung từ từ triethylamin (5,4ml, 39mmol) vào, hỗn hợp này được lọc. DMAP (0,48g, 3,9mmol) được bổ sung vào dịch lọc, tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (8,4g, 39mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (25ml) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch HCl 1N (50ml) được bổ sung từ từ vào. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (50ml) và nước muối (50ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục

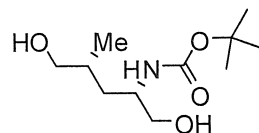
này ở dạng rắn màu trắng (8,08g, 86%). LCMS theo tính toán cho  $C_{11}H_{17}NNaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 266,1$ ; theo thử nghiệm 266,1.

Bước 2. 1-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-1,2-đicarboxylat



Hợp chất này được điều chế như đã được bộc lộ trong tài liệu: Gu *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 3203-3205. Lithi hexametyldisilazit trong THF (1,0M; 8,47ml, 8,47mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 30 phút vào dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*)-5-oxopyrrolidin-1,2-đicarboxylat (2,0g, 8,2mmol) trong THF (20ml) ở -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, metyl iodua (1,30ml, 20,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy ở -78°C trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung AcOH (1,00ml, 17,6mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (100ml), rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,47g, 22%). LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_{19}NNaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 280,1$ ; theo thử nghiệm 280,1.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,57 (1H, dd,  $J = 1,6$  và  $9,6$  Hz), 3,77 (3H, s), 2,68 (1H, m), 2,27 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,21 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz) ppm.

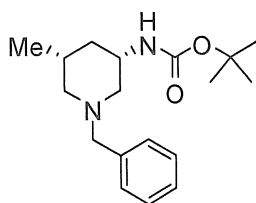
Bước 3. *Tert*-butyl [(1*S*,3*R*)-4-hydroxy-1-(hydroxymetyl)-3-metylbutyl]carbamamat



$NaBH_4$  (0,207g, 5,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 2-metyl (2*S*,4*R*)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-1,2-đicarboxylat (0,47g, 1,8mmol) trong THF (4,0ml) ở -10°C, tiếp theo là EtOH (1,0ml). Sau khi khuấy ở -10°C trong thời gian 1

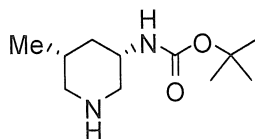
giờ, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml), rửa bằng nước (25ml) và nước muối (30ml), sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm tạo ra thô (0,39g, 92%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 234,2; phát hiện thấy không ion hóa.

Bước 4. *Tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-benzyl-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate



Triethylamin (0,932ml, 6,69mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(1*S*,3*R*)-4-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]carbamate (0,39g, 1,7mmol) trong DCM (7,5ml) ở 0°C. Sau đó, metansulfonyl clorua (0,388ml, 5,01mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch thu được. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (50ml), rửa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa (50ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Benzylamin (3,65ml, 33,4mmol) được bổ sung vào cặn thu được và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100ml), rửa bằng dung dịch nước K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 10% (50ml) và nước muối (50ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (0,34g, 67%). LCMS theo tính toán cho C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 305,2; theo thử nghiệm 305,2.

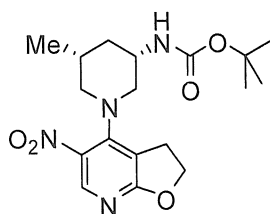
Bước 5. *Tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate



10% trọng lượng Pd trên cacbon (120mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-benzyl-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate (0,34g,

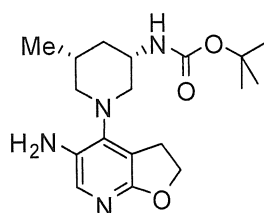
1,1mmol) trong MeOH (15,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro nguyên tử (1atm) trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH), và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo cần không cần tinh chế thêm (0,21g, 88%). LCMS theo tính toán cho  $C_{11}H_{23}N_2O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 215,2$ ; theo thử nghiệm 215,2.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,33 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,94 (1H, dd,  $J = 3,6$  và  $12,8$  Hz), 2,18-2,02 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,43 (9H, s), 0,85 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz) ppm.

Bước 6. Tert-butyl [(3S,5R)-5-methyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH (1,00ml) được bổ sung vào bình chịu được vi sóng chứa 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin (từ Ví dụ 9, bước 3) (47,8mg, 0,164mmol) và *tert*-butyl [(3S,5R)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate (33,7mg, 0,157mmol), tiếp theo là DIPEA (41,5mg, 0,321mmol). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trong khi chiếu xạ bằng vi sóng ở  $100^\circ C$  trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng (44,5mg, 75%). LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{27}N_4O_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 379,2$ ; theo thử nghiệm 379,2.

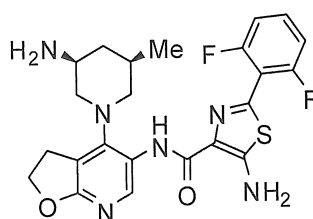
Bước 7. Tert-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate



10% trọng lượng Pd trên cacbon (9,3mg, 0,0087mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3S,5R)-5-methyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-

4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (44,5mg, 0,118mmol) trong MeOH (2,00ml), trong khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được được hydro hóa (1atm) trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất bán rắn màu đỏ (41,0mg). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{29}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 349,2$ ; theo thử nghiệm 349,2.

Bước 8. 5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

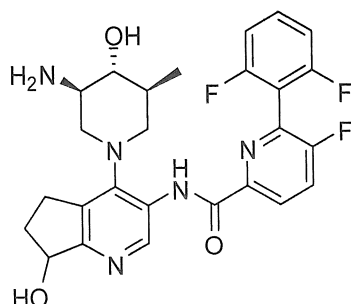


DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (theo Ví dụ 1, bước 6) (47,3mg, 0,133mmol), *tert*-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate (41,0mg, 0,118mmol) và HATU (142,3mg, 0,3742mmol), tiếp theo là DIPEA (115,8mg, 0,8960mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (25,2mg, 44%). LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 487,2$ ; theo thử nghiệm 487,2.

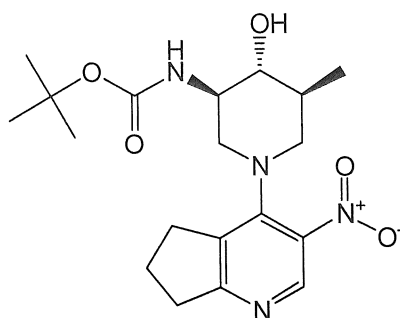


Ví dụ 37

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

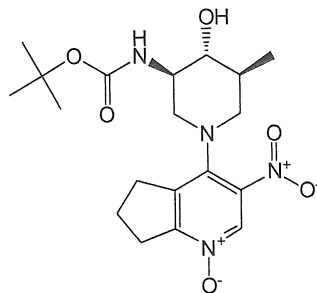


Bước 1: Tert-butyl [(3R, 4R, 5S)-4-hydroxy-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat



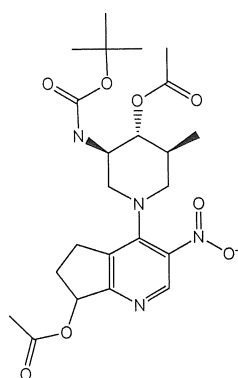
Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (410mg, 2,1mmol), *tert*-butyl [(3R,4R,5S)-4-hydroxy-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat (240mg, 1,0mmol) và trietylamin (0,5ml, 4mmol) trong rượu isopropylic (3,0ml) được khuấy ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt (200mg, 50%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 393,2$ . Theo thử nghiệm: 393,2.

Bước 2: *Tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-metyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát



*m*CPBA (0,420g, 1,87mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (0,200g, 0,510mmol) trong DCM (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, tiếp theo là dung dịch NaOH 1M. Lớp hữu cơ được tách, sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế tiếp bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 30% MeOH trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (90mg, 43%) ở dạng bột màu cam nhạt. LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 409,2. Theo thử nghiệm: 409,2.

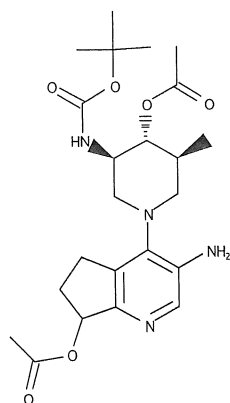
Bước 3: 4-{(3*R*,4*R*, 5*S*)-4-(Axetyloxy)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Ac<sub>2</sub>O (2,0ml, 21mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-metyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (0,090g, 0,22mmol) trong ống nghiệm mà sau đó được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã đậy kín và khuấy trong bể dầu ở bể dầu 90°C. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng

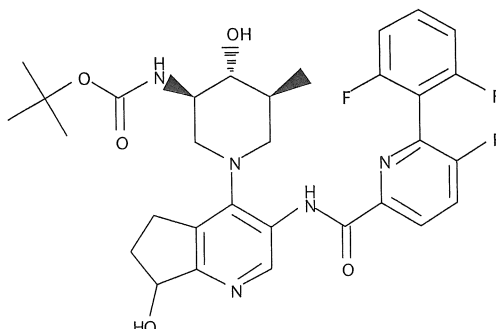
và axetyl clorua (0,10ml) và DIPEA (0,2ml) sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau khi loại bỏ các dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn thu được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (86mg, 79%) ở dạng bột bột màu nâu. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_8$  ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 493,2$ . Theo thử nghiệm: 493,2.

Bước 4: (3R,4R, 5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiiperidin-4-yl axetat



Hỗn hợp gồm 4-{(3R,4R,5S)-4-(axetyloxy)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (0,086g, 0,17mmol), nước (0,10ml), AcOH (3,0ml) và bột sắt (0,200g, 3,58mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (10ml), sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. EtOAc (20ml) và dung dịch nước  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , sau đó được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (80mg, 92%) ở dạng bột bột màu nâu. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 463,3$ . Theo thử nghiệm: 463,3.

Bước 5: Tert-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-metylpiperidin-3-yl}carbamát



Hỗn hợp gồm (3R,4R, 5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-4-yl axetat (11mg, 0,024mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (9,0mg, 0,036mmol), HATU (33mg, 0,086mmol), DMF (0,090ml) và DIPEA (23mg, 0,18mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NaOH 1M (1,0ml) và MeOH (1,0ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ nữa, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm, lớp nước được chiết bằng DCM ba lần. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp theo phương pháp LCMS điều chế (phương pháp độ pH =10; cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng gồm không màu. LCMS theo tính toán cho C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 614,3. Theo thử nghiệm: 614,2.

Bước 6: N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-metylpiperidin-3-yl}carbamát (6mg, 0,01mmol) và TFA trong DCM (4,0M; 2,0ml, 8,0mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1

giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, cặn sau đó được pha loãng bằng MeOH (4ml) và NH<sub>4</sub>OH dung dịch (0,5ml) và lọc. Dịch lọc được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (phương pháp độ pH =10; cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với dung dịch NH<sub>4</sub>OH 0,15%) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

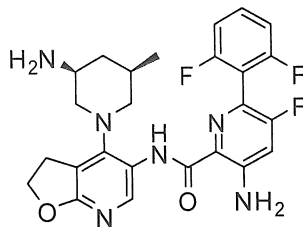
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,223 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 514,2$ ; theo thử nghiệm: 514,2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 10,47 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,38 (1H, dd,  $J = 8,5$  và 4,0 Hz), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,5$  và 8,5 Hz), 7,64 (1H, m), 7,29 (2H, dd,  $J = 8,5$  và 8,5 Hz), 5,24 (1H, *d*,  $J = 5,0$  Hz), 4,84 (1H, m), 4,40 (1H, *d*,  $J = 4,0$  Hz), 3,06 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,31 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,41 (1H, m), 0,71 (3H, *d*,  $J = 6,5$  Hz) ppm.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,288 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 514,2$ . Theo thử nghiệm: 514,2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 10,49 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,39 (1H, dd,  $J = 8,5$  và 4,0 Hz), 8,21 (1H, dd,  $J = 8,5$  và 8,5 Hz), 7,65 (1H, m), 7,29 (2H, dd,  $J = 8,5$  và 8,5 Hz), 5,24 (1H, *d*,  $J = 5,5$  Hz), 4,82 (1H, m), 4,39 (1H, *d*,  $J = 4,0$  Hz), 3,06 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,48 (1H, m), 1,41 (1H, m), 0,71 (3H, *d*,  $J = 6,5$  Hz) ppm.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

## Ví dụ 38

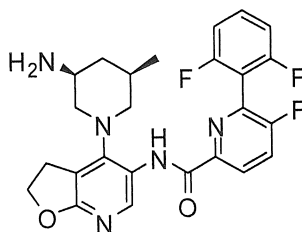
3-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



DMF (1,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (16,1mg, 0,0437mmol), *tert*-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate (14,0mg, 0,0402mmol) và HATU (53,1mg, 0,140mmol), tiếp theo là DIPEA (70,1μl, 0,402mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (5,9mg, 29%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 499,2; theo thử nghiệm 499,2.

## Ví dụ 39

N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

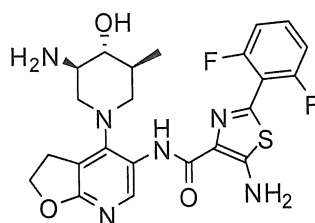


DMF (1,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (13,7mg, 0,0541mmol), *tert*-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-methylpiperidin-3-yl]carbamate (15,9mg, 0,0456mmol),

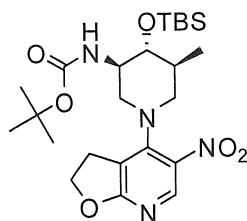
và HATU (59,1mg, 0,155mmol), tiếp theo là DIPEA (70,1μl, 0,402mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (8,5mg, 38%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 484,2; theo thử nghiệm 484,2.

#### Ví dụ 40

5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



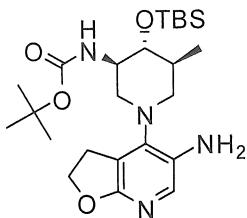
Bước 1. Tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamit



EtOH (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin (110,4mg, 0,3780mmol) và *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamit (từ Ví dụ 28, Bước 7, 100,0mg, 0,2902mmol), tiếp theo là DIPEA (163,8mg, 1,267mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 15 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu

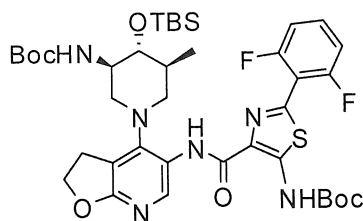
vàng (118,2mg, 80%). LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{41}N_4O_6Si$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 509,3$ ; theo thử nghiệm 509,3.

Bước 2. *Tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamát



EtOH (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metyl-1-(5-nitro-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (73,4mg, 0,144mmol), bột sắt (89,0mg, 1,59mmol), và amoni clorua (151,4mg, 2,830mmol), tiếp theo là nước (0,50ml, 28mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Thanh diatomit được rửa giải bằng dung dịch nước 10%  $K_3PO_4$  (20ml), và EtOAc (20ml). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề mục này có công thức (67,8mg). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{43}N_4O_4Si$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 479,3$ ; theo thử nghiệm 479,3.

Bước 3. *Tert*-butyl [4-({[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-1-yl)-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl]amino}carbonyl)-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-5-yl]carbamát



DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamát (67,8mg, 0,142mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (65,4mg,



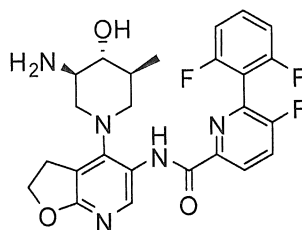
0,184mmol) và HATU (168,1mg, 0,4421mmol), tiếp theo là DIPEA (144,5mg, 1,118mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu nâu (29,2mg, 25%). LCMS theo tính toán cho  $C_{39}H_{55}F_2N_6O_7SSi$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 817,4$ ; theo thử nghiệm 817,3.

Bước 4. 5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

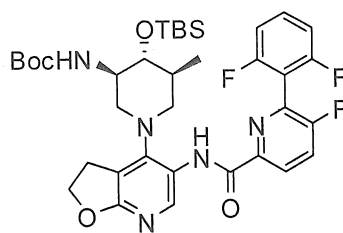
Dung dịch nước dihydro hexaflosilicat 1,7M (0,5ml, 0,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [4-({[4-((3R,4R,5S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-1-yl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl]amino}carbonyl)-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-5-yl]carbamate (29,2mg, 0,0357mmol) trong MeCN (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch nước  $NH_4OH$  14,8M (300μl, 4,44mmol), và tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradient MeCN/nước chứa 0,1%  $NH_4OH$ , với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (6,0mg, 33%). LCMS theo tính toán cho  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 503,2$ ; theo thử nghiệm 503,2.

Ví dụ 41

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1. *Tert*-butyl {(3R,4R,5S)-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-[5-({[6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl]-5-methylpiperidin-3-yl}carbamate



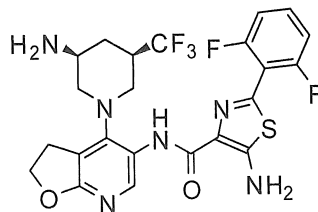
DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (13,3mg, 0,0525mmol), *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metylpipeidin-3-yl)carbamate (16,7mg, 0,0349mmol) và HATU (46,2mg, 0,122mmol), tiếp theo là DIPEA (70,0μl, 0,402mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu nâu (24,9mg). LCMS theo tính toán cho C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 714,3; theo thử nghiệm 714,3.

Bước 2. N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpipeidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

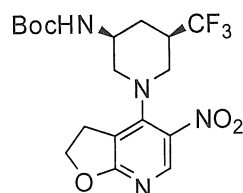
Dung dịch nước đihydro hexaflosilicat 1,7M (200μl, 0,340mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-[5-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl]-5-metylpipeidin-3-yl}carbamate (24,9mg, 0,0349mmol) trong MeCN (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>OH 14,8M (200μl, 2,96mmol), và tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (2,8mg, 16%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 500,2; theo thử nghiệm 500,1.

## Ví dụ 42

5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

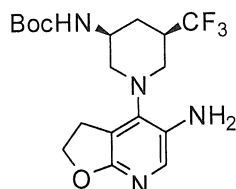


Bước 1. Tert-butyl [(3S,5R)-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH (3,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin (238,2mg, 0,8157mmol) và *tert*-butyl [(3S,5R)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate (do MolBridge cung cấp, 203,9mg, 0,7600mmol), tiếp theo là DIPEA (539,5mg, 4,174mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong thời gian 18 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu vàng (227,1mg, 69%). LCMS theo tính toán cho  $C_{18}H_{24}F_3N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 433,2; theo thử nghiệm 433,2.

Bước 2. Tert-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH (5,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3S,5R)-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate (227,1mg, 0,5252mmol), bột sắt (289,6mg, 5,186mmol) và amoni clorua (462,4mg,

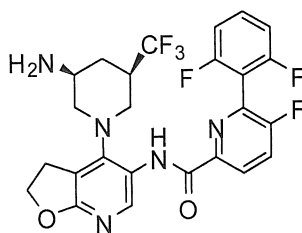
8,644mmol), tiếp theo là nước (2,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit. Thanh diatomit được rửa giải bằng dung dịch nước 10% K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50ml), và EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề mục này (211,5mg). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 403,2; theo thử nghiệm 403,2.

Bước 3. 5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (58,2mg, 0,163mmol), *tert*-butyl [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate (55,3mg, 0,137mmol) và HATU (180,9mg, 0,4758mmol), tiếp theo là DIPEA (162,2mg, 1,255mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (9,7mg, 13%). LCMS theo tính toán cho C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 541,1; theo thử nghiệm 541,1.

Ví dụ 43

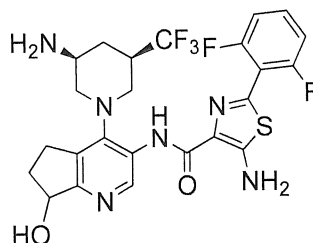
N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



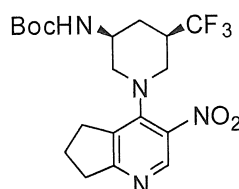
DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (38,7mg, 0,153mmol), *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (51,4mg, 0,128mmol) và HATU (178,7mg, 0,4700mmol), tiếp theo là DIPEA (159,5mg, 1,234mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (13,5mg, 20%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 538,2; theo thử nghiệm 538,2.

Ví dụ 44

5-amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



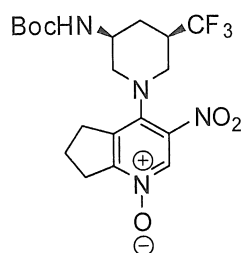
Bước 1. *Tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát



1-butanol (3,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin (144,2mg, 0,7260mmol) và *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (do MolBridge cung cấp, 179,9mg, 0,6706mmol), tiếp

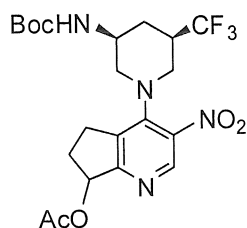
theo là DIPEA (493,7mg, 3,820mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 150°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt (179,2mg, 62%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 431,2$ ; theo thử nghiệm 431,2.

Bước 2. *Tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát



DCM (2,00ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (179,2mg, 0,4163mmol) và *m*CPBA (210,6mg, 0,9397mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 13 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (30ml), rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M. Lốp trong nước đã tách được chiết bằng DCM (3 x 30ml). Các lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (114,7mg, 62%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 447,2$ ; theo thử nghiệm 447,2.

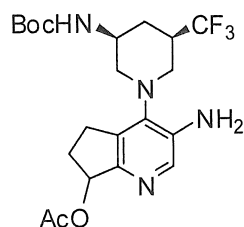
Bước 3. 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Ac<sub>2</sub>O (2,0ml, 21mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-

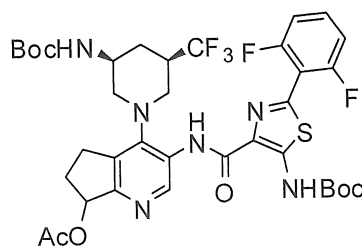
yl]carbamate (114,7mg, 0,2569mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng DCM, và rót vào dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bão hòa ở 0°C. Lớp nước phân tách được chiết tiếp bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột rắn màu nâu (92,3mg, 74%). LCMS theo tính toán cho C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 489,2; theo thử nghiệm 489,2.

Bước 4. 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



AcOH (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (92,3mg, 0,189mmol) và bột sắt (295,6mg, 5,293mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng EtOAc). Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bão hòa, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu tối (86,6mg). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 459,2; theo thử nghiệm 459,2.

Bước 5. 3-([5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-carbonyl}amino)-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (86,6mg, 0,189mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (89,5mg, 0,251mmol), và HATU (221,8mg, 0,5833mmol), tiếp theo là DIPEA (164,3mg, 1,271mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C trong thời gian 14 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bán dầu màu tối (110,3mg, 73%). LCMS theo tính toán cho  $C_{36}H_{42}F_5N_6O_7S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 797,3$ ; theo thử nghiệm 797,3.

Bước 6. 5-amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Dung dịch nước NaOH 1,0M (1,00ml, 1,00mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-([5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (110,3mg, 0,1384mmol) trong THF (1,0ml), tiếp theo là MeOH (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc



30ml/phút) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (mỗi chất 9,3mg, tổng hiệu suất 24%).

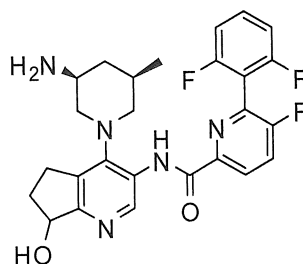
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 2,044 phút, LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 555,2$ ; theo thử nghiệm 555,0.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 2,163 phút, LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{24}F_5N_6O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 555,2$ ; theo thử nghiệm 555,0.

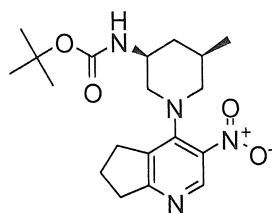
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 45

N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



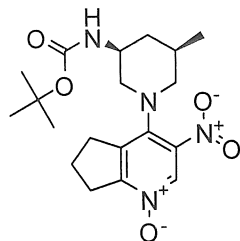
Bước 1: Tert-butyl [(3S,5R)-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (19,4mg, 0,10mmol), tert-butyl [(3S,5R)-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (22,0mg, 0,10mmol) và trietylamin (40,9μl, 0,29mmol) trong rượu isopropylic (0,224ml) được khuấy ở 100°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột

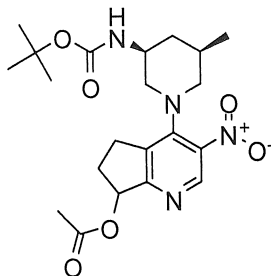
màu vàng nhạt (36,8mg, 100%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 377,1$ . Theo thử nghiệm: 377,1.

Bước 2: *Tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-5-metyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat



*m*CPBA (25,0mg, 0,112mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-5-metyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat (32,3mg, 0,086mmol) trong DCM (0,50ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch  $Na_2S_2O_3$ , tiếp theo là dung dịch NaOH 1N, và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được tách, sấy khô, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm *N*-oxit thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD<sup>™</sup> điều chế XBridge<sup>™</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1%  $NH_4OH$ ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (20mg, 40%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 393,2$ . Theo thử nghiệm: 393,1.

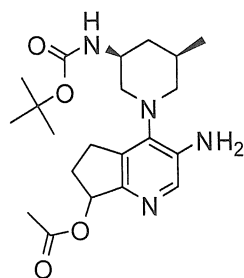
Bước 3: 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



$Ac_2O$  (15,6mg, 0,153mmol) được bổ sung vào *N*-oxit *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-5-metyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbammat (10,0mg, 0,026mmol) trong ống nghiệm đã được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 90°C trong thời gian 30 phút và sau đó dung dịch này

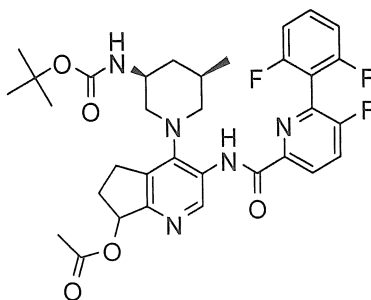
được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, cặn này được hòa tan trong DCM, sau đó được rót vào dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  đã được làm lạnh bằng nước đá. Lớp nước được chiết bằng DCM hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng đục (11,2mg, 95%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 435,2$ . Theo thử nghiệm: 435,1.

Bước 4: 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (11,2mg, 0,026mmol), AcOH (73,3μl) và bột sắt (14,4mg, 0,26mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, lọc và rửa bằng EtOAc bổ sung. Dịch lọc được cô trong chân không, và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu hơi vàng (10,0mg, 96%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 405,2$ . Theo thử nghiệm: 405,1.

Bước 5: 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (12,0mg, 0,030mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (9,0mg, 0,036mmol), HATU (28,2mg, 0,074mmol) trong DMF (0,07ml) và DIPEA (11,5mg, 0,089mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (11mg, 58%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 640,3. Theo thử nghiệm: 640,1.

Bước 6: N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (10,2mg, 0,0159mmol), MeOH (0,2ml), THF (0,1ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,10ml, 0,10mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm.

Chất thô thu được chất trung gian được hòa tan trong DCM (0,2ml), và TFA (0,16ml, 2,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng 4ml MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa

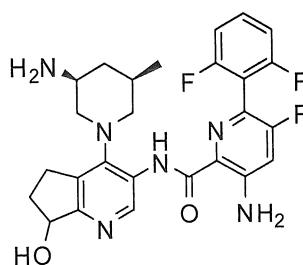
giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5μm; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2μl; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,805 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 498,2. Theo thử nghiệm: 498,1.

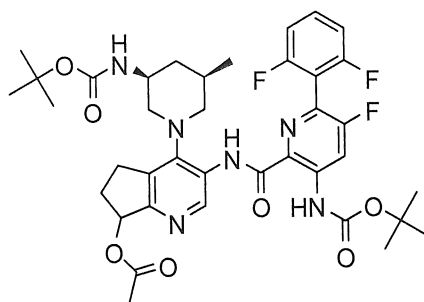
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,942 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 498,2. Theo thử nghiệm: 498,1.

#### Ví dụ 46

3-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: 3-({[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-{(3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (13,0mg, 0,032mmol), axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-

2-carboxylic (14,2mg, 0,039mmol), HATU (30,5mg, 0,080mmol) trong DMF (0,09ml) và DIPEA (0,019ml, 0,096mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (14,2mg, 59%). LCMS theo tính toán cho C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 755,3. Theo thử nghiệm: 755,1.

Bước 2: 3-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm 3-({[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14,2mg, 0,019mmol), MeOH (0,22ml), THF (0,12ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,12ml, 0,12mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm.

Chất trung gian thô được hòa tan trong DCM (0,19ml), và TFA (0,19ml, 2,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, tiếp đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire<sup>TM</sup> C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang có các tính chất dưới đây:

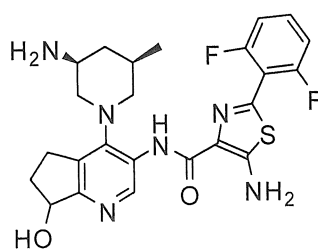
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,775 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 513,2. Theo thử nghiệm: 513,1.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,853 phút, LCMS theo tính toán cho  $C_{26}H_{28}F_3N_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 513,2$ . Theo thử nghiệm: 513,1.

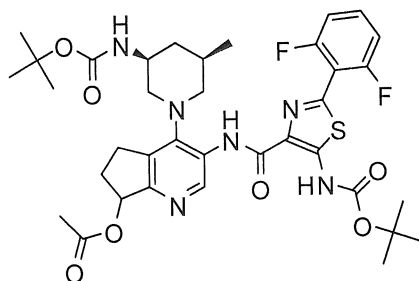
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 47

5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1: 3-([5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-carbonyl)amino)-4-{(3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (13,0mg, 0,032mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (13,7mg, 0,040mmol), HATU (30,5mg, 0,080mmol) trong DMF (0,09ml) và DIPEA (12,5mg, 0,096mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng (12,4mg, 52%). LCMS theo tính toán cho  $C_{36}H_{45}F_2N_6O_7S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 743,3$ . Theo thử nghiệm: 743,3.

Bước 2: 5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xylopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Hỗn hợp gồm 3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xylopenta[b]pyridin-7-yl axetat (12,4mg, 0,0167mmol), MeOH (0,2ml), THF (0,1ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,11ml, 0,11mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ và nước được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,2ml), tiếp theo bổ sung TFA (0,17ml, 2,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang có các tính chất dưới đây:

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,693 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 501,2. Theo thử nghiệm: 501,1.

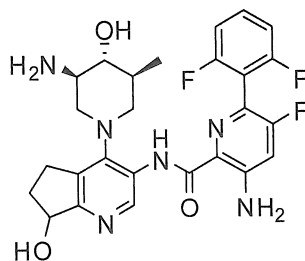
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,824 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 501,2. Theo thử nghiệm: 501,1.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

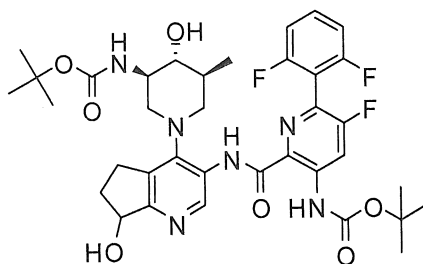


## Ví dụ 48

3-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: Tert-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl} amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl} carbamat



Hỗn hợp gồm (3R,4R,5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-4-yl axetat (11,0mg, 0,024mmol), axit 3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (12mg, 0,03mmol), HATU (33mg, 0,09mmol) trong DMF (0,09ml) và DIPEA (23mg, 0,18mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NaOH 1N (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi cô trong chân không, lớp nước được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 729,3; theo thử nghiệm: 729,4.

Bước 2: 3-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit (7,0mg, 0,01mmol) và 4,0M TFA trong DCM (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang có các tính chất dưới đây:

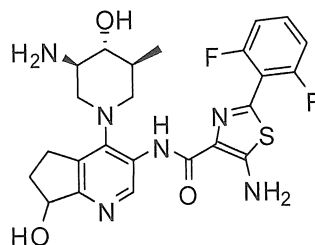
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,450 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 529,2. Theo thử nghiệm: 529,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,506 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 529,2. Theo thử nghiệm: 529,2.

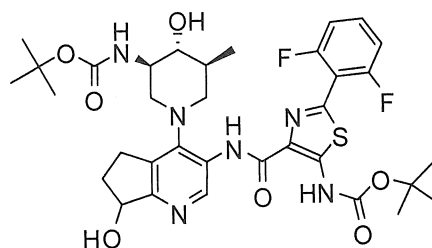
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

## Ví dụ 49

5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1: Tert-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit



Hỗn hợp gồm (3R,4R,5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-4-yl axetat (11,0mg, 0,024mmol), axit 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (12mg, 0,032mmol), HATU (33mg, 0,09mmol) trong DMF (0,09ml) và DIPEA (23mg, 0,18mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NaOH 1M (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Lớp nước thu được được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 717,3. Theo thử nghiệm: 717,3.

Bước 2: 5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit (7,0mg, 0,01mmol) và 4,0M TFA trong DCM (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire<sup>TM</sup> C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

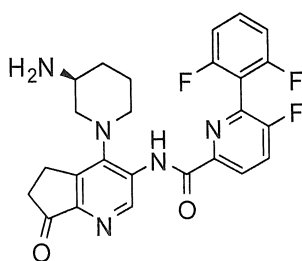
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,325 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 517,2. Theo thử nghiệm: 517,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,378 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 517,2. Theo thử nghiệm: 517,2.

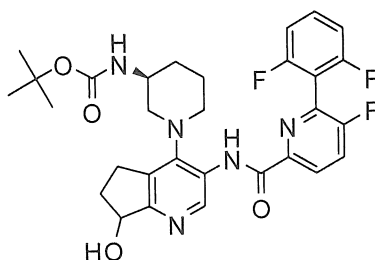
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 50

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

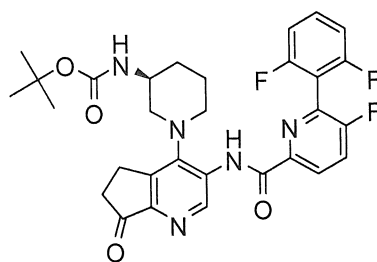


Bước 1: Tert-butyl {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Hỗn hợp gồm 4-{{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl} axetat (174mg, 0,28mmol), MeOH (0,7ml), THF (0,7ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (1,1ml, 1,1mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Lốp nước được pha loãng bằng EtOAc và NH<sub>4</sub>Cl (dung dịch nước), chiết bằng EtOAc hai lần. Các lốp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (151mg, 93%). LCMS theo tính toán cho C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 584,2. Theo thử nghiệm: 584,2.

Bước 2: Tert-butyl {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-oxo-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate



Periodinan Dess-Martin (95mg, 0,22mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa *tert*-butyl {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamate (100mg, 0,17mmol) trong DCM (0,8ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này được

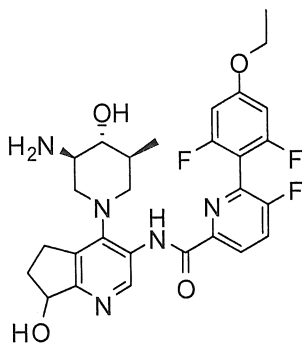
trung hòa bằng dung dịch NaOH 1M, pha loãng bằng MeOH, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra bột màu nâu nhạt là hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (41mg, 41%). LCMS theo tính toán cho  $C_{30}H_{31}F_3N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 582,2. Theo thử nghiệm: 582,2.

Bước 3: N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

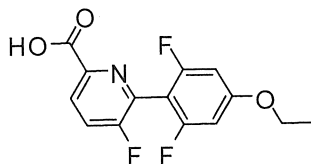
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3S)-1-[3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]-carbonyl}amino)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]piperidin-3-yl}carbamit (6,0mg, 0,010mmol) trong DCM (0,05ml) và TFA (0,052ml, 0,68mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (2,2mg, 44%). LCMS theo tính toán cho  $C_{25}H_{23}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 482,2; theo thử nghiệm: 482,3.

Ví dụ 51

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

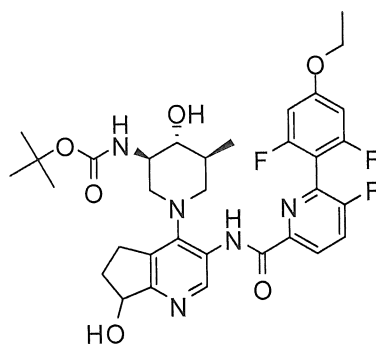


Bước 1: Axit 6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic



Hỗn hợp gồm (4-etoxy-2,6-điflorophenyl)axit boronic (0,11g, 0,54mmol), methyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (0,14g, 0,60mmol), 1,4-dioxan (1,3ml), DIPEA (0,19ml, 1,1mmol) và nước (0,03ml) được sục nitơ trong thời gian 5 phút và sau đó bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (0,056g, 0,11mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 130°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra este mong muốn (0,27g, 60%). Este này được hòa tan trong THF (1,0ml) và MeOH (1,0ml), tiếp theo dung dịch nước NaOH 1,0M (2,0ml, 2,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau khi loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, cặn được trung hòa bằng HCl. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 298,1. Theo thử nghiệm: 298,1.

Bước 2: Tert-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-metylpiperidin-3-yl}carbamate



Hỗn hợp gồm (3R,4R,5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-metylpiperidin-4-yl axetat (12,4mg, 0,027mmol), axit 6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (8,0mg, 0,027mmol), HATU (37mg, 0,098mmol) trong DMF (0,1ml) và DIPEA (26mg, 0,20mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NaOH 1M (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1

giờ. Sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm, lớp nước được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 658,3. Theo thử nghiệm: 658,3.

Bước 3: N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(4-etoxy-2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit (6mg, 0,01mmol) và 4,0M TFA trong DCM (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire<sup>TM</sup> C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,551 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 558,2. Theo thử nghiệm: 558,2.

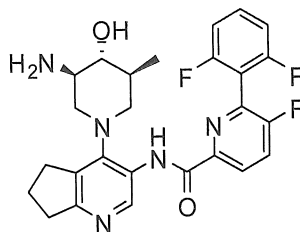
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,608 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 558,2. Theo thử nghiệm: 558,2.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

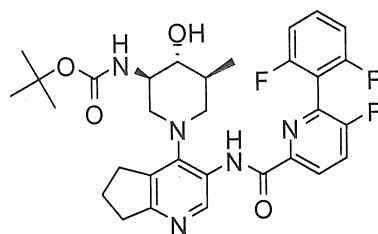


## Ví dụ 52

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: Tert-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3R,4R,5S)-1-(3-amino-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl]carbamit (6,0mg, 0,017mmol), axit 6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (5,0mg, 0,02mmol), HATU (15,7mg, 0,041mmol) trong DMF (0,05ml) và DIPEA (0,01ml, 0,05mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (dung dịch nước). Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS theo tính toán cho C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 598,3. Theo thử nghiệm: 598,2.

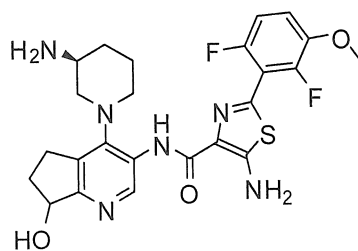
Bước 2: N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {(3R,4R,5S)-1-[3-({[6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-3-yl}carbamit (6,0mg, 0,010mmol), DCM (0,09ml) và TFA (0,085ml, 1,1mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi cô, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-

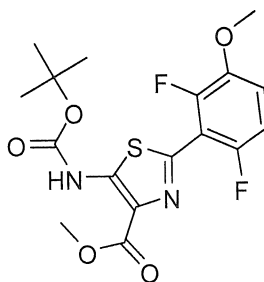
MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (4,6mg, 92%). LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 498,2. Theo thử nghiệm: 498,3.

Ví dụ 53

5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



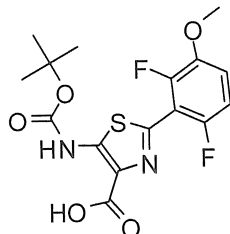
Bước 1. Metyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat



Metyl 2-bromo-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (từ Ví dụ 1 bước 3, 104mg, 0,309mmol), axit (2,6-điflo-3-metoxypheyl)boronic (do Aldrich cung cấp, 207mg, 1,10mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (37,5mg, 0,0477mmol), và kali phosphat (276mg, 1,30mmol) được bổ sung vào bình. Bình này được đậy kín bằng nút xoáy PTFE, sau đó được súc nitơ ba lần. 1,4-đioxan (4,0ml) được bổ sung vào, tiếp theo là nước đã được khử oxy (2,0ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 40°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Axit (2,6-điflo-3-metoxypheyl) boronic bổ sung (262mg, 1,39mmol) và đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (40,2mg, 0,0511mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Hỗn

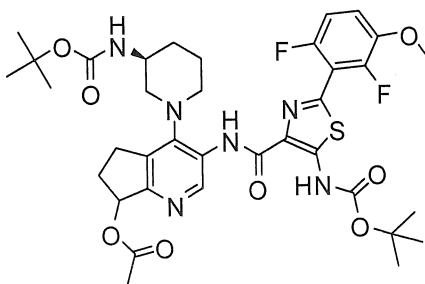
hợp này được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng EtOAc) và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (48,5mg, 39%). LCMS theo tính toán cho  $C_{17}H_{19}F_2N_2O_5S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 401,1$ ; theo thử nghiệm: 401,1.

Bước 2. Axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4- carboxylic



MeOH (1,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (48,5mg, 0,121mmol) và lithi hydroxit, monohydrat (37mg, 0,89mmol), tiếp theo nước (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch nước hydroclorua 4,0M (0,25ml, 0,99mmol) được bổ sung để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng 1 đến 2. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và nước muối (50ml). Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $Na_2SO_4$  và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (52,2 mg). LCMS theo tính toán cho  $C_{16}H_{17}F_2N_2O_5S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 387,1$ . Theo thử nghiệm: 387,1.

Bước 3: 3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (10,0mg, 0,0256mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (9,9mg, 0,026mmol) và HATU (24,3mg, 0,064mmol) trong DMF (0,06ml) và DIPEA (0,014ml, 0,077mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng (3,2mg, 16%). LCMS theo tính toán cho C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 759,3. Theo thử nghiệm: 759,3.

Bước 4: 5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

Hỗn hợp gồm 3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (3,2mg, 0,0042mmol), MeOH (50μl), THF (25μl) và dung dịch nước NaOH 1,0M (27μl, 0,027mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,04ml), và sau đó TFA (0,043ml, 0,56mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5μm; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2μl; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này các tính chất dưới đây:

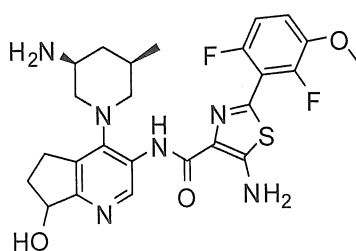
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,855 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 517,2. Theo thử nghiệm: 517,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,841 phút, LCMS theo tính toán cho  $C_{24}H_{27}F_2N_6O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 517,2$ . Theo thử nghiệm: 517,2.

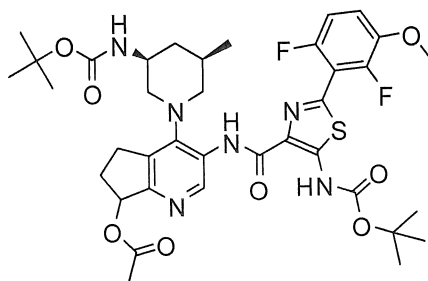
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 54

5-amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflo-3-metoxyphe-nyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1: 3-([5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphe-nyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl)amino)-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (10,0mg, 0,025mmol), axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphe-nyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (9,6mg, 0,025mmol), HATU (23,5mg, 0,062mmol) trong DMF (0,06ml) và DIPEA (0,013ml, 0,074mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng (5,5mg, 29%). LCMS theo tính toán cho  $C_{37}H_{47}F_2N_6O_8S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 773,3$ . Theo thử nghiệm: 773,3.

Bước 2: 5-amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

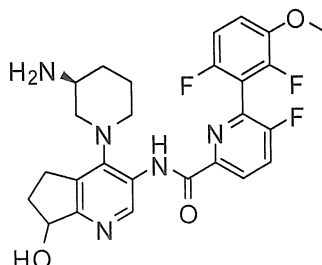
Hỗn hợp gồm 3-([5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflo-3-metoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl)amino)-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (5,5mg, 0,007mmol), MeOH (84μl), THF (42μl) và dung dịch nước NaOH 1,0M (46μl, 0,046mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,07ml), và TFA (0,072ml, 0,94mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5μm; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2μl; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 2,140 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 531,2$ . Theo thử nghiệm: 531,2.

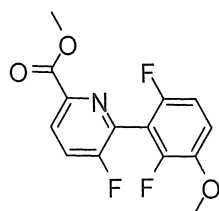
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 2,267 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 531,2$ . Theo thử nghiệm: 531,2.

Ví dụ 55

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

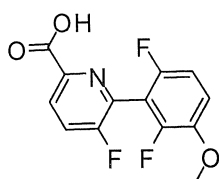


Bước 1: Metyl 6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxylat



Trong ống nghiệm đã bịt kín, kali florua (153mg, 2,64mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (374mg, 1,60mmol) và axit (2,6-điflo-3-metoxypheyl) boronic (150mg, 0,798mmol) trong THF (6,0ml) và nước (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục N<sub>2</sub> trong thời gian 5 phút, sau đó tris(đibenzylidenaxeton)đipalađi (0) (180mg, 0,20mmol) và tri-*tert*-butylphosphin (81mg, 0,40mmol) được bổ sung vào tiếp sau. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 30 phút. Sau khi lọc và cô của dung dịch trong điều kiện áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (83,3mg, 35%). LCMS theo tính toán cho C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 298,1. Theo thử nghiệm: 298,2.

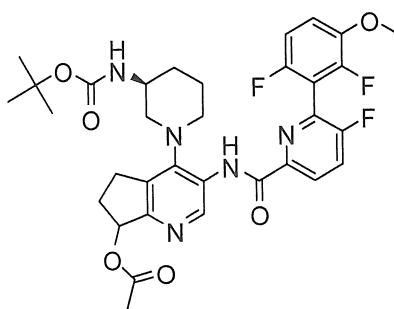
Bước 2: Axit 6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxylic



Dung dịch nước NaOH 1,0M (1,39ml, 1,39mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxylat (82,9mg,

0,279mmol) trong THF (0,3ml) và MeOH (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút, trung hòa bằng HCl (12M) đến độ pH= 7 và cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ các dung môi. Cặn được hòa tan trong THF, sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (53,4mg, 68%). LCMS theo tính toán cho  $C_{13}H_9F_3NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 284,1. Theo thử nghiệm: 284,2.

Bước 3: 4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (13,6mg, 0,035mmol), axit 6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (9,0mg, 0,032mmol), HATU (30,2mg, 0,080mmol) trong DMF (0,07ml) và DIPEA (0,017ml, 0,095mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (5,0mg, 24%). LCMS theo tính toán cho  $C_{33}H_{37}F_3N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 656,3. Theo thử nghiệm: 656,3.

Bước 4: N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm 4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (5,0mg, 0,008mmol), MeOH (90 $\mu$ l), THF (45 $\mu$ l) và dung dịch nước NaOH 1,0M (50 $\mu$ l, 0,050mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng



trong thời gian 20 phút. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,08ml), tiếp theo bổ sung TFA (0,078ml, 1,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi cô dung dịch này trong điều kiện áp suất giảm, cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

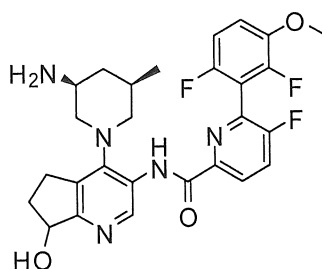
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,908 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 514,2; theo thử nghiệm: 514,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,962 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 514,2; theo thử nghiệm: 514,2.

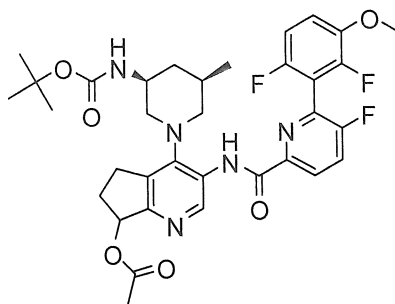
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 56

N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-difluo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (14,1mg, 0,035mmol), axit 6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (9,0mg, 0,032mmol), HATU (30,2mg, 0,08mmol) trong DMF (0,07ml) và DIPEA (0,017ml, 0,095mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng (8,0mg, 38%). LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 670,3. Theo thử nghiệm: 670,3.

Bước 2: N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflo-3-metoxypheyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (8,0mg, 0,012mmol), MeOH (140μl), THF (71μl) và dung dịch nước NaOH 1,0M (78μl, 0,078mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không và làm khô để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,1ml), tiếp theo bổ sung TFA (0,12ml, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm,

60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5μm; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2μl; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

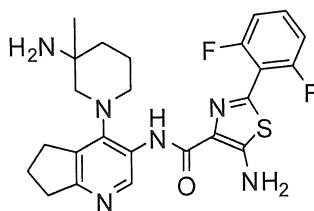
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,969 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 528,2$ . Theo thử nghiệm: 528,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 2,079 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 528,2$ . Theo thử nghiệm: 528,2.

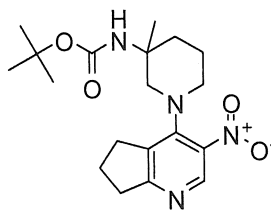
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 57

5-amino-N-[4-(3-amino-3-methylpiperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



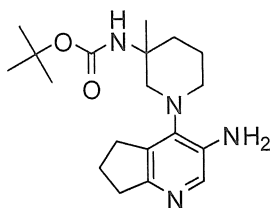
Bước 1: Tert-butyl [3-metyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (200mg, 1,01mmol), *tert*-butyl (3-methylpiperidin-3-yl)carbamate (227mg, 1,06mmol) và trietylamin (281μl, 2,01mmol) trong rượu isopropylic (1,2ml) được khuấy ở 100°C

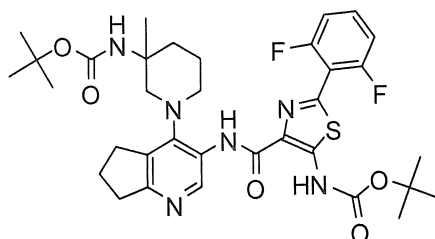
trong thời gian 20 phút. Sau khi làm nguội, hợp chất nêu ở tiểu đề mục này kết tủa ra và gom bằng cách lọc trong chân không, tiếp theo rửa bằng ete lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt. LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 377,2$ . Theo thử nghiệm: 377,2.

Bước 2: Tert-butyl [1-(3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3-metyl-piperidin-3-yl]carbamate



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [3-metyl-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (100,0mg, 0,27mmol), AcOH (1,44ml) và bột sắt (222mg, 3,98mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua nút silicagel ngấn. Cặn được rửa bằng EtOAc mới và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng  $Na_2CO_3$  dung dịch. Sau khi lọc trong chân không để loại bỏ không hòa tan các tạp chất, lớp nước được chiết bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng đục (80mg, 90%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{31}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 347,2$ . Theo thử nghiệm: 347,2.

Bước 3: Tert-butyl {1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-metylpiperidin-3-yl}carbamate



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [1-(3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-yl]carbamate (8,0mg, 0,023mmol), axit 5-[(*tert*-

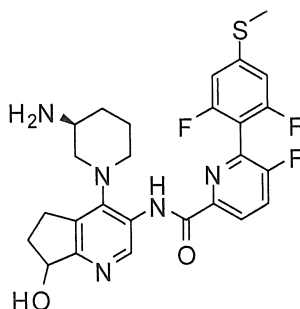
butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (9,1mg, 0,025mmol), HATU (21,9mg, 0,058mmol) trong DMF (0,05ml) và DIPEA (0,012ml, 0,069mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu trắng (8,4mg, 53%). LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 685,3. Theo thử nghiệm: 685,3.

Bước 4: 5-amino-N-[4-(3-amino-3-methylpiperidin-1-yl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

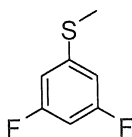
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl {1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-điflorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-methylpiperidin-3-yl}carbamit (8,4mg, 0,012mmol), DCM (0,12ml) và TFA (0,12ml, 1,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (3,5mg, 59%). LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 485,2. Theo thử nghiệm: 485,2.

Ví dụ 58

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(methylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

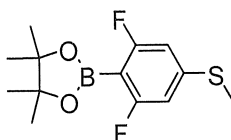


Bước 1: 1,3-điflo-5-(metylthio)benzen



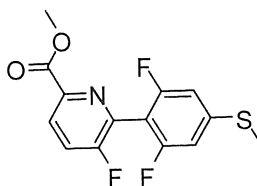
Metyl iodua (2,91g, 20,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp đã được khuấy gồm 3,5-điflobenzenthio (2,00g, 13,7mmol) và kali cacbonat (5,67g, 41,0mmol) trong MeCN khan (24ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc trong chân không, rửa bằng MeCN và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (1,74g, 80%).

Bước 2: 2-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



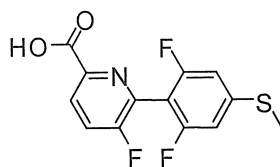
*n*-BuLi trong THF (1,6M; 3,28ml, 5,24mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1,3-điflo-5-(metylthio)benzen (0,800g, 4,99mmol) trong THF khan (25ml) trong khí quyển nitơ ở -78°C, trong khi trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -65°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,07g, 5,74mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiểu đề mục này có công thức (1,42g, 99%) ở dạng lỏng nhớt.

Bước 3: Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat



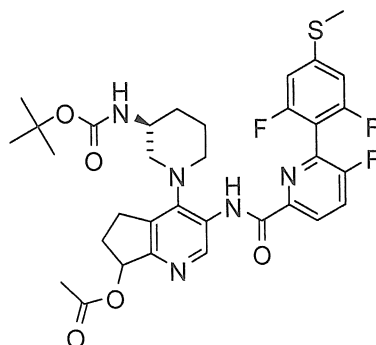
Trong ống nghiệm đầy kín, hỗn hợp gồm 2-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,00g, 3,49mmol), methyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (1,23g, 5,24mmol) và DIPEA (1,83ml, 10,5mmol) trong dung môi hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (15ml) và nước (0,51ml) được khuấy và sục nitơ bột trong thời gian 5 phút trước khi bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (360mg, 0,70mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong thời gian 30 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và bộ lọc này được rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột (442mg, 40%). LCMS theo tính toán cho C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 314,1$ . Theo thử nghiệm: 314,2.

Bước 4: Axit 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



Methyl 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat (80,0mg, 0,255mmol) được hòa tan trong THF (0,3ml) và MeOH (0,3ml), sau đó dung dịch nước NaOH 1,0M (1,28ml, 1,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 50 phút, sau đó được trung hòa bằng HCl (12M) đến độ pH= 7 và cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ tất cả các dung môi. Cặn được hòa tan trong THF, sấy khô, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (42mg, 55%). LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 300,0$ . Theo thử nghiệm: 300,2.

Bước 5: 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (12,0mg, 0,031mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (11,0mg, 0,037mmol), HATU (29,2mg, 0,077mmol) trong DMF (0,07ml) và DIPEA (11,9mg, 0,092mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng gồm không màu (6,3mg, 30%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 672,2. Theo thử nghiệm: 672,2.

Bước 6: N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (6,3mg, 0,009mmol) được hòa tan trong MeOH (0,1ml) và THF (0,06ml), sau đó dung dịch nước NaOH 1,0M (0,038ml, 0,038mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ và vết nước được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô. Cặn được hòa tan trong DCM (0,1ml) và sau đó TFA (0,095ml, 1,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó dung dịch được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo



phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradient MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradient từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang này của sản phẩm có các tính chất dưới đây:

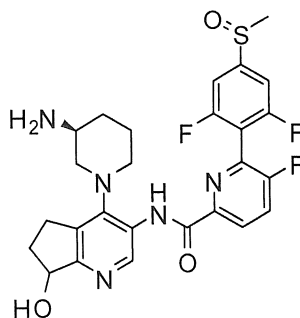
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 2,471 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 530,2. Theo thử nghiệm: 530,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 2,551 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 530,2. Theo thử nghiệm: 530,2.

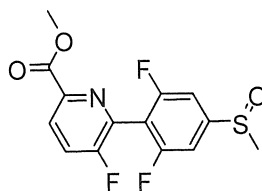
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 59

N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



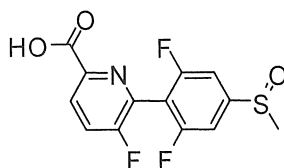
Bước 1: Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat



Kali peroxymonosulfat (147mg, 0,958mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat (150mg,

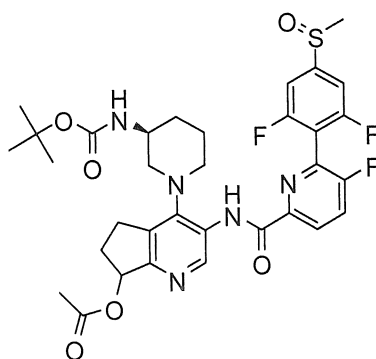
0,479mmol) trong DCM (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng CombiFlash® (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng (37mg, 23%). LCMS theo tính toán cho  $C_{14}H_{11}F_3NO_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 330,0$ . Theo thử nghiệm: 330,2.

Bước 2: Axit 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



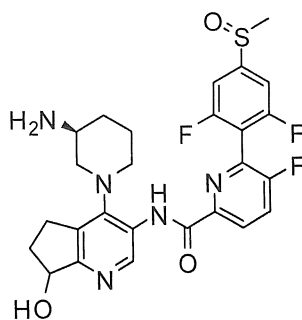
Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat (37,0mg, 0,112mmol) được hòa tan trong THF (0,12ml) và MeOH (0,12ml), và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,56ml, 0,56mmol) sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl (12M) đến độ pH= 7 và cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ tất cả các dung môi. Cặn được hòa tan trong THF, sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho  $C_{13}H_9F_3NO_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 316,0$ . Theo thử nghiệm: 316,2.

Bước 3: 4-[(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl]amino]-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (12,0mg, 0,031mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (11,6mg, 0,037mmol), HATU (29,2mg, 0,077mmol) trong DMF (0,07ml) và DIPEA (11,9mg, 0,092mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng gồm không màu (3,0mg, 14%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 688,2. Theo thử nghiệm: 688,2.

Bước 4: N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (3,0mg, 0,0044mmol) được hòa tan trong MeOH (0,01ml) và THF (0,05ml), và sau đó dung dịch nước NaOH 1,0M (0,017ml, 0,017mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Các dung môi hữu cơ và vết nước được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian thô. Chất được hòa tan trong DCM (0,04ml), sau đó TFA (0,044ml, 0,58mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Chất được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hai hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp

(Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5µm; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2µl; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

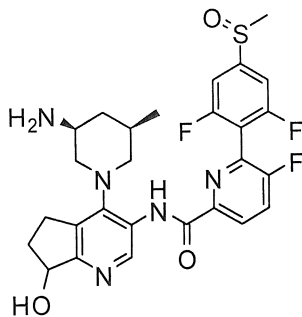
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,371 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 546,2$ . Theo thử nghiệm: 546,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,440 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 546,2$ . Theo thử nghiệm: 546,2.

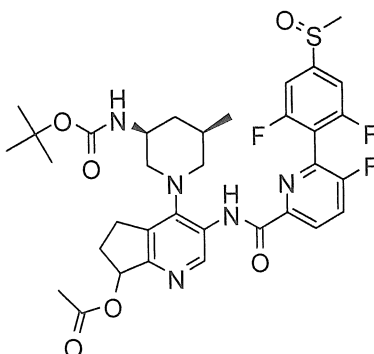
Các chất đồng phân không đối quang này được dự định chỉ định là các chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) đã được phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này, mỗi chất là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có cấu hình (*R*) và cấu hình (*S*) của nguyên tử lưu huỳnh của sulfoxit.

Ví dụ 60

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-difluo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1: 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (10,0mg, 0,025mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (9,4mg, 0,03mmol), HATU (23,5mg, 0,062mmol) trong DMF (0,06ml) và DIPEA (9,6mg, 0,074mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5μm OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng gồm không màu (3,0mg, 17%). LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 702,3. Theo thử nghiệm: 702,2.

Bước 2: N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfinyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (3,0mg, 0,0043mmol) được hòa tan trong MeOH (0,02ml) và THF (0,08ml), tiếp theo bổ sung dung dịch nước NaOH 1,0M (0,017ml, 0,017mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi hữu cơ và vết nước được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất trung gian thô, mà được hòa tan trong DCM (0,044ml), tiếp theo bổ sung TFA (0,044ml, 0,56mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi cô, cặn được pha loãng bằng MeOH,

lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hai hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)) các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

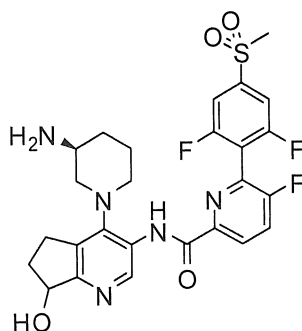
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,858 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 560,2. Theo thử nghiệm: 560,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,975 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 560,2. Theo thử nghiệm: 560,2.

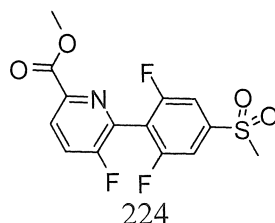
Các chất đồng phân không đối quang này được dự định chỉ định là chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) đã được phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này, mỗi chất là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có cấu hình (*R*) và cấu hình (*S*) của nguyên tử lưu huỳnh của sulfoxit.

Ví dụ 61

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

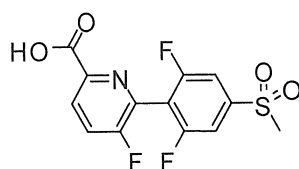


Bước 1: Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat



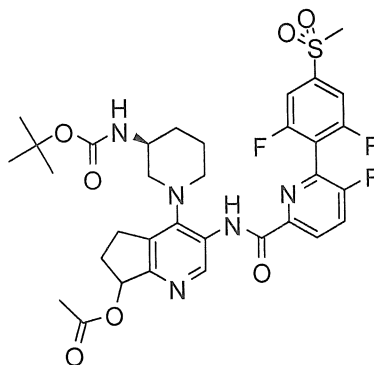
*m*CPBA (185mg, 0,827mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylthio)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat (81,0mg, 0,258mmol) trong DCM (1,2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 2 giờ, tiếp theo bổ sung dung dịch Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> và sau đó là dung dịch NaOH 1M. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được chiết bằng DCM ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (78mg, 87%). LCMS theo tính toán cho C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 346,0; theo thử nghiệm: 346,2.

Bước 2: Axit 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat (78,0mg, 0,226mmol) được hòa tan trong THF (0,2ml) và MeOH (0,2ml), và sau đó dung dịch nước NaOH 1,0M (0,90ml, 0,90mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Sau đó, dung dịch này được trung hòa bằng HCl (12M) đến độ pH= 7 và cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ tất cả các dung môi. Cặn được hòa tan trong THF và MeOH, sấy khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 332,0. Theo thử nghiệm: 332,2.

Bước 3: 4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (15,0mg, 0,0384mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (15,3mg, 0,0461mmol), HATU (36,5mg, 0,0960mmol) trong DMF (0,09ml) và DIPEA (14,9mg, 0,115mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (phương pháp; cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng gồm không màu (11,0mg, 41%). LCMS theo tính toán cho C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 704,2. Theo thử nghiệm: 704,2.

Bước 4: N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamid

4-{(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (11,0mg, 0,0156mmol) được hòa tan trong MeOH (0,04ml) và THF (0,20ml), sau đó dung dịch nước NaOH 1,0M (0,062ml, 0,062mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Các dung môi hữu cơ và vết nước được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất trung gian thô. Chất trung gian được hòa tan trong DCM (0,16ml) và sau đó TFA (0,16ml, 2,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung dịch này được



cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng MeOH, lọc và tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD™ điều chế XBridge™, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,1% NH<sub>4</sub>OH) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

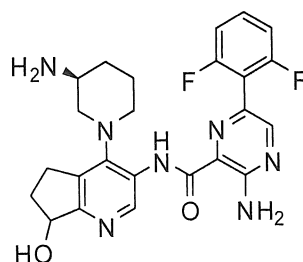
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,542 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 562,2. Theo thử nghiệm: 562,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,611 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 562,2. Theo thử nghiệm: 562,2.

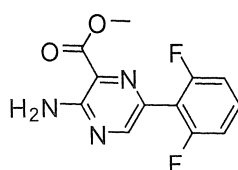
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 62

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit

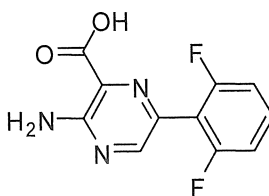


Bước 1. Metyl 3-amino-6-(2,6-diflorophenyl)pyrazin-2-carboxylat



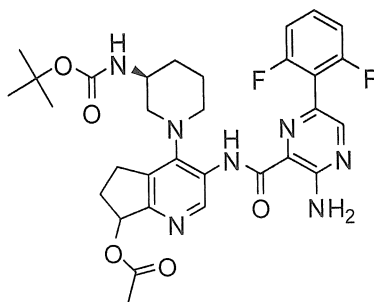
Dung dịch chứa axit (2,6-điflorophenyl)boronic (270mg, 1,7mmol), methyl 3-amino-6-brompyrazin-2-carboxylat (do Ark Pharm cung cấp, 250mg, 1,1mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin) paladi (82mg, 0,16mmol), và DIPEA (370μl, 2,1mmol) trong 1,4-đioxan (4ml) và nước (320μl) trong bình được khử oxy và được sục nitơ một vài lần. Bình này được đậy kín và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong bình bịt kín trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua đệm diatomit và các chất vô cơ được rửa kỹ bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (40g silicagel cột, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (258mg, hiệu suất 91%). LC/MS (ESI) theo tính toán cho  $C_{12}H_{10}F_2N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 266,1; theo thử nghiệm: 266,0.

Bước 2. Axit 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-carboxylic



Dung dịch chứa methyl 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-carboxylat (258mg, 0,973mmol) và lithi hydroxit monohydrat (200mg, 4,8mmol) trong THF (4,0ml) và nước (2,0ml) được đun nóng ở 60°C trong bình đậy kín trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroclorua 1,0M (4,8ml, 4,8mmol) để tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc (5ml), và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (170mg). Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (15ml) và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng H<sub>2</sub>O (3ml) và các pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thêm hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. Sản phẩm thô được dùng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm (70mg). LC/MS (ESI) theo tính toán cho  $C_{11}H_8F_2N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 252,1; theo thử nghiệm: 251,9.

Bước 3. 3-([3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)-4-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Dung dịch chứa 3-amino-4-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] piperidin-1-yl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (38mg, 0,097mmol) trong 1,2-đicloetan (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy sơ bộ chứa axit 3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-carboxylic (18mg, 0,070mmol), HATU (32mg, 0,084mmol), và DIPEA (36μl, 0,21mmol) trong 1,2-đicloetan (0,3ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (20g silicagel cột, rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (18mg, 41%). LC/MS (ESI) theo tính toán cho  $C_{31}H_{36}F_2N_7O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 624,3; theo thử nghiệm: 624,1.

Bước 4. 3-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-carboxamit

Dung dịch chứa 3-([3-amino-6-(2,6-điflorophenyl)pyrazin-2-yl]carbonyl)amino)-4-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl)-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (18mg, 0,029mmol) và lithi hydroxit [1,0]-nước (11,1mg, 0,264mmol) trong MeOH (300μl) và nước (300μl) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và trung hòa bằng dung dịch nước hydroclorua 1,0M (260μl, 0,26mmol). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng H<sub>2</sub>O (3ml) và các pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian (13mg, 87%). Chất trung gian thô được hòa tan trong 1,2-đicloetan (300μl) và TFA (300μl, 3,89mmol), và dung dịch thu được được khuấy ở

nhệt độ môi trường trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong điều kiện áp suất giảm và căn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột C18 5 $\mu$ m OBD<sup>TM</sup> điều chế XBridge<sup>TM</sup>, 30x10mm, 60ml/phút, rửa giải bằng gradien MeCN và nước với 0,05% TFA) để tạo ra muối tris(trifloaxetat) của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai chất đồng phân không đối quang. Theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (Waters SunFire<sup>TM</sup> C18, 2,1 x 50mm, 5 $\mu$ m; lưu tốc 3ml/phút; thể tích nạp 2 $\mu$ l; gradien từ 2% đến 80% B trong 3 phút (A = nước với 0,025% TFA, B = MeCN)), các chất đồng phân không đối quang này có các tính chất dưới đây:

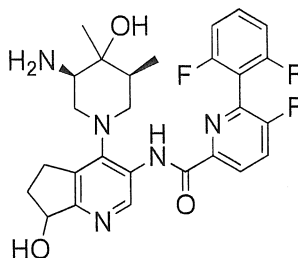
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 0,88 phút, LC/MS (ESI) theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 482,2; theo thử nghiệm: 482,0.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 0,94 phút, LC/MS (ESI) theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 482,2; theo thử nghiệm: 482,0.

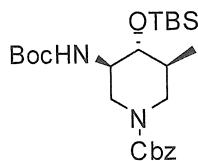
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63

N-{4-[(3R,5S)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

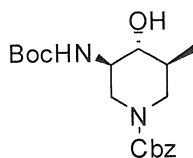


Bước 1. Benzyl-(3R,4R,5S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-1-carboxylat



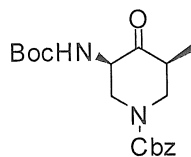
*N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimit (2,6g, 10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl-((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbammat (3,2g, 9,4mmol) (40% độ tinh khiết) trong DCM (25ml), tiếp theo là triethylamin (1,4ml, 10mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối và làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm tạo ra thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 25% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (1,71g, 38%). LCMS theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa (M+Na)<sup>+</sup> *m/z* = 501,3; theo thử nghiệm 501,0.

Bước 2. Benzyl-(3R,4R,5S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-carboxylat



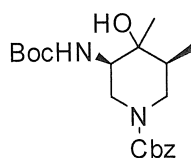
Benzyl-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methyl-4-(1,1,2,2-tetramethylpropoxy)piperidin-1-carboxylat (1,88g, 4,06mmol) được hòa tan trong THF (20ml) và dung dịch tetra-*n*-butylamoni florua 1,0M trong THF (4,7ml, 4,7mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa 2 lần bằng nước muối, sau đó được sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 25% đến 75% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (1,48g, 82%). LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup> *m/z* = 387,2; theo thử nghiệm 387,0.

Bước 3. Benzyl-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat



Pyridin (0,8ml, 10mmol) và periodinan Dess-Martin (1,8g, 4,4mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa benzyl-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-carboxylat (1,22g, 3,35mmol) trong DCM (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Dung dịch chứa hỗn hợp gồm NaHCO<sub>3</sub> và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 40% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu (1,15g, 95%). LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup> *m/z* = 385,2; theo thử nghiệm 385,0.

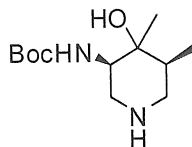
Bước 4. Benzyl-(3R,5S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimetylpiperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa metylmagie bromua trong ete (3,0M, 4,4ml, 13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl-(3R,5S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,61g, 4,44mmol) trong THF (30ml) ở -78°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl, và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 20% đến 80% EtOAc trong hexan để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu (0,95g, 56%). LCMS theo tính toán cho C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup> *m/z* = 401,2; theo thử nghiệm 401,0. 40% nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng cũng

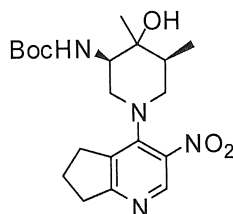
được phân tách.

Bước 5. *Tert*-butyl-[(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate



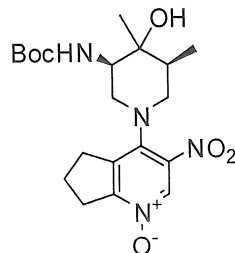
Benzyl-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylate (414mg, 1,09mmol) trong bình được hòa tan trong MeOH (10ml) và 10% paladi trên cacbon (100mg) được bổ sung vào. Bình này được bịt bằng vách ngăn và liên kết với bóng đã được nạp đầy hydro. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu không màu (245mg, 92%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_{25}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 245,2; theo thử nghiệm 245,1.

Bước 6. *Tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



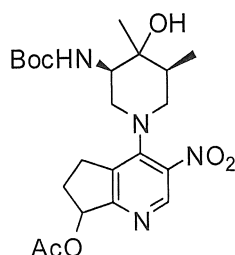
Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (210mg, 1,0mmol), *tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate (255mg, 1,04mmol) và triethylamin (296μl, 2,12mmol) trong rượu isopropylic (1ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 25% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu màu vàng (318mg, 74%). LCMS theo tính toán cho  $C_{20}H_{31}N_4O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 407,2; theo thử nghiệm 407,2.

Bước 7. *Tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát



mCPBA (260mg, 1,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (312mg, 0,768mmol) trong DCM (3,2ml). Sau 2 giờ, LCMS cho thấy mức độ chuyển hóa nguyên liệu ban đầu chỉ là 30%. mCPBA được bổ sung vào thêm vài lần (đến lượng tổng cộng khoảng 10 đương lượng) cho đến khi LCMS cho thấy đã tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu (sau khoảng 7 giờ). Sau đó, dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được sấy khô và sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô nêu ở tiêu đề mục này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 423,2; theo thử nghiệm 423,2.

Bước 8. 4-{(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat

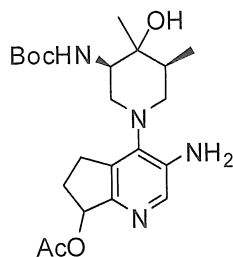


Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (390mg, 0,92mmol) và Ac<sub>2</sub>O (2ml) được khuấy ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên



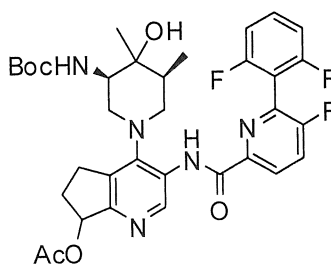
silicagel, rửa giải bằng 20% đến 80% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (196mg, 55% trong 2 bước). LCMS theo tính toán cho  $C_{22}H_{33}N_4O_7$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z$  = 465,2; theo thử nghiệm 465,1.

Bước 9. 3-amino-4-{(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



4-{(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (198mg, 0,426mmol) được hòa tan trong axit axetic (2,8ml), và bột sắt (0,36g, 6,4mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 30ml EtOAc, lọc qua diatomit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được hòa tan trong EtOAc, và trung hòa bằng NaHCO<sub>3</sub>. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc bổ sung. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (176mg, 95%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho  $C_{22}H_{35}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z$  = 435,3; theo thử nghiệm 435,1.

Bước 10. 4-{(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



3-amino-4-{(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (153mg,

0,352mmol), axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (107mg, 0,422mmol), HATU (330mg, 0,88mmol), và DIPEA (180μl, 1,0mmol) được hòa tan trong DMF (4,9ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeCN và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (118mg, 50%). LCMS theo tính toán cho C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 670,3; theo thử nghiệm 670,3.

Bước 11. N-{4-[(3R,5S)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

4-{(3R,5S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl}-3-({[6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (118mg, 0,176mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm MeOH (1ml) và THF (1ml) và dung dịch nước NaOH 0,5M (1ml, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. dung dịch hydroclorua 4,0M trong đioxan (3ml, 10mmol) được bổ sung vào cạn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được làm bay hơi đến khô. Cặn thu được hòa tan trong MeCN và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột Water SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra bốn chất đồng phân không đối quang khác nhau của bis(trifloaxetat) của hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,402 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 528,2; theo thử nghiệm: 528,2. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (dq, *J* = 12,0, 4,2, và 3,4 Hz, 1H), 3,05 (s,

1H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,73 (dt,  $J = 11,4$  và  $6,6$  Hz, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,63 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,445 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z = 528,2$ ; theo thử nghiệm: 528,2.

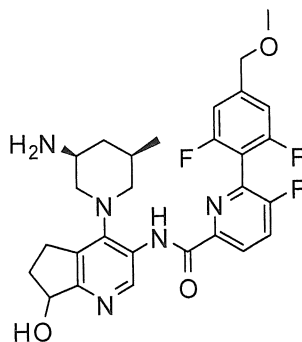
Chất đồng phân không đối quang 3. Đỉnh thứ ba. Thời gian lưu 1,587 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z = 528,2$ ; theo thử nghiệm: 528,2. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (dd,  $J = 8,6$  và  $3,9$  Hz, 1H), 8,22 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,67 (p,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,31 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 3,41 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 3,24 (t,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 3,03 – 2,81 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 1,91 (dq,  $J = 13,2$ ,  $7,1$  Hz, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,67 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

Chất đồng phân không đối quang 4. Đỉnh thứ tư. Thời gian lưu 1,658 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z = 528,2$ ; theo thử nghiệm: 528,2.

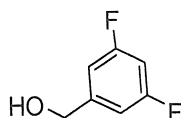
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (3*R*,4*R*,5*R*,7*R*), (3*R*,4*S*,5*R*,7*R*), (3*R*,4*R*,5*R*,7*S*), và ((3*R*,4*S*,5*R*,7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 64

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

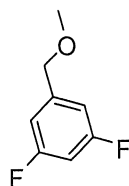


Bước 1. (3,5-điflorophenyl)metanol



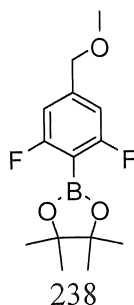
NaBH<sub>4</sub> (1,06g, 28,1mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa 3,5-điflobenzaldehyt (2,00g, 14,1mmol) trong MeOH (20ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, được tôi bằng nước muối, và sau đó được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,88 (br s, 1H) ppm.

Bước 2. 1,3-điflo-5-(metoxymetyl)benzen



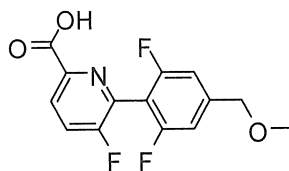
Natri hydrua (1,0g, 25mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa (3,5-điflorophenyl)metanol (1,98g, 13,7mmol) trong THF (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó methyl iodua (4,3ml, 69mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được cô và cạn thu được được phân tích trên cột trên 40g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan, để tạo ra dầu không màu (2,1g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.

Bước 3. 2-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Dung dịch chứa *n*-BuLi trong hexan (1,6M, 9,58ml, 15,3mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1,3-điflo-5-(metoxymetyl)benzen (0,970g, 6,13mmol) trong THF (24ml) ở  $-78^{\circ}\text{C}$ , thông qua phễu nhỏ giọt. Khi việc bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp này được giữ ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,75ml, 18,4mmol) được bổ sung vào thành một lần. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,82 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,37 (s, 12H) ppm.

Bước 4. Axit 6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



Hỗn hợp gồm 2-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,364g, 1,28mmol), metyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (0,300g, 1,28mmol) và DIPEA (0,67ml, 3,8mmol) trong 1,4-đioxan (6ml) và nước (0,30ml) được sục nitơ. Bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (65,5mg, 0,128mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo thành được đun nóng ở  $120^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp này được lọc qua đệm diatomit và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra metyl 6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat ở dạng bột màu trắng.

Metyl 6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat được xử lý bằng THF (2ml), MeOH (2ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (2ml, 2mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các dung môi bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được trung hòa đến độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6 bằng dung dịch HCl 1N. Các chất rắn mà kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (374mg, 98,2%). LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $m/z$  = 298,1; theo

thử nghiệm: 298,0.

Bước 5. N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (256mg, 0,633mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (188mg, 0,633mmol), HATU (481mg, 1,26mmol) trong DMF (1ml) và DIPEA (0,330ml, 1,90mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup> rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat làm chất trung gian.

THF (6ml), MeOH (6ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (6,32ml, 6,32mmol) được bổ sung vào chất trung gian amit. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và sau đó được cô đến khô để tạo ra *tert*-butyl ((3*S*,5*R*)-1-{3-[(6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamit làm chất trung gian thứ hai.

Rượu trung gian được xử lý bằng TFA (6ml) và DCM (6ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (Cột Waters SunFire<sup>™</sup> C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,48 phút.

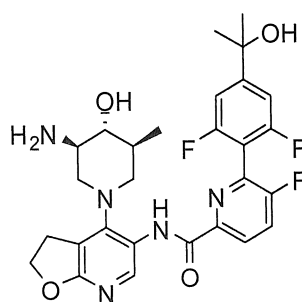
LCMS theo tính toán cho  $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z = 542,2$ ; theo thử nghiệm: 542,1.  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,53 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai: Thời gian lưu 1,56 phút. LCMS theo tính toán cho  $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$   $(M+H)^+$   $m/z = 542,2$ ; theo thử nghiệm: 542,1.  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,52 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H) ppm.

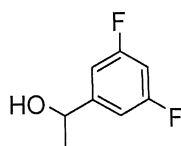
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 65

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-[2,6-difluo-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



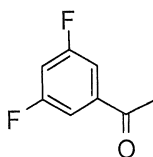
Bước 1. 1-(3,5-diflorophenyl)etanol



Metylmagie bromua trong THF (3,0M; 8,44ml, 25,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3,5-diflobenzaldehyt (3,00g, 21,1mmol) trong THF (30ml) ở

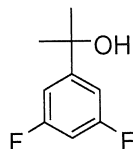
nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, được tôi bằng nước muối, và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu không màu (3,02g, 90,4%). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,89 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,88 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm.

#### Bước 2. 1-(3,5-điflorophenyl)etanon



Periodinan Dess-Martin (9,66g, 22,8mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa 1-(3,5-điflorophenyl)etanol (3,00g, 19,0mmol) trong DCM (40ml) đã được làm nguội trong bể nước đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup> rửa giải bằng EtOAc/hexan (0% đến 40%). Bước tinh chế tạo ra 2,06g (69,6%) hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu không màu. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 2,59 (s, 3H) ppm.

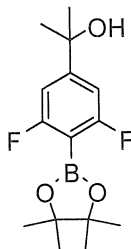
#### Bước 3. 2-(3,5-điflorophenyl)propan-2-ol



Metyl magie bromua trong THF (3,0M; 5,12ml, 15,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1-(3,5-điflorophenyl)etanon (2,00g, 12,8mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước muối, chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu không màu (2,12g, 96,1%).

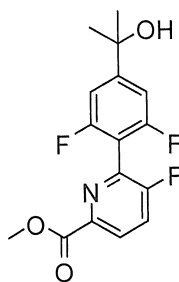


Bước 4. 2-[3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]propan-2-ol



n-BuLi trong hexan (1,6M; 18,2ml, 29,0mmol) được bổ sung từ từ thông qua phễu nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 2-(3,5-điflorophenyl)propan-2-ol (2,00g, 11,6mmol) trong THF (46ml) ở  $-78^{\circ}\text{C}$ . Khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (7,11ml, 34,8mmol) được bổ sung vào thành một lần. Hỗn hợp này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và dung dịch được chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^{+}$   $m/z = 321,2$ ; theo thử nghiệm: 321,0.

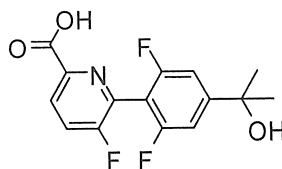
Bước 5. Metyl 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat



Bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (262mg, 0,513mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được sục nitơ gồm 2-[3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]propan-2-ol (1,53g, 5,13mmol), metyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (1,20g, 5,13mmol) và DIPEA (2,7ml, 15mmol) trong 1,4-đioxan (20ml) và nước (1,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở  $120^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 40 phút, sau đó được làm nguội và lọc qua đệm diatomit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc

trong hexan) để tạo ra methyl 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat ở dạng bột màu trắng, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước 6. Axit 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



Methyl 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat, điều chế được như đã được bộc lộ ở Bước 5, được xử lý bằng THF (8ml), MeOH (8ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (8ml, 8mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các dung môi bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được trung hòa đến độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7 bằng dung dịch HCl 1M. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng (0,332g, 20,8%). LCMS theo tính toán cho  $C_{15}H_{13}F_3NO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 312,1$ ; theo thử nghiệm: 312,1.

Bước 7. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

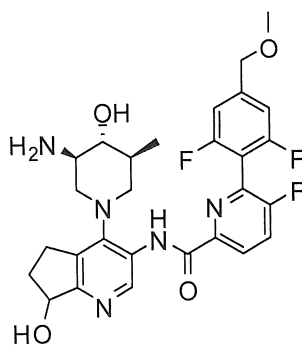
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamit (200mg, 0,418mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (130mg, 0,418mmol), HATU (318mg, 0,836mmol) trong DMF (1,5ml) và DIPEA (218μl, 1,25mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi được tôi bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $Na_2SO_4$ , và cô. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%), để tạo ra chất trung gian amit, *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-{5-[(6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-

2-yl}carbonyl)amino]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate.

Chất trung gian amit điều chế được như trên được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (8ml, 30mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 558,2; theo thử nghiệm: 558,0. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,27 (br s, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66-2,42 (m, 5H), 1,47 (s, 6H), 0,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 66

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (324mg, 0,606mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (180mg, 0,606mmol) và HATU (0,460g, 1,21mmol) trong DMF (3,0ml) và DIPEA (0,316ml, 1,82mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi tôi hỗn hợp phản ứng bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng

cách sử dụng thiết bị CombiFlash® rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra chất trung gian amit, 4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-1-yl)-3-[(6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat.

THF (5ml), MeOH (5ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (5ml, 5mmol) được bổ sung vào chất trung gian amit điều chế được như nêu trên. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được chiết bằng EtOAc (2 lần). Sau đó, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra rượu trung gian, *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-{3-[(6-[2,6-điflo-4-(metoxymetyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate.

Rượu trung gian điều chế được như trên được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (10ml, 40mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu: 1,452 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 558,2; theo thử nghiệm: 558,0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,53 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

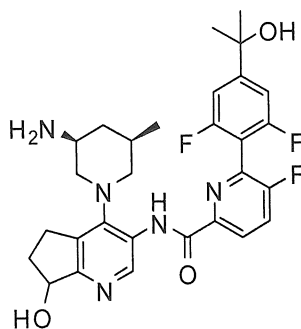
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu: 1,563 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 558,2; theo thử nghiệm: 558,0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,35 (m, 1H),

8,19 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 0,69 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H) ppm.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Ví dụ 67

N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (299mg, 0,739mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (230mg, 0,739mmol) và HATU (562mg, 1,48mmol) trong DMF (0,7ml) và DIPEA (0,386ml, 2,22mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup> rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra chất trung gian amit, 4-{(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl}-3-[(6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat.

Chất trung gian amit điều chế được như trên được xử lý bằng THF (6ml), MeOH (6ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (7,39ml, 7,39mmol) ở nhiệt độ trong

phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra rượu trung gian, *tert*-butyl ((3*S*,5*R*)-1-{3-[({6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl}-5-metylpiiperidin-3-yl)carbammat.

Rượu trung gian điều chế được như trên được xử lý bằng TFA (6ml) và DCM (6ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang ở dạng bột màu trắng.

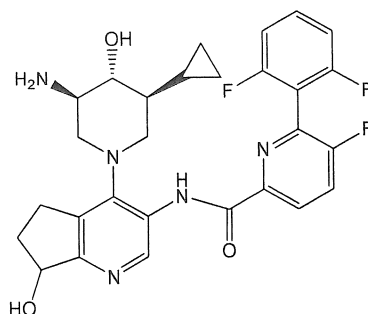
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu: 1,505 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 556,3; theo thử nghiệm: 556,0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,37 (m, 1H), 0,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu: 1,599 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 556,3; theo thử nghiệm: 556,0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,47 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

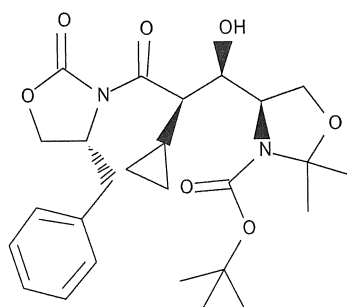
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 68

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xycllopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



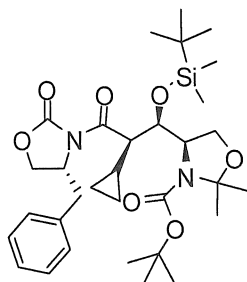
Bước 1. Tert-butyl (4R)-4-[(1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-xycllopropyl-1-hydroxy-3-oxopropyl]-2,2-đimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Dung dịch chứa 1,0M titan tetraclorea trong DCM (9,3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (4R)-4-benzyl-3-(xycllopropylaxetyl)-1,3-oxazolidin-2-on (2,0g, 7,7mmol) ở -40°C trong DCM khan (45ml), trong khí quyển nitơ để tạo ra huyền phù đặc màu vàng. Sau 10 phút, DIPEA (3,36ml, 19,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, khiến màu thay đổi từ vàng thành tím đậm. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến -20°C trong khi khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến -40°C, và dung dịch chứa *tert*-butyl (4R)-4-formyl-2,2-đimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,8g, 7,85mmol) (do Aldrich cung cấp) trong DCM khan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được để khuấy trong thời gian 1,5 giờ nữa ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch NH<sub>4</sub>Cl bão hòa (dung dịch nước) (15ml) vào. Sau khi tách hai lớp tạo ra, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo

phương pháp sắc ký cực nhanh (120g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 60% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này có công thức (1,9g, 50%). LC/MS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{26}H_{36}N_2O_7Na$ : 511,2  $[M+Na]^+$ , theo thử nghiệm 511,1.

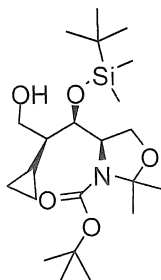
Bước 2. Tert-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-xylopropyl-3-oxopropyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



2,6-lutidin (0,85ml, 7,3mmol) được bổ sung vào dung dịch ở  $-40^{\circ}C$  chứa *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-xylopropyl-1-hydroxy-3-oxopropyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,80g, 3,68mmol) trong DCM khan (10ml), trong khí quyển nitơ. Sau 10 phút, dung dịch chứa *tert*-butyl dimethylsilyl triflometansulfonat (1,1ml, 4,9mmol) trong DCM khan (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần dần đến nhiệt độ môi trường trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng 1,2-dichloetan và làm lạnh đến  $0^{\circ}C$  trước khi tôi bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa (dung dịch nước). Sau khi tách hai lớp tạo ra, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên  $Na_2SO_4$ , cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (120g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này (2,1g, 95%). LC/MS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{32}H_{50}N_2O_7SiNa$ : 625,3  $[M+Na]^+$ , theo thử nghiệm 625,1.

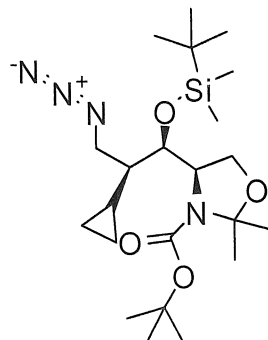


Bước 3. Tert-butyl (4R)-4-((1R,2S)-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyl-3-hydro xypropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Dung dịch chứa *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2R)-3-[(4R)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyl-3-oxopropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (3,3g, 5,5mmol) trong THF khan (50ml) và EtOH (1ml) được làm lạnh đến  $-30^{\circ}\text{C}$  trước khi bổ sung lithi tetrahydroborat (0,24g, 11mmol) vào trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ môi trường trong khi khuấy trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng dietyl ete (36ml) và làm lạnh đến  $0^{\circ}\text{C}$  trước khi bổ sung 1M NaOH (dung dịch nước) (36ml). Sau khi tách các lớp tạo ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc vài lần và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (120g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này có công thức (1,27g, 54%). LC/MS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$ : 452,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , theo thử nghiệm 452,0.

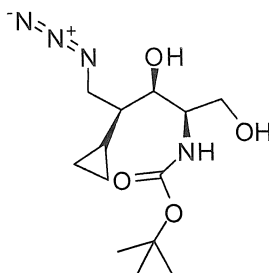
Bước 4. Tert-butyl (4R)-4-((1R,2S)-3-azido-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-xycl-  
opropylpropyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



DIAD (1,2ml, 5,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khí quyển nitơ vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2S)-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-xyclopropyl-

3- hydroxypropyl)-2,2-đimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,3g, 3,0mmol) và triphenylphosphin (1,6g, 6,1mmol) trong THF khan (20ml). Sau khi bổ sung vào xong, chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, diphenylphosphonic azit (1,3ml, 6,2mmol) trong THF khan (1,0ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ, các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (120g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 15% EtOAc-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt (1,18g, 86%). LC/MS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{17}H_{35}N_4O_2Si$ : 355,30  $[M-Boc+H]^+$ , theo thử nghiệm: 355,1.

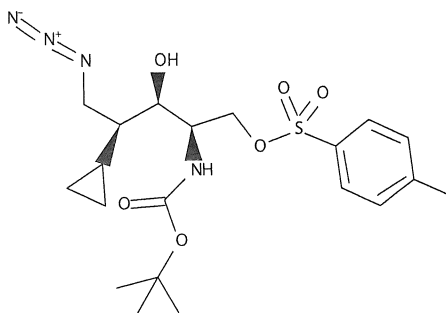
Bước 5. Tert-butyl (2R,3R,4S)-5-azido-4-xyclopropyl-1,3-đihydroxypentan-2-ylcarbammat



Dung dịch chứa *tert*-butyl (4R)-4-((1R,2S)-3-azido-1-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-2-xyclopropylpropyl)-2,2-đimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,16g, 2,55mmol) trong MeOH (5ml) được làm nguội trong bể làm lạnh bằng nước đá, sau đó TFA (4,9ml, 64mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong thời gian 30 phút. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được làm bay hơi theo cách đồng sôi với toluen một vài lần. Sau đó, cặn này được hòa tan trong khan DCM (18ml) và DIPEA (0,99g, 7,6mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,84g, 3,8mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (40g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc/ DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,33g, 43%) và *tert*-butyl [(1R,2R,3S)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-3-xyclopropyl-1- (hydroxymetyl)butyl]carbammat (0,50g, 50%). LCMS (ESI) theo tính toán cho  $C_{13}H_{25}N_4O_4$

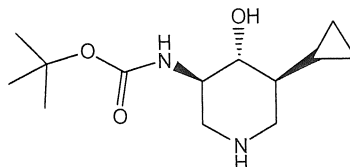
$[M+H]^+$   $m/z = 301,2$ , theo thử nghiệm: 301,2. Đối với *tert*-butyl [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2- $\{[tert\text{-butyl}(\text{dimethyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ -3-xyclopropyl-1-(hydroxymetyl)butyl]carbamát:  
LCMS (ESI) theo tính toán cho  $C_{19}H_{38}N_4O_4SiNa$   $[M+Na]^+$   $m/z = 437,3$ , theo thử nghiệm 437,0

Bước 6. (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-xyclopropyl-3-hydroxypentyl 4-metylbenzensulfonat



4-dimethylaminopyridin (0,055g, 0,20mmol) và *para*-toluensulfonyl clorua (0,55g, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-3-xyclopropyl-2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)butyl]carbamát (0,435g, 1,45mmol) trong pyridin khan (5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và H<sub>2</sub>O (3ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng H<sub>2</sub>O (3 x 3ml) và các pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (40g silicagel cột, rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (506mg, 77%). LCMS (ESI) theo tính toán cho  $C_{15}H_{23}N_4O_4S$   $[M+H-Boc+H]^+$   $m/z = 355,2$ , theo thử nghiệm 355,1

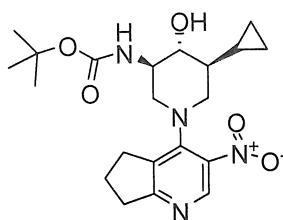
Bước 7. *Tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-3-yl]carbamát



Hỗn hợp gồm (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-xyclopropyl-3- hydroxypentyl 4-metylbenzensulfonat (0,506g, 1,11mmol), DIPEA (0,31ml, 1,8mmol), và 10% paladi (cơ sở khô) trên than hoạt tính (ướt, loại degussa

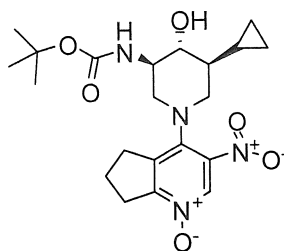
E101 NE/W) (0,1g) trong MeOH (5ml) được khuấy trong khí quyển hydro được đưa vào qua bóng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua đệm diatomit và các chất rắn được rửa kỹ bằng MeOH. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn. Sản phẩm thô được sử dụng một cách trực tiếp ở phản ứng thế chỗ tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{13}H_{25}N_2O_3$  257,2  $[M+H]^+$ , theo thử nghiệm 257,2.

Bước 8. Tert-butyl [(3R,4R,5S)-5-xyclopropyl-4-hydroxy-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



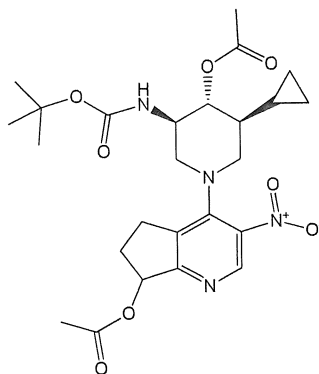
Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (0,094g, 0,47mmol), tert-butyl [(3R,4R,5S)-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-3-yl]carbamate (0,13g, 0,51mmol), và triethylamin (0,26ml, 1,9mmol) trong rượu isopropylic (2ml) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 2 ngày. Sản phẩm mong muốn kết tủa một phần ra khỏi hỗn hợp phản ứng và gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tinh khiết hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,080g). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (20g silicagel cột, rửa giải bằng 0% đến 15% MeOH/DCM) để tạo ra thêm hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,034g, tổng cộng 0,114g, 58%). LCMS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{21}H_{31}N_4O_5$  419,2  $[M+H]^+$ , theo thử nghiệm 419,1.

Bước 9. Tert-butyl [(3R,4R,5S)-5-xyclopropyl-4-hydroxy-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



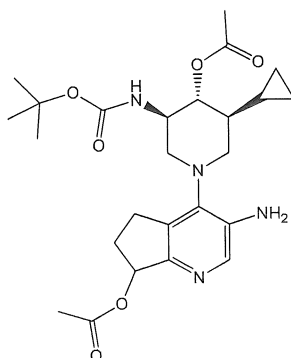
Dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-xylopropyl-4-hydroxy-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xylopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (0,113g, 0,270mmol) trong DCM khan (2,5ml) được làm lạnh đến 0°C và mCPBA (0,080g, 0,33mmol, 4 x 0,020g) được bổ sung vào thành từng phần. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch chứa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,051g, 0,32mmol) trong nước (1ml), tiếp theo là dung dịch nước NaOH 4M (1ml). Các lớp được tách và phân đoạn hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (20g silicagel cột, rửa giải bằng 0% đến 30% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,050g, 43%). LCMS (ESI) *m/z* theo tính toán cho C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 435,2 [M+H]<sup>+</sup>, theo thử nghiệm 435,0.

Bước 10. 4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(axetyloxy)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-xylopropylpiperidin-1-yl]-3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xylopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Ac<sub>2</sub>O (1,30ml, 13,8mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-xylopropyl-4-hydroxy-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-đihydro-5*H*-xylopenta[*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (0,050g, 0,12mmol) và dung dịch thu được đun nóng ở 90°C trong bình đáy kín trong thời gian 16 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong EtOAc và làm lạnh đến 0°C và dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, các lớp được tách và phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,055g, 92%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z* theo tính toán cho C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> 519,2 [M+H]<sup>+</sup>, theo thử nghiệm 519,1.

Bước 11. (3R,4R,5S)-1-[7-(Axetyloxy)-3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-xyclopropylpiperidin-4-yl axetat



Dung dịch chứa 4-[(3R,4R,5S)-4-(axetyloxy)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-xyclopropylpiperidin-1-yl]-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (0,055g, 0,11mmol) trong MeOH (5,0ml) và EtOAc (1,0ml) được khử oxy và được sục nitơ trước khi bổ sung 10% paladi (cơ sở khô) trên than hoạt tính (ướt, loại degussa E101 NE/W) (0,025g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hydro, được đưa vào qua bóng, trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua đệm diatomit và các chất rắn được rửa kỹ bằng EtOAc và MeOH. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này (0,052g, 100%). LCMS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $C_{25}H_{37}N_4O_6$  489,3  $[M+H]^+$ , theo thử nghiệm 489,0.

Bước 12. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-5-xyclopropyl-4-hydroxypiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

Dung dịch chứa (3R,4R,5S)-1-[7-(axetyloxy)-3-amino-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-xyclopropylpiperidin-4-yl axetat (0,050g, 0,10mmol) trong 1,2-đicloetan (0,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-điflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (0,028g, 0,11mmol), HATU (0,056g, 0,15mmol) và DIPEA (0,051ml, 0,29mmol) trong 1,2-đicloetan (0,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và H<sub>2</sub>O (3ml). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng H<sub>2</sub>O (3 x 3ml). Các pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối (3ml), làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong THF (1,3ml) và MeOH (0,4ml) và dung dịch nước NaOH 1M (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1M vào để điều chỉnh độ pH đến  $\sim 7$ . Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 3ml) và các pha nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan (2ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan lại trong MeOH (5ml) và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch  $\text{NH}_4\text{OH}$  bão hòa. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế theo phương pháp HPLC điều chế khởi phát theo khối lượng (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5 $\mu\text{m}$ , rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang 7-hydroxyl của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai đỉnh.

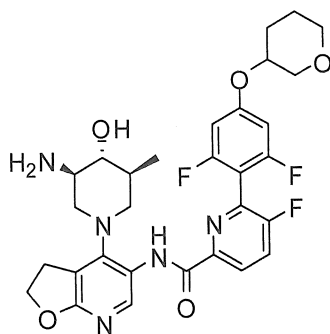
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất (12,4mg). Thời gian lưu 1,09 phút, LCMS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  540,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , theo thử nghiệm 540,0.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai (10,4mg) Thời gian lưu 1,16 phút, LCMS (ESI)  $m/z$  theo tính toán cho  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  540,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , theo thử nghiệm 540,0.

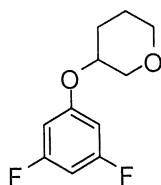
Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7R) và (7S) của hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 69

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

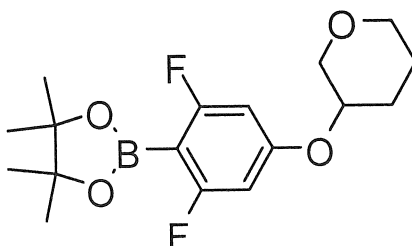


Bước 1. 3-(3,5-diflophenoxy)tetrahydro-2H-pyran



Dung dịch chứa 3,5-diflophenol (1,15g, 8,81mmol), tetrahydro-2H-pyran-3-ol (0,900g, 8,81mmol), triphenylphosphin (2,31g, 8,81mmol) và DIAD (1,74ml, 8,81mmol) trong THF (10ml) được khuấy qua đêm. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® rửa giải bằng EtOAc/hexan (0% đến 30%). Bước tinh chế tạo ra 1,43g (75,8%) hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu.

Bước 2. 3-[3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran

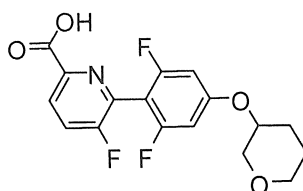


Dung dịch chứa *n*-BuLi trong hexan (1,6M; 10,4ml, 16,6mmol) được bổ sung từ từ thông qua phễu nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 3-(3,5-diflophenoxy)tetrahydro-2H-



pyran (1,42g, 6,63mmol) trong THF (26ml) ở  $-78^{\circ}\text{C}$ . Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được giữ ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,06ml, 19,9mmol) được bổ sung vào thành một lần. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng  $\text{NaHCO}_3$  dung dịch và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng dầu không màu. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{O}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z = 341,2$ ; theo thử nghiệm: 341,1.

Bước 3. Axit 6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic



Hỗn hợp gồm 3-[3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]tetrahydro-2H-pyran (0,436g, 1,28mmol), methyl 6-bromo-5-flopyridin-2-carboxylat (0,300g, 1,28mmol) và DIPEA (0,67ml, 3,8mmol) trong 1,4-đioxan (6ml) và nước (0,3ml) được sục nitơ và sau đó bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi (65,5mg, 0,128mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và đun nóng ở  $120^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 40 phút, sau đó được làm nguội và lọc qua đệm diatomit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra methyl 6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat.

Methyl 6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylat được xử lý bằng THF (2ml), MeOH (2ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (2ml, 2mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ và cặn được trung hòa đến độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6 bằng dung dịch HCl 1M. Chất rắn mà kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu trắng. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z = 354,1$ ; theo thử nghiệm: 353,9.

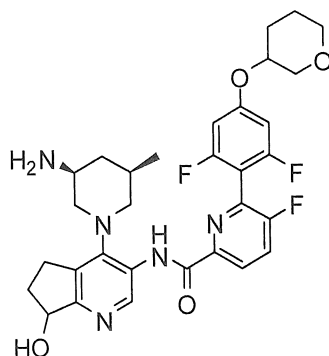
Bước 4. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (20mg, 0,042mmol), axit 6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (18mg, 0,050mmol) và HATU (32mg, 0,084mmol) trong DMF (0,10ml) và DIPEA (22μl, 0,13mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra chất trung gian amit, *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-{5-[(6-[2,6-diflo-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl]amino]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate.

Chất trung gian amit điều chế được như trên được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (1ml, 4mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này cấu hình (*S*) và cấu hình (*R*) của tetrahydropyran) ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 600,2; theo thử nghiệm: 600,2. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,7 và 4,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,7 và 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,46 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 0,65 (2 d, 3H) ppm.

## Ví dụ 70

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (30mg, 0,074mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (26mg, 0,074mmol) và HATU (56mg, 0,15mmol) trong DMF (0,3ml) và DIPEA (39μl, 0,22mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup> rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra chất trung gian amit, 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-methylpiperidin-1-yl]-3-[(6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat.

Chất trung gian amit được xử lý bằng THF (0,7ml), MeOH (0,7ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,74ml, 0,74mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Các dung môi bay hơi hữu cơ được loại bỏ. Cặn được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô để tạo ra rượu trung gian, *tert*-butyl ((3*S*,5*R*)-1-{3-[(6-[2,6-điflo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[b]pyridin-4-yl}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamit.

Rượu trung gian điều chế được như đã nêu trên được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong đioxan (1ml, 5mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cạn thu được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (Cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5µm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

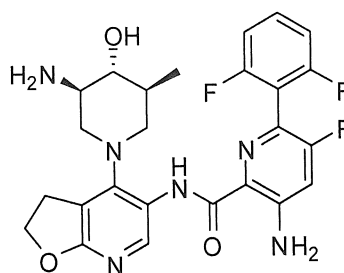
Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu: 1,204 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 598,3; theo thử nghiệm: 598,0.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu: 1,283 phút. LCMS theo tính toán cho C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 598,3; theo thử nghiệm: 598,0.

Các chất đồng phân không đối quang được dự định chỉ định là các chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) đã được phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này, mỗi chất là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có cấu hình (*R*) và cấu hình (*S*) của nhân tetrahydropyran.

Ví dụ 71

3-amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



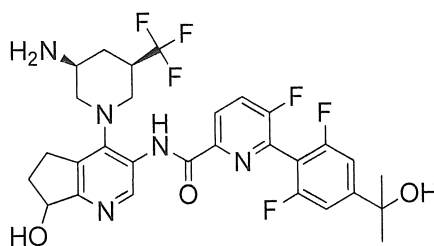
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamit (62mg, 0,13mmol), axit 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (48mg, 0,13mmol) và HATU (99mg, 0,26mmol) trong DMF (0,20ml, 2,6mmol) và DIPEA (68µl, 0,39mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash<sup>®</sup> rửa giải bằng EtOAc/hexan (50% đến 100%) để tạo ra chất trung gian amit, *tert*-butyl [2-({[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-1-yl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl]amino}-carbonyl)-6-(2,6-diflorophenyl)-5-flopyridin-3-yl]carbamate.

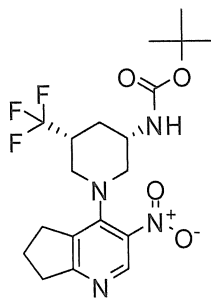
Chất trung gian amit điều chế được như trên được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong đioxan (2ml, 8mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire<sup>™</sup> C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5 $\mu\text{m}$ , rửa giải bằng gradient MeCN/nước chứa 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bột màu trắng. LCMS theo tính toán cho  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z = 515,2$ ; theo thử nghiệm: 515,0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (br s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,68 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 72

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit



Bước 1. *Tert*-butyl [1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate



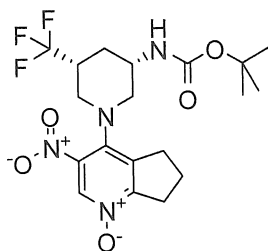
Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (0,34g, 1,7mmol), *cis-tert*-butyl [5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate (0,50g, 1,9mmol) trong rượu isopropylic (1,0g) và DIPEA (1,0ml, 5,7mmol) được khuấy ở 110°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® (cột 40g, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt (0,37g, 50%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 431,2; theo thử nghiệm: 431,0. Nguyên liệu này được đưa đến bước sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (Phenomenex Lux® Xenluloza 4 cột, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron; pha động: 7% EtOH trong hexan; lưu tốc: 18ml/phút đẳng dung môi; nạp vào cột: 10mg/nạp; Thời gian chạy: 24 phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh phân tách của hợp chất nêu ở tiểu đề mục này.

Chất đồng phân đối ảnh 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 16,2 phút.

Chất đồng phân đối ảnh 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 19,1 phút.

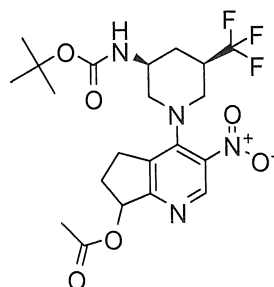
Chất đồng phân đối ảnh 1 được dự định chỉ định là *tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate và chất đồng phân đối ảnh 2 được dự định chỉ định là *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamate.

Bước 2. Tert-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát



mCPBA (0,16g, 0,93mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (0,16g, 0,37mmol) (đỉnh thứ hai, sản phẩm tinh khiết được phân giải trên sắc ký lỏng cao áp không đối xứng từ bước trước) trong DCM (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, sau đó là dung dịch NaOH 1M, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị CombiFlash® (cột 20g) rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan tiếp theo là MeOH/EtOAc (0% đến 30%) để tạo ra 0,10g (60%) hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu đỏ. 0,033g nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng được thu hồi. LCMS theo tính toán cho C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 447,2; theo thử nghiệm: 446,9.

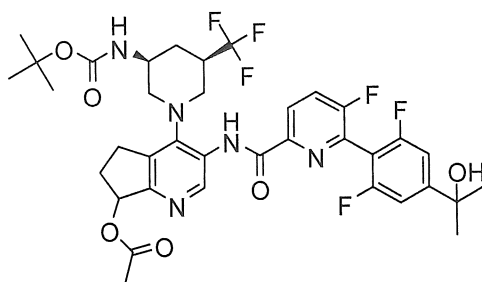
Bước 3. 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-3-nitro-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (0,100g, 0,224mmol) trong Ac<sub>2</sub>O (1,5ml, 16mmol) được khuấy ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong điều kiện áp suất

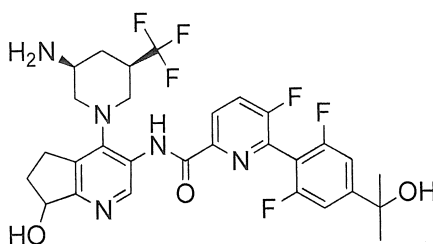
giảm ở 60°C. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (5ml), được rửa nhanh bằng dung dịch NaOH 1N. Pha nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các pha hữu cơ kết hợp được ngưng tụ và được đưa lên cột trên 20g silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu nâu (0,085g, 78%). LCMS theo tính toán cho  $C_{21}H_{28}F_3N_4O_6$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z$  = 489,2; theo thử nghiệm: 489,0.

Bước 4. 4-[(3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-3-[(6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl)carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat



Hỗn hợp gồm 3-amino-4-[(3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (0,010g, 0,022mmol), axit 6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxylic (0,0082g, 0,026mmol), HATU (0,022g, 0,057mmol) trong DMF (0,06ml) và DIPEA (0,011ml, 0,065mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NaOH 1N và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô trên  $Na_2SO_4$  và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn màu nâu. LCMS theo tính toán cho  $C_{36}H_{40}F_6N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z$  = 752,3; theo thử nghiệm: 752,0.

Bước 5. N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-đihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit





Hỗn hợp gồm 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-3-[(6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-yl}carbonyl)amino]-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-7-yl axetat (0,015g, 0,020mmol) trong MeOH (0,8ml), THF (0,8ml) và dung dịch nước NaOH 1,0M (0,8ml, 0,8mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm và pha nước còn lại được chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được xử lý bằng dung dịch HCl 4,0M trong dioxan (0,20ml, 0,80mmol) trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 4,5ml MeOH, trung hòa bằng dung dịch NH<sub>4</sub>OH, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột Waters SunFire™ C18, 19mm x 100mm, cỡ hạt 5μm, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang phân tách của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh thứ nhất. Thời gian lưu 1,24 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 610,2; theo thử nghiệm: 610,0.

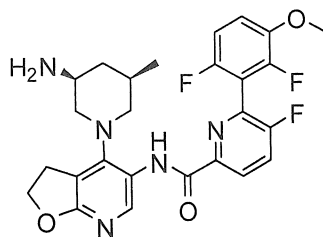
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh thứ hai. Thời gian lưu 1,32 phút, LCMS theo tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> *m/z* = 610,2; theo thử nghiệm: 610,0.

Các chất đồng phân không đối quang này tương ứng với các chất đồng phân không đối quang (7*R*) và (7*S*) của hợp chất nêu ở đề mục này, *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit và *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit. Các chất thay thế khác đồng phân đối ảnh, *N*-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*R*)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit và *N*-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl]-(7*S*)-7-hydroxy-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-

[2,6-điflo-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenyl]-5-flopyridin-2-carboxamit, điều chế được theo quy trình tương tự bắt đầu từ việc sử dụng *tert*-butyl [(3*R*,5*S*)-1-(3-nitro-6,7-đihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl]carbamát (chất đồng phân đối ảnh 1) thu được theo bước 1.

Ví dụ 73

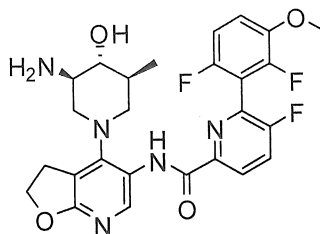
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metylpipeidin-1-yl]-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-6-(2,6-điflo-3-metoxiphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



DIPEA (298mg, 2,30mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-điflo-3-metoxiphenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (232mg, 0,492mmol), *tert*-butyl [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-đihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-5-metylpipeidin-3-yl]carbamát (152mg, 0,436mmol), và HATU (513mg, 1,35mmol) trong DMF (3,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (65,9mg, 29%). LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 514,2; theo thử nghiệm 514,0. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,39 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,26 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 1H), 1,41 – 1,17 (m, 3H), 0,64 – 0,55 (m, 4H) ppm.

## Ví dụ 74

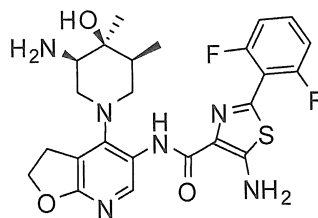
N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-6-(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit



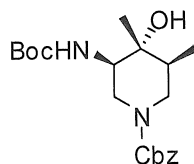
DIPEA (238mg, 1,84mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (176mg, 0,372mmol), *tert*-butyl ((3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (152mg, 0,317mmol), và HATU (374mg, 0,983mmol) trong DMF (3,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào căn thu được, tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Căn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (54mg, 32%). LCMS theo tính toán cho C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 530,2; theo thử nghiệm 530,0. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 1,66 (br, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H) ppm.

## Ví dụ 75

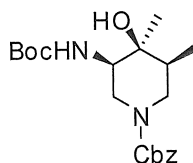
5-amino-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



Bước 1. Benzyl (3R,4R,5S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat



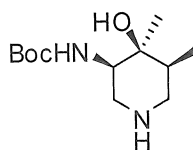
và Benzyl (3R,4S,5S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat



Benzyl (3R,5S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (466mg, 1,29mmol) được bổ sung vào bình sấy trong lò có lắp thanh khuấy từ tính. Bình này được đậy kín bằng vách đã được lót bằng PTFE và được giữ trong khí quyển N<sub>2</sub>. Dung dịch chứa LaCl<sub>3</sub>·2LiCl trong THF (do Aldrich cung cấp, 0,6M, 6,50ml, 3,90mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó được làm lạnh đến -10°C. Dung dịch chứa metylmagie clorua trong THF (3,0M; 1,30ml, 3,90mmol) được bổ sung từ từ vào. Sau khi khuấy ở -10°C trong thời gian 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tối bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl bão hòa và dung dịch được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra benzyl

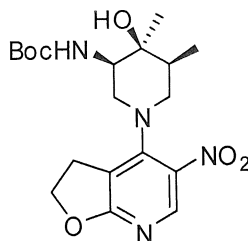
(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat ở dạng dầu không màu (81mg, 17%), Thời gian lưu 2,085 phút.: LCMS theo tính toán cho  $C_{20}H_{30}N_2NaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 401,2; theo thử nghiệm 401,0; và benzyl (3*R*,4*S*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat ở dạng dầu không màu (100mg, 21%), thời gian lưu: 2,247 phút, LCMS theo tính toán cho  $C_{20}H_{30}N_2NaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 401,2; theo thử nghiệm 401,0.

Bước 2. *Tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate



10% trọng lượng Pd trên cacbon (33mg) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa benzyl (3*R*,4*S*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (100mg, 0,265mmol) trong MeOH (5,0ml),. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro nguyên tử (áp suất của quả bóng) trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH), và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (60mg, 92%). LCMS theo tính toán cho  $C_{12}H_{25}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 245,2; theo thử nghiệm 245,0.

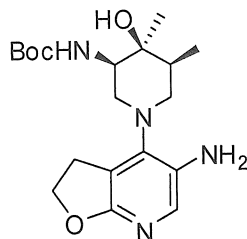
Bước 3. *Tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate



EtOH được bổ sung (2,0ml) vào bình chứa 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin (76mg, 0,26mmol) và *tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate (60mg, 0,24mmol), tiếp theo là DIPEA (114mg, 0,883mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều

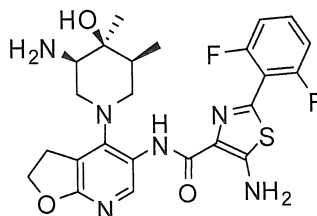
kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn bột màu vàng (68mg, 69%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 409,2; theo thử nghiệm 409,0.

Bước 4. *Tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate



10% trọng lượng Pd trên cacbon (25mg) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa *tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-dimethyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamate (68mg, 0,17mmol) trong MeOH (3,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro nguyên tử (áp suất của quả bóng) trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH), và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (62mg, 98%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{31}N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 379,2; theo thử nghiệm 379,0.

Bước 5. 5-amino-N-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit

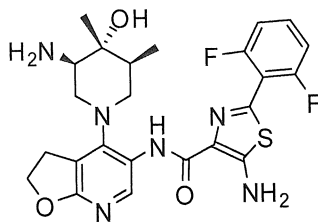


DIPEA (123mg, 0,952mmol) được bổ sung vào vào hỗn hợp gồm axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (75mg, 0,21mmol), *tert*-butyl [(3*R*,4*S*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate (62mg, 0,16mmol) và HATU (196mg, 0,515mmol) trong DMF (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong

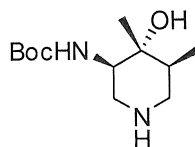
phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (XBridge™ cột C18, rửa giải bằng gradien MeCN/nước chứa 0,1% NH<sub>4</sub>OH, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (25mg, 29%). LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 517,2; theo thử nghiệm 517,0. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,64 – 7,46 (m, 3H), 7,24 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (t,  $J$  = 9,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,37 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,63 (dd,  $J$  = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,39 (br, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,73 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H) ppm.

#### Ví dụ 76

5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



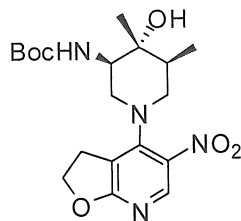
Bước 1. Tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate



10% trọng lượng Pd trên cacbon (29mg) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa benzyl (3R,4R,5S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (81mg, 0,21mmol) trong MeOH (4,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro nguyên tử (áp suất của quả bóng) trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH), và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (46mg, 88%). LCMS theo tính toán cho C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 245,2;

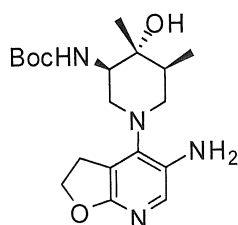
theo thử nghiệm 245,0.

Bước 2. *Tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-đimetyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát



EtOH (2,0ml) được bổ sung vào bình chứa 4-iodo-5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin (59mg, 0,20mmol) và *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-đimetyl-piperidin-3-yl]carbamát (46mg, 0,19mmol), tiếp theo là DIPEA (100mg, 0,772mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong thời gian 15 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề mục này ở dạng rắn bột màu vàng (51mg, 67%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{29}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 409,2; theo thử nghiệm 409,0.

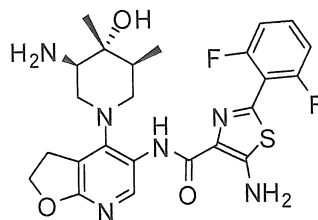
Bước 3. *Tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-hydroxy-4,5-đimetyl-piperidin-3-yl]carbamát



10% trọng lượng Pd trên cacbon (19mg) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa *tert*-butyl [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-4,5-đimetyl-1-(5-nitro-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]carbamát (51mg, 0,13mmol) trong MeOH (3,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro nguyên tử (áp suất của quả bóng) trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm diatomit (được rửa giải bằng MeOH), và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (44mg, 92%). LCMS theo tính toán cho  $C_{19}H_{31}N_4O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 379,2; theo thử nghiệm 379,0.



Bước 4. 5-amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-1-yl]-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-5-yl}-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit



DMF (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-diflorophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (55mg, 0,15mmol), *tert*-butyl [(3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-4-hydroxy-4,5-dimethylpiperidin-3-yl]carbamate (44mg, 0,12mmol) và HATU (134mg, 0,353mmol), tiếp theo là DIPEA (86mg, 0,67mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (2,0ml) được bổ sung vào cặn thu được tiếp theo là TFA (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột C18 XBridge™, rửa giải bằng gradien MeCN/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hydroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (20mg, 34%). LCMS theo tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 517,2; theo thử nghiệm 517,0. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,46 (br, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ A. Thử nghiệm enzym Pim

Các phản ứng thử nghiệm Pim-1 và Pim-3 kinaza cỡ dung tích 20μl được thực hiện trong các đĩa polystyren trắng loại 384 lỗ được chấm 0,8μl hợp chất/DMSO trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, độ pH=7,5, 0,01% Tween-20, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA, 5mM DTT), chứa 0,05μM cơ chất peptit BAD đánh dấu bằng biotin (AnaSpec 62269), 1mM ATP, và 2,5pM (Pim-1, Invitrogen PV3503) hoặc 1,25pM (Pim-3, Millipore 14-738) enzym trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 10μl dung dịch đệm dừng (150mM Tris, pH=7,5,

150mM NaCl, 75mM EDTA, 0,01% Tween-20, 0,3% BSA) có bổ sung kháng thể Phospho-Bad (Ser112) (Cell Signaling 9291) đã được pha loãng 666 lần, và hạt thể cho Streptavidin (PerkinElmer 6760002) cùng với hạt thể nhận Protein-A (PerkinElmer 6760137) ở nồng độ 15µg/ml. Việc bổ sung dung dịch đệm dừng với hạt và dừng các phản ứng được thực hiện trong điều kiện giảm sáng. Trước khi dừng phản ứng, dung dịch đệm dừng với hạt được ủ trước trong thời gian 1 giờ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi dừng phản ứng, các đĩa được ủ trong thời gian 1 giờ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech) trong điều kiện giảm sáng.

Các phản ứng thử nghiệm Pim-2 kinaza loại dung tích 20µl được thực hiện trong các đĩa polystyren trắng loại 384 lỗ chấm 0,8µl hợp chất/DMSO trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, độ pH=7,5, 0,01% Tween-20, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA, 5mM DTT), chứa 0,05µM cơ chất peptit CREBtit đã được đánh dấu bằng florescein (Invitrogen PV3508), 1mM ATP, và 1nM enzym (Invitrogen PV3649) trong thời gian 2 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 10µl dung dịch đệm pha loãng TR-FRET (Invitrogen PV3574) với 30mM EDTA và 1,5nM kháng thể LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). Sau khi ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa được đọc trên đầu đọc đĩa PHERAStar FS (BMG Labtech).

Các hợp chất theo sáng chế có IC<sub>50</sub> bằng 2µM hoặc thấp hơn khi được thử về hoạt tính của PIM kinaza trong các điều kiện thử nghiệm đã bộc lộ trên đây được xem là có hoạt tính.

Mặc dù các thử nghiệm *in vitro* trên đây được thực hiện ở nồng độ 1mM ATP, các hợp chất còn có thể được đánh giá về hiệu lực và hoạt tính *in vitro* đối với đích PIM sử dụng các điều kiện K<sub>m</sub>, khi nồng độ của ATP được đặt ở trị số K<sub>m</sub> và thử nghiệm này là nhạy hơn đối với hoạt tính ức chế PIM.

Ví dụ B. Thử nghiệm tế bào đối với Pim

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được thử về hoạt tính ức chế PIM theo ít nhất một trong số các thử nghiệm tế bào dưới đây. Các hợp chất theo sáng chế có IC<sub>50</sub> bằng 10µM hoặc thấp hơn khi được thử về hoạt tính của PIM kinaza trong các điều kiện thử nghiệm tế bào bộc lộ dưới đây đã và sẽ được coi là có hoạt tính.

### Thử nghiệm tăng sinh tế bào Pim

Các tế bào KG-1A mua được từ ATCC (Manassas, VA) và các tế bào KMS.12.BM mua được từ NIBIO, ngân hàng tế bào JCRB (Tokyo, Nhật bản) và được duy trì trong các môi trường nuôi cấy đã đề xuất, lần lượt RPMI, 10% FBS (môi trường Roswell Park Memorial Institute 1640 có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò) và IMDM 20% FBS (Môi trường Dulbecco đã được cải biến (Modified Dulbecco's Medium - MDM) theo Iscove với 20% huyết thanh bào thai bê) (Mediatech, Manassas, VA). Để đo hoạt tính chống tăng sinh của các hợp chất thử nghiệm, cả hai dòng tế bào được cấy với môi trường nuôi cấy ( $2 \times 10^3$  tế bào/lỗ/trong 200  $\mu$ l) trong polystyren liên kết siêu thấp loại 96 lỗ (Costar<sup>®</sup>) với sự có mặt hoặc không có mặt của khoảng nồng độ các hợp chất thử nghiệm. Sau 4 ngày, [<sup>3</sup>H]-thymidin, 1  $\mu$ Ci/10  $\mu$ l/lỗ (PerkinElmer, Boston, MA) trong môi trường nuôi cấy được bổ sung vào dịch nuôi cấy tế bào trong 16 giờ nữa trước khi hoạt tính phóng xạ kết hợp được tách bằng cách lọc với Packard Microplate Harvester bằng nước thông qua các đĩa lọc GF/B sợi thủy tinh đã được làm ướt sơ bộ polyetylenimin 0,3% (Packard Bioscience/PerkinElmer, Boston, MA). Đĩa này được đo bằng cách đếm nhấp nháy lỏng bằng thiết bị đếm nhấp nháy TopCount<sup>®</sup> (PerkinElmer). IC<sub>50</sub> được xác định bằng cách khớp đường cong mức độ ức chế theo phần trăm so với logarit nồng độ chất ức chế bằng cách áp dụng phần mềm GraphPad Prism<sup>®</sup> 5.0.

### Thử nghiệm phát tín hiệu Pim pBAD

Các tế bào KG-1A được mua từ ATCC (Manassas, VA) và các tế bào KMS.12.BM được mua từ NIBIO, ngân hàng tế bào JCRB (Tokyo, Nhật bản) và được duy trì lần lượt trong các môi trường nuôi cấy đã được đề xuất, RPMI, 10% FBS và IMDM 20% FBS (Mediatech, Manassas, VA). Để đo hoạt tính ức chế pBAD của các hợp chất, cả hai dòng tế bào được cấy với môi trường nuôi cấy ( $1 \times 10^6$ /lỗ/100  $\mu$ l đối với KG1A và  $4 \times 10^5$  tế bào/lỗ/trong 100  $\mu$ l đối với KMS12BM) trong các đĩa polypropylen đáy chữ V loại 96 lỗ (Matrix, Thermo Fisher, Mỹ) và ủ 30 phút ở 37°C để bình thường hóa mức độ phát tín hiệu tế bào sau khi xử lý. Các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào trong khoảng nồng độ thích hợp và được ủ tiếp trong thời gian 2,5 giờ nữa đối với các tế bào KMS.12.BM và trong thời gian 4 giờ đối với các tế bào KG1-A. Các đĩa được ly tâm ở 2000 vòng/phút trong thời gian

10 phút và dịch nổi được hút. 100µl dung dịch đệm phân giải bằng các chất ức chế proteaza (Cell Signaling Technologies, Danver, MA, Sigma, St Louis MO, EMD, Mỹ) được bổ sung vào các viên này, được trộn kỹ và đặt trên nước đá trong thời gian 30 phút. Các dịch phân giải được làm đông lạnh qua đêm ở -80°C. Để đo hoạt tính pBAD, kit ELISA (thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym - enzyme-linked immunosorbent assay) do Cell Signaling cung cấp (ELISA pBAD photpho Path Scan do Cell Signaling cung cấp) được sử dụng. 50µl dịch phân giải được thử theo quy trình ELISA và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm trên đầu đọc đĩa SpectraMax® M5 (do Molecular Devices, Sunnyvale, CA cung cấp). IC<sub>50</sub> được xác định bằng cách khớp đường cong mức độ ức chế theo phần trăm theo logarit nồng độ chất ức chế bằng cách áp dụng phần mềm GraphPad Prism® 5.0.

Dữ liệu thu được đối với các hợp chất làm ví dụ, thu được bằng cách áp dụng các phương pháp nêu trong Ví dụ A, được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu thử nghiệm enzym Pim

| Ví dụ                                 | IC <sub>50</sub> của Pim1 (nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2 (nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3 (nM) |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1                                     | +                              | 277                            | +                              |
| 2                                     | >40                            | >2000 <sup>1</sup>             | >40                            |
| 3                                     | +                              | +                              | +                              |
| 4                                     | +                              | >2000                          | +                              |
| 5                                     | +                              | +                              | +                              |
| 6                                     | +                              | >2000                          | +                              |
| 7                                     | +                              | +                              | +                              |
| 8                                     | +                              | >2000                          | +                              |
| 9                                     | +                              | +                              | +                              |
| 10                                    | +                              | ++                             | +                              |
| 11                                    | +                              | ++                             | +                              |
| 12                                    | +                              | +                              | +                              |
| 13                                    | +                              | >2000                          | +                              |
| 14                                    | +                              | +                              | +                              |
| 15 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                              | +                              | +                              |

| Ví dụ                                 | IC <sub>50</sub> của Pim1<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3<br>(nM) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 15 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 16 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | >2000                             | +                                 |
| 16 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | >2000                             | +                                 |
| 17                                    | +                                 | ++                                | +                                 |
| 18 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 18 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 19 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | >2000                             | ++                                |
| 19 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 20                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 21                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 22 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 22 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 23 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 23 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 24                                    | +                                 | >2000                             | +                                 |
| 25                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 26                                    | +                                 | >2000                             | +                                 |
| 27                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 28                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 29                                    | +                                 | ++                                | +                                 |
| 30                                    | +                                 | ++                                | +                                 |
| 31                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 32                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 33                                    | +                                 | ++                                | +                                 |

| Ví dụ                                               | IC <sub>50</sub> của Pim1<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3<br>(nM) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 34                                                  | +                                 | >2000                             | +                                 |
| 35                                                  | >40                               | >2000 <sup>2</sup>                | >40                               |
| 36                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 37 (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 37 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 37 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 38                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 39                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 40                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 41                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 42                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 43                                                  | +                                 | +                                 | +                                 |
| 44 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 44 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 45 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 45 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 46 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 46 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 47 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 47 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |
| 48 (chất đồng phân không đối quang 1)               | +                                 | ++                                | +                                 |
| 48 (chất đồng phân không đối quang 2)               | +                                 | +                                 | +                                 |

| Ví dụ                                 | IC <sub>50</sub> của Pim1<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3<br>(nM) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 49 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 49 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 50                                    | +                                 | ++                                | +                                 |
| 51 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 51 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 52                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 53 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 53 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 54 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 54 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 55 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 55 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 56 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 56 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 57                                    | +                                 | ++                                | +                                 |
| 58 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 58 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 59 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 59 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 60 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |

| Ví dụ                                 | IC <sub>50</sub> của Pim1<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3<br>(nM) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 60 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 61 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | >2000                             | >40                               |
| 61 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 62 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 62 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | ++                                | +                                 |
| 63 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 63 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 63 (chất đồng phân không đối quang 3) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 63 (chất đồng phân không đối quang 4) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 64 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 64 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 65                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 66 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 66 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 67 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 67 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 68 (chất đồng phân không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 68 (chất đồng phân không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 69                                    | +                                 | +                                 | +                                 |
| 70 (chất đồng phân                    | +                                 | +                                 | +                                 |



| Ví dụ                                    | IC <sub>50</sub> của Pim1<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim2<br>(nM) | IC <sub>50</sub> của Pim3<br>(nM) |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| không đối quang 1)                       |                                   |                                   |                                   |
| 70 (chất đồng phân<br>không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 71                                       | +                                 | +                                 | +                                 |
| 72 (chất đồng phân<br>không đối quang 1) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 72 (chất đồng phân<br>không đối quang 2) | +                                 | +                                 | +                                 |
| 73                                       | +                                 | +                                 | +                                 |
| 74                                       | +                                 | +                                 | +                                 |
| 75                                       | +                                 | +                                 | +                                 |
| 76                                       | +                                 | +                                 | +                                 |

1000nM<IC<sub>50</sub>≤10000nM: +++

100nM<IC<sub>50</sub>≤1000nM: ++

IC<sub>50</sub>≤100nM: +.

<sup>1, 2</sup> Hợp chất 2 ức chế Pim2 (100nM<IC<sub>50</sub>≤1000nM) và hợp chất có công thức 35 ức chế PIM2 (1000nM<IC<sub>50</sub>≤10000nM) ở nồng độ ATP K<sub>m</sub> chứ không phải là nồng độ 1mM.

Ngoài các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này, các cải biến khác nhau theo sáng chế, sẽ là rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các cải biến đó cũng được dự tính trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu viện dẫn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tất cả các patent, công bố đơn yêu cầu cấp patent, và các công bố, đã được viện dẫn trong bản mô tả này, được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc chứa chất ức chế Pim, trong đó thuốc này được bào chế để dùng kết hợp với tác nhân chống ung thư, trong đó chất ức chế Pim là *N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, và trong đó tác nhân chống ung thư được chọn từ abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitiđin, bevacizumab, bexaroten, bleomyxin, bortezombi, bortezomib, busulfan để dùng qua đường tĩnh mạch, busulfan để dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, đacarbazin, đactinomyxin, dalteparin natri, dasatinib, đaunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, đoxetaxel, đoxorubixin, đromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridiđin, fludarabin, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamicin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamit, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib đitosylat, lenaliđomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed đinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrine, rasburicaza, rituximab, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thaliđomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.
2. Tổ hợp gồm chất ức chế Pim và tác nhân chống ung thư,

trong đó chất ức chế Pim là *N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, và

trong đó tác nhân chống ung thư được chọn từ abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan để dùng qua đường tĩnh mạch, busulfan để dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, đacarbazin, đactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin diftotox, dexrazoxan, doxetaxel, doxorubixin, đromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposít phosphat, etoposít, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, ozogamicin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib đitosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed đinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrine, rasburicaza, rituximab, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat và zoledronat.

3. Thuốc theo điểm 1, trong đó chất ức chế Pim là *N*-{4-[3-amino-4-hydroxy-5-methylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit hoặc muối được dụng của chúng.

4. Thuốc theo điểm 1, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4-[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
5. Thuốc theo điểm 1, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4-[(3R,4R,5S,7R)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
6. Thuốc theo điểm 1, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4-[(3R,4R,5S,7S)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
7. Thuốc theo điểm 1, trong đó tổ hợp gồm chất ức chế Pim và tác nhân chống ung thư được bào chế cùng nhau trong thuốc.
8. Tổ hợp theo điểm 2, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4\text{-}[3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
9. Tổ hợp theo điểm 2, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
10. Tổ hợp theo điểm 2, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4\text{-}[(3R,4R,5S,7R)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.
11. Tổ hợp theo điểm 2, trong đó chất ức chế Pim là  $N\{4\text{-}[(3R,4R,5S,7S)\text{-}3\text{-amino-}4\text{-hydroxy-}5\text{-methylpiperidin-}1\text{-yl}]\text{-}7\text{-hydroxy-}6,7\text{-dihydro-}5H\text{-xyclopenta}[b]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}\text{-}6\text{-(}2,6\text{-diflophenyl)}\text{-}5\text{-flopyridin-}2\text{-carboxamit}$  hoặc muối được dụng của chúng.

12. Tổ hợp theo điểm 2, trong đó tổ hợp này gồm chất ức chế Pim và tác nhân chống ung thư được bào chế cùng nhau trong chế phẩm.